

S3-Leitlinie

Therapie der Psoriasis vulgaris

AWMF-Register-Nr.: 013 - 001, 2021

ICD-10 Code: L40.0

Schlagworte: Psoriasis, Psoriasis vulgaris, Systemtherapie Psoriasis, Topische Therapie Psoriasis

Zitation der Leitlinie:

Nast A et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. (2021) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Nast A et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. (2021) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Stand: 19/02/2021

Nächste Überprüfung: 02/2022

Methodische Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Alexander Nast

Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.6.2023



S3-Leitlinie: Therapie der Psoriasis vulgaris

AUTOREN:

Alexander Nast ¹, Andreas Altenburg ², Matthias Augustin ³, Wolf-Henning Boehncke ⁴, Peter Härle ⁵, Joachim Klaus ⁶, Joachim Koza ⁶, Ulrich Mrowietz ⁷, Hans-Michael Ockenfels ⁸, Sandra Philipp ⁹, Kristian Reich ¹⁰, Thomas Rosenbach ¹¹, Martin Schlaeger ¹², Gerhard Schmid-Ott ¹³, Michael Sebastian ¹⁴, Ralph von Kiedrowski ¹⁵, Tobias Weberschock ^{16,17}, Corinna Dressler¹

BASIEREND AUF:

A Nast, C Smith, PI Spuls, G Avila Valle, Z Bata-Csörgö, H Boonen, E De Jong, I Garcia-Doval, P Gisondi, D Kaur-Knudsen, S Mahil, T Mäliköinen, JT Maul, S Mburu, U Mrowietz, K Reich, E Remenyik, KM Rønholt, PG Sator, M Schmitt-Egenolf, M Sikora, K Strömer, O Sundnes, D Trigos, G Van Der Kraaij, N Yawalkar, C Dressler

Beim Verfassen dieser Leitlinie haben die Autoren*innen auf einer Vorversion (vor dem Peer Review) der folgenden Publikation aufgebaut und diese außerdem adaptiert, neu zusammengesetzt und übersetzt: EUROGUIDERM GUIDELINE ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS von Nast A et al., deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/jdv.16915> und <https://doi.org/10.1111/jdv.16926> veröffentlicht ist und zudem auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Die adaptierte Leitlinie hat das für Leitlinien vorgesehene Freigabeverfahren des European Dermatology Forum nicht durchlaufen.

AFFILIATIONEN:

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM); ² Städtisches Klinikum Dessau, Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Immunologisches Zentrum; ³ Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg; ⁴ Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de dermatologie et vénéréologie; ⁵ Katholisches Klinikum Mainz; ⁶ Deutscher Psoriasis Bund e.V.; ⁷ Psoriasis-Zentrum, Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; ⁸ Klinikum Hanau, Haut- und Allergieklinik; ⁹ Hautarztpraxis Oranienburg; ¹⁰ Zentrum für Translationale Forschung bei entzündlichen Hauterkrankungen, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, Universitätsmedizin Hamburg-Eppendorf; ¹¹ Hautarztpraxis Osnabrück; ¹² Hautarztpraxis Oldenburg; ¹³ Berolina Klinik, Löhne; ¹⁴ Hautarztpraxis Mahlow; ¹⁵ Dermatologische Spezial- und Schwerpunktpraxis Selters; ¹⁶ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main; ¹⁷ Arbeitsgruppe EbM Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt/Main

INTERESSENKONFLIKTERKLÄRUNGEN:

Für die Autor*innen der deutschen Version: Siehe Leitlinienreport der deutschen Adaption auf www.awmf.org. Für die Autor*innen der EuroGuiDerm Version: Siehe Methods Report EuroGuiDerm Guideline (Dressler C, Avila Valle G, Jacubzyk R, Nast A. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – methods & evidence report. Available at:

<https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>
26.01.2021])

[accessed:

Übersicht der wichtigsten Empfehlungen

Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Übersicht zu den wichtigsten Empfehlungen (Abbildung 1, Tabelle 1 und Tabelle 2).

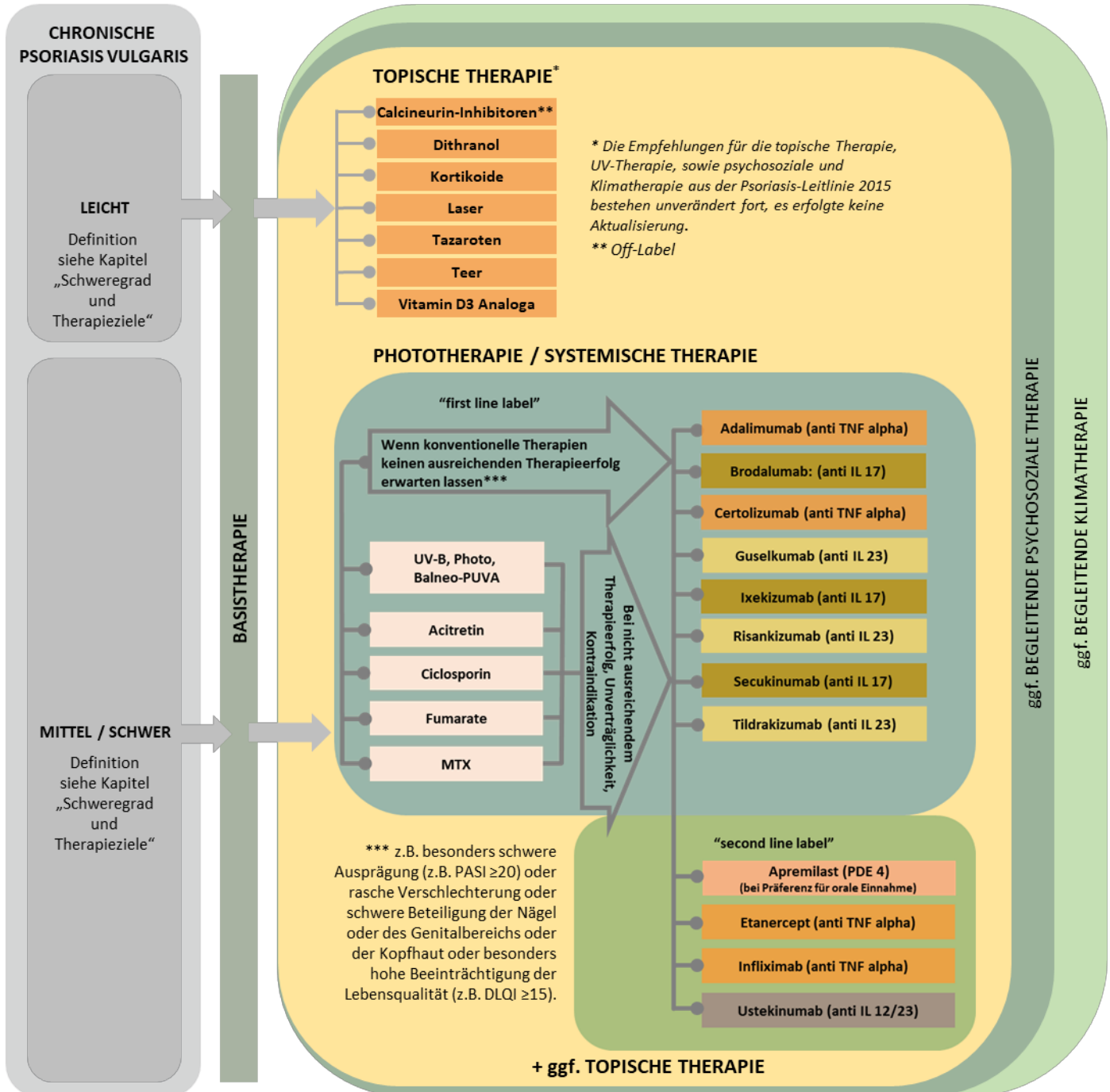


Abbildung 1: Übersicht der Therapieoptionen

Tabelle 1: Entscheidungsmatrix (I) zu den konventionellen Therapien mit Expertenkonsens zu deren Eignung in besonderen klinischen Situationen

<div>Therapie</div> <div>Besondere Situationen</div>	Konventionelle Systemtherapeutika			
	Acitretin	Ciclosporin	Fumarate	Methotrexat
Psoriasis Arthritis				↑↑ periphere aktive Gelenkbeteiligung
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis			↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis	↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)		
Diabetes mellitus / Metabolisches Syndrom		↓		↓
Dyslipidämie	↓	↓		
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓		↑
Herzkrankheit: Ischämische Herzerkrankung	↓	↓		↑
latente / behandelte Tuberkulose	↑		↑	
Schwangerschaft	↓↓		↓	↓↓

Tabelle 2: Entscheidungsmatrix (II) zu den Biologika mit Expertenkonsens zu deren Eignung in besonderen klinischen Situationen

<div>Therapie</div> <div>Besondere Situationen</div>	Small molecules	TNF Inhibitoren				anti-IL12/23p40	anti-IL17			anti-IL23		
	Apremilast	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab
Psoriasis Arthritis		↑↑ bei Nichtansprechen auf MTX										
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn			↑↑ 1. Wahl					↓		↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF alpha nicht geeignet		
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ 2. Wahl orale Behandlung		↑↑ 1. Wahl			↑↑ 1. Wahl	↓		↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF alpha nicht geeignet			
Diabetes mellitus / Metabolisches Syndrom												
Dyslipidämie												
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓↓				↑						
Herzkrankheit: Ischämische Herzerkrankung		↑										
latente / behandelte Tuberkulose	↑	↓↓					↑		↑			
Schwangerschaft	↓				↑							

Legende für Tabelle und Tabelle

Symbole	Bedeutung
↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter*innen von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt der möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen der individuellen Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
	Siehe Hintergrundtext und spezifische Empfehlungen im jeweiligen Kapitel
↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

Inhaltsverzeichnis

I.	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss	13
II.	Ergänzende Dokumente	14
III.	Finanzierung	14
IV.	Gegenstand und Ziele der Leitlinie	14
V.	Patientenzielgruppe und zu behandelnde Fragestellungen	15
VI.	Zielgruppe dieser Leitlinie	16
VII.	Schweregrad und Therapieziele	17
	i. Bestimmung der Krankheitsaktivität	17
	ii. Definition des Schweregrades	17
	iii. Therapieziele	18
	iv. Zeit bis zum Wirkungseintritt	19
VIII.	Methodik	20
IX.	Allgemeine Empfehlungen	28
X.	Leitlinientext und Empfehlungen	34
1.	Konventionelle Systemtherapie	34
1.1.	Acitretin	34
1.1.1.	Anwendungshinweise	34
1.1.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen ²¹⁻²³	36
1.1.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ^{24,25}	36
1.1.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung ²⁶	37
1.1.5.	Wichtige Kontraindikationen ²⁷	37
1.1.6.	Arzneimittelinteraktionen ²⁸	37
1.2.	Ciclosporin	38
1.2.1.	Anwendungshinweise ^{21,22}	38
1.2.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen ²¹⁻²³	40
1.2.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ²⁵	40
1.2.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung ²⁶	42
1.2.5.	Wichtige Kontraindikationen ²⁹	43
1.2.6.	Arzneimittelinteraktionen ^{27,28}	43
1.3.	Dimethylfumarat/Fumarsäureester	45
1.3.1.	Anwendungshinweise	45
1.3.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	45
1.3.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	47
1.3.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung	47
1.3.5.	Wichtige Kontraindikationen	48

1.3.6.	Arzneimittelinteraktionen	48
1.4.	Methotrexate (MTX).....	49
1.4.1.	Anwendungshinweise.....	49
1.4.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	50
1.4.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	51
1.4.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	52
1.4.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	52
1.4.6.	Arzneimittelinteraktionen	53
2.	Biologikatherapie und „small molecules“	55
2.1.	Adalimumab	55
2.1.1.	Anwendungshinweise.....	55
2.1.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	56
2.1.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	57
2.1.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	58
2.1.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	59
2.1.6.	Arzneimittelinteraktionen	60
2.2.	Apremilast	61
2.2.1.	Anwendungshinweise.....	61
2.2.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	62
2.2.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	62
2.2.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	63
2.2.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	64
2.2.6.	Arzneimittelinteraktionen	64
2.3.	Brodalumab	66
2.3.1.	Anwendungshinweise.....	66
2.3.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	67
2.3.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	68
2.3.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	70
2.3.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	71
2.3.6.	Arzneimittelinteraktionen	71
2.4.	Certolizumab – pegol.....	72
2.4.1.	Anwendungshinweise.....	72
2.4.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	73
2.4.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	74
2.4.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	75
2.4.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	76

2.4.6.	Arzneimittelinteraktionen	76
2.5.	Etanercept	78
2.5.1.	Anwendungshinweise.....	78
2.5.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	79
2.5.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	80
2.5.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	81
2.5.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	81
2.5.6.	Arzneimittelinteraktionen	82
2.6.	Guselkumab.....	84
2.6.1.	Anwendungshinweise.....	84
2.6.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	85
2.6.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	86
2.6.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	86
2.6.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	86
2.6.6.	Arzneimittelinteraktionen	87
2.7.	Infliximab	88
2.7.1.	Anwendungshinweise.....	88
2.7.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	89
2.7.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	90
2.7.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	92
2.7.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	93
2.7.6.	Arzneimittelinteraktionen	94
2.8.	Ixekizumab.....	95
2.8.1.	Anwendungshinweise.....	95
2.8.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	96
2.8.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	97
2.8.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	98
2.8.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	98
2.8.6.	Arzneimittelinteraktionen	99
2.9.	Risankizumab.....	100
2.9.1.	Anwendungshinweise.....	100
2.9.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	101
2.9.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	102
2.9.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	102
2.9.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	102
2.9.6.	Arzneimittelinteraktionen	102

2.10.	Secukinumab	104
2.10.1.	Anwendungshinweise.....	104
2.10.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen.....	105
2.10.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	106
2.10.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	107
2.10.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	107
2.10.6.	Arzneimittelinteraktionen	107
2.11.	Tildrakizumab	109
2.11.1.	Anwendungshinweise.....	109
2.11.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	110
2.11.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	110
2.11.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	111
2.11.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	111
2.11.6.	Arzneimittelinteraktionen	111
2.12.	Ustekinumab	112
2.12.1.	Anwendungshinweise.....	112
2.12.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen	113
2.12.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	113
2.12.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	114
2.12.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	114
2.12.6.	Arzneimittelinteraktionen	114
2.13.	Biosimilars	116
2.14.	Neu zugelassene Medikamente und Behandlungen in der Pipeline.....	117
3.	Hilfestellungen für besondere klinische Situationen und bei Vorliegen von Komorbidität	118
3.1.	Psoriasis-Arthritis: Wie sollten Psoriasis-Patienten mit begleitender Psoriasis-Arthritis behandelt werden?	118
3.2.	Entzündliche Darmerkrankungen: Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt werden?.....	121
3.3.	Krebs: Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden?	124
3.4.	Depression: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken behandelt werden?	129
3.5.	Diabetes: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Diabetes mellitus behandelt werden?.....	132
3.6.	Herzkrankheit: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und/oder kongestiver Herzinsuffizienz behandelt werden?.....	136

3.7.	Nierenerkrankung: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Nierenversagen / Nierenschädigung behandelt werden?	145
3.8.	Neurologische Erkrankungen: Welche Behandlungen sind für Psoriasis-Patienten mit neurologischen Erkrankungen geeignet?	149
3.9.	Virushepatitis: Wann und wie sollten Psoriasis-Patienten auf Virushepatitis untersucht werden, und wie sollten Patienten, die positiv getestet werden, behandelt werden?	154
3.10.	Tuberkulose: Wie soll vor und während einer Behandlung mit Biologika auf Tuberkulose gescreent werden?	159
3.11.	Tuberkulose: Wie soll das Management bei Patienten mit Psoriasis und einem positivem Tuberkulose-Testergebnis erfolgen?	160
3.12.	Kinderwunsch/Schwangerschaft: Wie sollten Psoriasis-Patient*Innen mit aktuellem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden?	164
3.13.	Impfungen: Wie sollten Impfungen bei Psoriasis-Patienten unter systemischer Behandlung gehandhabt werden?	174
3.14.	Immunogenität: Entwicklung von Antikörpern gegen die zielgerichteten Therapien bei Psoriasis	176
3.15.	Covid-19: Leitlinien für die systemische Therapie der Psoriasis während der Covid-19-Pandemie	177
XI.	Stärken und Grenzen	178
XII.	Referenzen	179
XIII.	Abkürzungsverzeichnis	201

I. Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss

Bei dieser Leitlinie handelte es sich um eine Adaption der EUROGUIDERM GUIDELINE ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS von Nast A et al., deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/jdv.16915> und <https://doi.org/10.1111/jdv.16926> veröffentlicht ist und zudem auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Die Autoren haben die EuroGuiDerm-Leitlinie sorgfältig überprüft und kommentiert, Teile der Leitlinie an die Versorgungssituation in Deutschland angepasst und über alle Abschnitte, in denen Empfehlungen ausgesprochen werden, abgestimmt. Für weitere Informationen, auch bezüglich des Konsensverfahrens gemäß dem AWMF-Regelwerk, siehe Abschnitt Methodik unten sowie den separat veröffentlichten Methodenbericht.

Die EuroGuiDerm Guideline on the Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris wurde gemäß dem EuroGuiDerm Methods Manual v1.3 entwickelt, welches auf der Webseite der European Dermatology Forum (EDF) im Unterabschnitt „EuroGuiDerm/EDF Guidelines“ zu finden ist: <https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>.

Diese Leitlinie unterliegt den Bestimmungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial- 4.0.

Was ist neu?

Die neu für die Psoriasis zugelassenen Medikamente Brodalumab, Certolimumab pegol, Guselkumab, Ixekizumab, Risankizumab, Tildrakizumab wurden in die Leitlinie aufgenommen und mit entsprechenden Hinweisen zur Durchführung der Therapie versehen. Der Abschnitt „Besondere Patientengruppen und Behandlungssituationen“ wurde komplett überarbeitet. Im Abschnitt „Tuberkulose (TB) Screening“ ist insbesondere der Wegfall des Tuberkulose Hauttestes zu erwähnen, zudem wurden Empfehlungen ergänzt, wie bei V.a. auf latente TB das Management erfolgen soll. Im Bereich der Psoriasisarthritis ist als wesentliche Veränderung insbesondere die gleichrangige Positionierung der IL 17 Antagonisten gegenüber der TNF alpha Antagonisten zu nennen. Für Patientinnen mit Kinderwunsch/ bestehender Schwangerschaft steht in der neuen Leitlinie explizit Certolizumab pegol als stark empfohlenes Medikament im Vordergrund. Die Datenlage zur Sicherheit der Systemtherapien bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen ist auch für das Update weiterhin sehr begrenzt. Die Leitlinie gibt auch in der

Aktualisierung keine Empfehlung für ein bestimmtes Biologikum zur Therapie dieser Patient*innengruppe.

II. Ergänzende Dokumente

- *Appendix A: Empfehlungen zu topischer Therapie, Phototherapie, sonstige Therapien, Schnittstellendefinition*
- *Appendix B: Evidenzreport*
- *Leitlinienreport*
- *PowerPoint Slideset zur Leitlinienimplementierung*

Alle Dokumente finden Sie in aktueller Version auf folgender Seite: www.debm.charite.de

III. Finanzierung

Die deutsche adaptierte Fassung der englischsprachigen EuroGuiDerm-Leitlinie wurde durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft finanziert. Die Entwicklung des englischsprachigen Originals ist durch das EuroGuiDerm Centre for Guideline Development gefördert worden.

IV. Gegenstand und Ziele der Leitlinie

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Ärztinnen und Ärzte in der Praxis und Klinik eine anerkannte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und adäquaten Therapie für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris an die Hand zu geben. Damit sollen die durch die Psoriasis verursachte Morbidität vermindert und Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besser vermieden werden.

Weitere Ziele in der Erstellung der Leitlinie waren außerdem:

- neue Therapien und Evidenz zu berücksichtigen
- die Empfehlungen zu systemischen Therapien mit Biologika zu aktualisieren
- einen Behandlungsalgorithmus zu entwickeln, der sowohl biologische als auch nicht-biologische Systemtherapien miteinschließt
- klare Empfehlungen zu Monitoring und Durchführung der verschiedenen Therapieoptionen auszusprechen
- eine Reihe kurzer Leitfäden mit visuellen Hilfen zu entwickeln, um die Implementierung der Leitlinie zu erleichtern

- Anleitung in der Behandlung besonderer Patientengruppen und im Umgang mit speziellen Behandlungssituationen zu geben (hauptsächlich auf Expertenmeinung basierend)

V. Patientenzielgruppe und zu behandelnde Fragestellungen

Patientenzielgruppe sind Erwachsene jeglichen Geschlechts mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris (ob mit oder ohne Diagnose der Psoriasis-Arthritis). Die in der Leitlinie zu behandelnden Hauptfragen sind wie folgt:

- Welche Therapieoptionen sind im Hinblick auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit am besten geeignet, um den individuellen Bedürfnissen und eventuellen Komorbiditäten eines jeden Patienten gerecht zu werden?
- Wie ist die gewählte Therapie am besten durchzuführen und zu kontrollieren?
- Wie werden häufige Komorbiditäten (z.B. begleitende Arthritis) am besten gehandhabt? (siehe Tabelle 3)

Diese Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Anwendung konventioneller Systemtherapien (Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat), sowie der Gruppe der „small molecules“ (Apremilast) und der Biologika mit den Substanzklassen anti-TNF- (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab – pegol, Infliximab), anti-IL12/23p40- (Ustekinumab), anti-IL17A (Ixekizumab, Secukinumab), anti-IL17RA (Brodalumab) und anti-IL23p19-Therapeutika (Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab). Des weiteren umfasst die Leitlinie die Klimatherapie, psychosoziale Therapie, die topischen Therapien sowie die Fototherapie. Diese finden sich als Übernahme der vorherigen Fassung der Leitlinie aus dem Jahre 2015 im Appendix.

Um in der Leitlinie berücksichtigt zu werden, mussten Therapien für die Behandlung der Psoriasis vulgaris eine Zulassung in Europa aufweisen. Die in der Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen basieren, wann immer möglich, auf Evidenz aus einer methodisch fundierten¹ systematischen Übersichtarbeit und Metaanalyse sowie auf der konsentiert-abgestimmten klinischen Erfahrung der Mitglieder der Expertengruppe. Die unten aufgeführten Komorbiditäten und besonderen klinischen Situationen werden außerdem auch in der Leitlinie diskutiert und beleuchtet.

Tabelle 3: Übersicht der Themengebiete und zu behandelnden Fragen bei Vorliegen von Komorbidität und für besondere klinische Situationen

THEMENGEBIET	FRAGEN
Psoriasis-Arthritis	– Wie sollten Psoriasis-Patienten mit begleitender Psoriasis-Arthritis behandelt werden?
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	– Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt werden?
Krebs	– Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden?
Depression	– Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken behandelt werden?
Diabetes mellitus	– Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Diabetes mellitus behandelt werden?
Herzkrankheit	– Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und/oder kongestiver Herzinsuffizienz behandelt werden?
Nierenerkrankung	– Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Nierenversagen / Nierenschädigung behandelt werden?
Neurologische Erkrankungen	– Welche Behandlungen sind für Psoriasis-Patienten mit neurologischen Erkrankungen geeignet?
Virushepatitis	– Wann und wie sollten Psoriasis-Patienten auf Virushepatitis untersucht werden, und wie sollten Patienten, die positiv getestet werden, behandelt werden?
Tuberkulose-Screening	– Wie soll vor und während einer Behandlung mit Biologika auf Tuberkulose gescreent werden?
Tuberkulose und Therapie	– Wie soll das Management bei Patienten mit Psoriasis und einem positivem Tuberkulose-Testergebnis erfolgen?
Kinderwunsch/Schwangerschaft	– Wie sollten Psoriasis-Patienten mit aktuellem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden?
Impfungen	– Wie sollten Impfungen bei Psoriasis-Patienten unter systemischer Behandlung gehandhabt werden?

VI. Zielgruppe dieser Leitlinie

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.

VII. Schweregrad und Therapieziele

i. Bestimmung der Krankheitsaktivität

Trotz einiger Nachteile ist der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI), der erstmals 1978 als Endpunkt in einer Retinoidstudie eingeführt wurde, das am besten etablierte Instrument zur Erfassung der Schwere von Hautsymptomen bei Psoriasispatienten². Ein weiteres Instrument, das in der täglichen Versorgung eine rasche Bestimmung des Schweregrades einer Psoriasis vulgaris ermöglicht, ist die sogenannte standardisierte globale Einschätzung des Arztes („Physician Global Assessment“; PGA). Es existieren verschiedene PGAs mit unterschiedlichen Begrifflichkeiten und Skalen. Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung der Krankheitsschwere ist die sogenannte „Body Surface Area“ (BSA), eine Schätzung des Prozentsatzes der erkrankten Körperoberfläche³. Daneben ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität („health-related quality of life“; HRQoL) eine wichtige Zielgröße, die zur Erfassung der Krankheitsschwere aber auch als Endpunkt in klinischen Studien eingesetzt wird. Um die Auswirkungen einer Psoriasis vulgaris auf die HRQoL zu erfassen, wird überwiegend der Dermatology Life Quality Index (DLQI) eingesetzt. Dieser besteht aus einem Fragebogen mit 10 Items zu Symptomen und Gefühlen, Aktivitäten des täglichen Lebens, Freizeit, Arbeit und Schule, persönlichen Beziehungen und durch die Behandlung verursachten Problemen⁴. Die Konstruktvalidität des DLQI wird jedoch in Frage gestellt: Items, die mit der Option „Frage betrifft mich nicht“ beantwortet werden, werden nämlich so bewertet, als hätten sie keine Auswirkungen auf das Leben des Patienten und tragen deshalb keine Punkte zum Gesamtscore bei. Dies führt dazu, dass der Gesamtscore niedriger ausfällt als in bestimmten Fällen zu rechtfertigen ist⁵. Über die oben beschriebenen Instrumente hinaus können weitere Parameter zur Erfassung der Schwere der Erkrankung hilfreich sein.

ii. Definition des Schweregrades

Die Bestimmung des Schweregrades bei der Psoriasis ist ein komplexes Unterfangen, bei dem viele klinische aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität betreffende Aspekte berücksichtigt werden müssen. Die vorhandenen Instrumente sind mit diversen Unzulänglichkeiten behaftet und bilden, wie auch häufig von Patienten berichtet, das Gesamtbild des Patienten in seiner Komplexität nicht vollständig ab:

“Severity has become defined “technically and bureaucratically”, in terms of scores derived from instruments like say, PASI, DLQI and Skindex-25. These simply fail to capture the seriousness of psoriasis as experienced by those who have the disease.” (Mara Maccarone, Ray Jobling, Patient perspective, patient representatives EDF Guidelines 2015)

Die aktuell gebräuchlichste Definition des Schweregrades der Psoriasis ist stark beeinflusst durch die in klinischen Studien übliche Einteilung und wurde zuletzt in einem Europäischen Konsensusprojekt im Jahre 2011 umfangreich diskutiert und konsentiert.

Definition des Schweregrades des Psoriasis (nach Mrowietz et al.)⁶

- Leichte Psoriasis: BSA ≤ 10 und PASI ≤ 10 und DLQI ≤ 10
- Mittelschwere bis schwere Psoriasis: (BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10

Beim Vorliegen folgender Kriterien erfolgt zudem ebenfalls eine Einordnung als mittelschwere bis schwere Psoriasis („Upgrade-Kriterien“):

Ausgeprägte Erkrankung von sichtbaren Arealen, ausgeprägte Erkrankung der Kopfhaut, Erkrankung des Genitalbereichs, Erkrankung der Handflächen und Fußsohlen, Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln, Jucken und damit einhergehendes Kratzen, Vorliegen therapieresistenter Plaques.

Konsens

iii. Therapieziele

Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit realistischer Weise nicht bei allen Patienten erreicht werden.

Für die erfolgreiche Etablierung von Therapiezielen ist es wichtig, ein Mindestziel zu definieren, dass 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.

Eine PASI 75-Antwort ist das minimale Therapieziel am Ende der Induktionstherapie der Psoriasis, das im weiteren Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen weiter überprüft werden sollte.

In Anbetracht der Tatsache, dass auch höhere Therapieziele wie PASI90 mit den neuen Antikörpertherapien bei der Mehrheit der behandelten Patienten erreicht werden können und mehr Patienten eine höhere Lebensqualität mit höheren Verbesserungsraten erreichen, wird derzeit eine Diskussion über höhere Therapieziele oder über einen absoluten PASI ≤ 3 oder DLQI

≤2 geführt.

Bei Vorliegen von Kriterien wie einer ausgeprägten Erkrankung von sichtbaren Arealen, ausgeprägten Erkrankung der Kopfhaut, Erkrankung des Genitalbereichs, Erkrankung der Handflächen und Fußsohlen, Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln, Jucken und damit einhergehendem Kratzen, oder dem Vorliegen therapieresistenter Plaques wird empfohlen, das Erreichen des individuell für diese Form der Beteiligung festgelegte Therapieziel (z.B. unter Verwendung entsprechender Scores wie dem Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) zu prüfen und die Therapie bei nicht Erreichen entsprechend anzupassen.

Starker Konsens

Für schnell wirkende Medikamente sollte die Überprüfung des Erreichens von Therapiezielen am Ende der Induktionstherapie nach zehn bis zwölf Wochen, bei Medikamenten mit langsam einsetzender Wirkung 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 bis zwölf Wochen, statt.

iv. Zeit bis zum Wirkungseintritt

Die Auswirkungen einer Psoriasis vulgaris auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können schwerwiegend sein. Obwohl es sich bei der Psoriasis um eine chronische Hautkrankheit handelt, wurde das rasche Erreichen der Erscheinungsfreiheit als entscheidende Zielgröße für Patienten identifiziert⁷. Dabei ist aber zu beachten, dass die Zeit bis zum Wirkungseintritt verschiedener Therapien der Psoriasis je nach Wahl der Therapie variiert⁷. Eine Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten berichtet Ergebnisse, die sich für die Berechnung der Zeit bis zum Wirkungseintritt verschiedener Therapien eignen⁸⁻¹⁰. Dies kann z.B. als die Zeit definiert werden, bis 25 % oder 50 % der Patienten eine bestimmte PASI-Antwort oder ACR-Antwort (modifizierte American Rheumatology Kriterien) erreichen. Es gibt kaum Daten, die eine Einschätzung einer für den Patienten akzeptablen Wartezeit bis zum Eintreten des Therapieerfolges ermöglichen. Als ein Model hierfür können Daten von Patienten, die klinische Studien vorzeitig wegen mangelnder Wirksamkeit abbrechen, analysiert werden. Hierbei zeigte sich, dass der stärkste Anstieg der Studienabbrecher wegen mangelnder Wirksamkeit um die Wochen 10-12 auftritt¹¹. Werden Sequenzen langsam wirkender Therapien mit niedrigen Ansprechraten eingesetzt, müssen Patienten aber womöglich „lange Wartezeiten“ erdulden, bis

eine spürbare, klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität eintritt¹².

VIII. Methodik

Für weitere Informationen, siehe auch Leitlinienbericht (online supplement oder www.awmf.org). Diese Leitlinie ist eine Update der Fassung von 2017 "S3 Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris" ^{13,14}.


Die Aktualisierung erfolgte als eine Adaptierung der „EUROGUIDERM GUIDELINE ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS“ von Nast A et al., deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/jdv.16915> und <https://doi.org/10.1111/jdv.16926> veröffentlicht ist und zudem auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Einige Abschnitte der Leitlinie wurden aus den Vorversionen ohne Änderungen übernommen. Die "EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris" wurde entsprechend des EuroGuiDerm Methods Manual v1.3 entwickelt. Das Manual ist verfügbar über die Homepage des European Dermatology Forums (EDF) (<https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>).

Die Abschnitt zu Klimatherapie, psychosozialer Therapie, topischer Therapie (eine Anpassung im Hintergrundtext), Fototherapie und Schnittstellendefinition aus der Version von 2015 wurden bzgl. relevanter Anpassungen geprüft und die Gültigkeit verlängert. Diese Abschnitte sind der Leitlinie im Appendix beigegefügt.

Standardisierte Begriffe adaptiert von der GRADE Working Group wurden zur einheitlichen Formulierung aller Empfehlungen der neu überarbeiteten Abschnitte verwendet¹⁵, siehe folgende Übersicht.

Formulierung der Empfehlungen, adaptiert von ¹⁶⁻¹⁹

Strength	Wording	Symbols	Implications
Starke Empfehlung für eine Vorgehensweise	„wird empfohlen“ / „wir empfehlen“		Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen und können diese Zeit stattdessen für die Überwindung von Barrieren bei der Implementierung und der Therapieadhärenz einsetzen. In den meisten

			klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
Schwache Empfehlung für eine Vorgehensweise	„kann empfohlen werden“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter*innen von Gesundheitsleistungen müssen sich mehr Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Interessengruppen.
Empfehlung offen / keine Empfehlung	„es kann keine Empfehlung für oder gegen ... ausgesprochen werden“	0	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen diese Intervention aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. unklares oder ausgeglichenes Nutzen-/Risiko-Verhältnis, keine verfügbare Evidenz, etc.)
Schwache Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	„kann nicht empfohlen werden“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden.
Starke Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	„wird nicht empfohlen“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

Jede konsentierende Empfehlung wird in der Leitlinie von einer Box eingerahmt und wie unten dargestellt: die linke Spalte beinhaltet den Inhalt der Empfehlung unter Verwendung der standardisierten Begriffe bzw. Leitliniensprache; die mittlere Spalte zeigt durch Pfeile und farbige Hinterlegung, die Richtung und Stärke der Empfehlung; und die rechte Spalte zeigt die Stärke des Konsenses in der Expertengruppe und die Evidenzbasis (Expertenkonsens vs. evidenzbasiert).

Beispiel einer Empfehlung aus der Langfassung der Leitlinie mit standardisierter Leitliniensprache und Symbolik:

Der Ausschluss einer TB wird vor Einleitung einer Therapie mit MTX oder einem Biologikum mittels IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assays) und einem Röntgenthorax empfohlen .	↑↑	Starker Konsens Konsensbasiert
---	----	-----------------------------------

Über die Empfehlungen hinaus sind auch die „Anwendungshinweise“ und (in der Langfassung der Leitlinie) die „Empfehlungen für Laborkontrollen“ von der Expertengruppe als klinischer Konsensuspunkt konsentiert worden („konsensbasiert“).

Konsensusprozess

Die “EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris” wurde von allen Experten gelesen. Die Hintergrundtexte wurden abschnittsweise und die Empfehlungen einzeln in einem online Delphi Verfahren abgestimmt, Kommentare gesammelt, von der Methodiker Gruppe zusammengestellt, an die Experten zurückgegeben und überarbeitete Entwürfe final im Rahmen von drei online Konsensuskonferenzen konsentiert. Die Moderation erfolgte durch Prof. Dr. Alexander Nast, AMWF Leitlinienberater und methodischer Koordinator.

Externer Review / Freigabe durch die Fachgesellschaften / Implementierung

Ein ausgiebiger externer Review erfolgte im Rahmen der Erstellung der europäischen Leitlinien. Dieser umfasste u.a. verschiedene nationale Fachgesellschaften, Vertreter der pharmazeutischen Industrie sowie die Mitglieder des European Dermatology Forums.

Die Freigabe der für Deutschland adaptierten Fassung erfolgte nach Begutachtung durch die 2+2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft / des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen sowie weitere beteiligter Fachexperten und Reviewer des JDDGs.

Die Dissemination erfolgt im Rahmen des bestehenden DDG Disseminationsprogramms.

Aktualisierung / Gültigkeit

Eine kontinuierliche Aktualisierung in Anbindung an die Europäische Leitlinie als „living guideline“ ist angestrebt und wird gemäß AWMF-Regelwerk (Version 2.0) mindestens jährlich erfolgen. Ansprechpartner für eine Aktualisierung ist Prof. Dr. Alexander Nast (debm01@charite.de).

Netzwerk-Metaanalysen lesen und verstehen

Von Emilie Sbidian, MD PhD und Laurence Le Cleach, MD PhD

Eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) ermöglicht die Schätzung der Effektgrößen für alle paarweisen Vergleiche von Interventionen, die innerhalb eines Netzwerks miteinander verbunden sind – einschließlich derer, die bisher noch nicht in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) direkt verglichen wurden. Letztere werden als indirekte Vergleiche bezeichnet.

Voraussetzungen für eine methodisch gut durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse

1. Population(en), Interventionen, Komparatoren und Endpunkte sollten *a priori* in einem publizierten Studienprotokoll festgehalten sein.
2. Die Literaturrecherche sollte so breitgefasst bzw. vollständig wie möglich sein und auch relevante nichtpublizierte Daten miteinschließen.
3. Das Verzerrungsrisiko in jeder eingeschlossenen Studie, einschließlich Selektionsbias (Randomisierung), Durchführungs-/Detektionsbias (Verblindung), Attritionsbias (ungleiche Verteilung fehlender Daten und Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse) und „reporting bias“ (selektives Berichten von Endpunkten), sollte bewertet worden sein.
4. Die Heterogenität, d.h. die Variabilität des wahren Effekts der jeweiligen Interventionen sollte sowohl bezüglich der direkten Vergleiche (mittels I^2) als auch des gesamten Netzwerks (mittels Heterogenitätsparameter und Prädiktionsintervalle) geprüft worden sein.
5. Die Inkonsistenz, d.h. das Ausmaß der Nicht-Übereinstimmung der direkten und indirekten Schätzungen für einen Vergleich, sollte unter Anwendung des schleifenspezifischen Ansatzes und/oder der Side-Splitting-Methode berechnet worden sein.
6. Die Voraussetzung der Transitivität, d.h. dass es zwischen den eingeschlossenen Studien keine wesentlichen über die verschiedenen Vergleiche hinausgehenden Unterschiede gibt, wurde erfüllt.

Anhand dieser Methoden und Kriterien (u.a. auch unter Berücksichtigung eventuell fehlender Präzision, indirekter Vergleiche und Publikationsbias) sollten die Autorinnen und Autoren der Netzwerk-Metaanalyse ihr Vertrauen in die berechneten Effektschätzer von hoch bis sehr gering eingestuft und dies berichtet haben.

Wie die Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse ausgewertet werden

Wertvolle Informationen liefern vor allem Grafiken der Netzwerk-Geometrie (Abbildung 2): Jeder Kreis steht für eine unterschiedliche Intervention, und die Größe des Kreises ist proportional zur Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer. Jede Linie stellt wiederum einen direkten Vergleich von Interventionen dar, und ihre Größe ist proportional zur Anzahl der Studien, in denen dieser Vergleich untersucht wird.

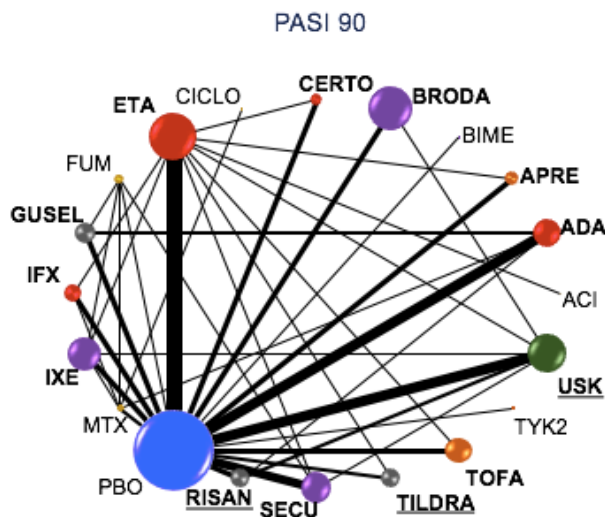


Abbildung 2: Netzwerk-Plot [Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration]

Darüber hinaus zeigen Forest-Plots (Abbildung 3) alle relativen Effekte aus der Netzwerk-Metaanalyse gegenüber Placebo mit 95%-Konfidenzintervallen.

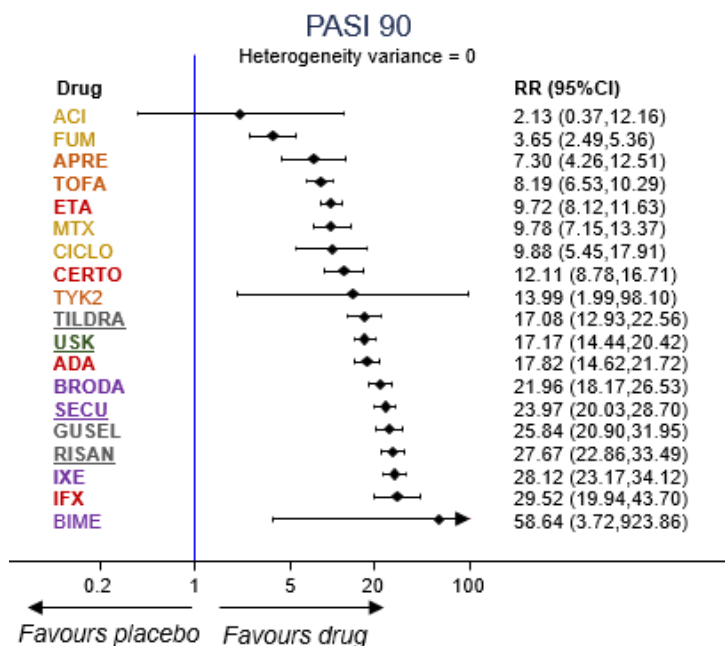


Abbildung 3: Forest-Plot (Relative Effekte versus Placebo) [Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration]

Für einen gegebenen Endpunkt kann für jede Intervention eine sogenannte kumulative Rangkurve gezeichnet werden. Für jeden der möglichen Plätze in einer Rangordnung gibt diese Kurve die kumulative Wahrscheinlichkeit an, dass eine Intervention den jeweiligen Platz einnimmt. Wird die Fläche unter der kumulativen Rangkurve („surface under the cumulative ranking curve“, kurz: SUCRA) errechnet, stellt das Ergebnis ein numerisches Gesamtranking (bezüglich des gegebenen Endpunkts) für die jeweilige Intervention dar. Der SUCRA-Wert rangiert von 0% (wenn sicher ist, dass es sich bezüglich des Endpunkts um die schlechteste Intervention handelt) bis 100% (wenn sicher ist, dass es sich bezüglich des Endpunkts um die beste Intervention handelt). Allerdings wird im Ranking u.a. das Ausmaß der Unterschiede in den Effekten zwischen den Interventionen nicht berücksichtigt. Intervention 1 könnte zum Beispiel ein höheres Ranking aufweisen (d.h. eine höhere Wahrscheinlichkeit, als die bessere Intervention klassifiziert zu werden) als Intervention 2, ohne dass sich die Effektivität der beiden Interventionen bezüglich der relevanten Endpunkte signifikant unterscheidet.

Abhilfe schaffen kann eine sogenannte Ranking- bzw. League-Tabelle, in der die in der Netzwerk-Metaanalyse generierten Schätzer des relativen Effekts und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für alle möglichen Interventionspaare dargestellt werden. In der Abbildung 4 erscheinen die Interventionen in Rangfolge, der Größe des relativen Effekts bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts folgend. Im unteren Dreieck bedeutet ein relativer Effekt größer 1 ein Vorteil gegenüber der Intervention, die weiter links steht.

Bei Auswertung der Ergebnisse einer NMA muss immer berücksichtigt werden, dass das Vertrauen in die jeweiligen Effektschätzer je nach Endpunkt und Intervention variieren kann. Darüber hinaus müssen die Ergebnisse immer mit Vorsicht interpretiert werden, je nachdem welche Interventionen und Dosen gepoolt werden und welche Forschungslücken im jeweiligen Bereich bestehen.

IFX	1.01 [0.47,2.18]	1.86 [0.85,4.08]	5.49 [0.33,92.34]	1.13 [0.48,2.66]	0.99 [0.47,2.08]	1.07 [0.48,2.40]	1.13 [0.54,2.37]	1.32 [0.49,3.56]	1.24 [0.61,2.53]	1.82 [0.18,18.67]	1.51 [0.52,4.39]	0.75 [0.10,5.91]	1.24 [0.60,2.56]	2.55 [1.26,5.18]	1.10 [0.48,2.55]	1.30 [0.56,3.02]	1.13 [0.46,2.76]	0.72 [0.08,6.46]	1.11 [0.59,2.07]
1.05 [0.72,1.53]	IXE	1.83 [0.96,3.49]	5.42 [0.33,86.21]	1.11 [0.53,2.35]	0.98 [0.54,1.75]	1.06 [0.54,2.07]	1.11 [0.60,2.05]	1.30 [0.53,3.11]	1.23 [0.73,2.06]	1.80 [0.18,17.71]	1.49 [0.56,3.95]	0.74 [0.09,5.93]	1.23 [0.75,2.01]	2.52 [1.03,6.15]	1.09 [0.54,2.19]	1.28 [0.62,2.63]	1.11 [0.50,2.46]	0.71 [0.09,5.97]	1.09 [0.69,1.73]
1.07 [0.72,1.58]	1.02 [0.85,1.22]	RISAN	2.95 [0.18,48.27]	0.61 [0.29,1.26]	0.53 [0.29,0.97]	0.58 [0.29,1.14]	0.61 [0.35,1.06]	0.71 [0.29,1.76]	0.67 [0.41,1.10]	0.98 [0.10,9.70]	0.81 [0.30,2.18]	0.40 [0.05,3.25]	0.67 [0.37,1.22]	1.37 [0.55,3.41]	0.59 [0.28,1.24]	0.70 [0.33,1.47]	0.61 [0.27,1.38]	0.39 [0.05,3.35]	0.60 [0.37,0.96]
0.50 [0.03,8.15]	0.48 [0.03,7.61]	0.47 [0.03,7.48]	BIME	0.21 [0.01,3.43]	0.18 [0.01,2.91]	0.19 [0.01,3.20]	0.21 [0.01,3.32]	0.24 [0.01,4.19]	0.23 [0.01,3.62]	0.33 [0.01,11.54]	0.27 [0.02,4.91]	0.14 [0.00,4.18]	0.23 [0.01,3.65]	0.46 [0.03,8.12]	0.20 [0.01,3.33]	0.24 [0.01,3.92]	0.21 [0.01,3.50]	0.13 [0.00,4.20]	0.20 [0.01,3.16]
1.14 [0.77,1.70]	1.09 [0.87,1.36]	1.07 [0.92,1.25]	2.27 [0.14,36.05]	GUSEL	0.88 [0.43,1.79]	0.95 [0.43,2.08]	1.00 [0.55,1.81]	1.17 [0.44,3.12]	1.10 [0.56,2.18]	1.62 [0.16,16.49]	1.34 [0.47,3.83]	0.67 [0.08,5.51]	1.10 [0.54,2.24]	2.26 [0.86,5.96]	0.98 [0.43,2.22]	1.15 [0.50,2.62]	1.00 [0.45,2.33]	0.64 [0.07,5.70]	0.98 [0.54,1.79]
1.23 [0.84,1.81]	1.17 [1.01,1.36]	1.15 [0.99,1.34]	2.45 [0.15,38.76]	1.08 [0.88,1.31]	SECU	1.08 [0.57,2.04]	1.14 [0.64,2.03]	1.33 [0.56,3.19]	1.26 [0.81,1.94]	1.84 [0.19,18.00]	1.52 [0.58,3.98]	0.76 [0.10,6.03]	1.26 [0.74,2.14]	2.58 [1.07,6.20]	1.11 [0.65,2.22]	1.31 [0.65,2.64]	1.14 [0.55,2.39]	0.73 [0.09,6.18]	1.12 [0.74,1.70]
1.34 [0.91,1.99]	1.28 [1.09,1.51]	1.26 [1.07,1.48]	2.67 [0.17,42.35]	1.18 [0.96,1.45]	1.09 [0.98,1.22]	BRODA	1.05 [0.55,2.02]	1.23 [0.49,3.12]	1.16 [0.66,2.04]	1.70 [0.17,16.96]	1.41 [0.51,3.85]	0.70 [0.09,5.70]	1.16 [0.62,2.18]	2.38 [0.94,6.06]	1.03 [0.48,2.20]	1.21 [0.56,2.60]	1.06 [0.45,2.36]	0.68 [0.08,5.86]	1.04 [0.62,1.73]
1.66 [1.12,2.45]	1.58 [1.29,1.94]	1.55 [1.37,1.76]	3.29 [0.21,52.21]	1.45 [1.32,1.59]	1.35 [1.12,1.61]	1.23 [1.02,1.49]	ADA	1.17 [0.48,2.83]	1.10 [0.65,1.86]	1.62 [0.17,15.80]	1.34 [0.51,3.50]	0.67 [0.08,5.28]	1.10 [0.63,1.94]	2.26 [0.95,5.39]	0.98 [0.49,1.97]	1.15 [0.57,2.33]	1.00 [0.46,2.18]	0.64 [0.08,5.47]	0.98 [0.65,1.49]
1.73 [1.11,2.69]	1.65 [1.28,2.12]	1.62 [1.22,2.15]	3.43 [0.21,54.85]	1.51 [1.11,2.05]	1.40 [1.08,1.82]	1.29 [1.02,1.49]	1.04 [0.78,1.40]	TILDRA	0.94 [0.41,2.19]	1.38 [0.13,14.83]	1.14 [0.36,3.65]	0.57 [0.06,5.02]	0.94 [0.43,2.06]	1.93 [0.64,5.82]	0.84 [0.33,2.13]	0.98 [0.38,2.56]	0.86 [0.31,2.40]	0.55 [0.06,5.00]	0.84 [0.39,1.83]
1.72 [1.17,2.52]	1.64 [1.43,1.88]	1.61 [1.41,1.85]	3.42 [0.22,54.10]	1.51 [1.25,1.82]	1.40 [1.31,1.49]	1.28 [1.17,1.40]	1.04 [0.88,1.23]	0.99 [0.77,1.28]	USK	1.47 [0.15,14.17]	1.21 [0.48,3.09]	0.61 [0.08,4.74]	1.00 [0.62,1.61]	2.05 [0.88,4.81]	0.89 [0.46,1.70]	1.04 [0.54,2.03]	0.91 [0.43,1.91]	0.58 [0.07,4.86]	0.89 [0.63,1.27]
2.11 [1.59,15.39]	2.01 [0.28,14.24]	1.98 [0.28,14.01]	4.19 [0.14,122.63]	1.85 [0.26,13.11]	1.71 [0.24,12.12]	1.57 [0.22,11.11]	1.27 [0.18,9.03]	1.22 [0.17,8.74]	1.23 [0.17,8.68]	0.83 [0.07,9.13]	0.41 [0.02,8.48]	0.68 [0.07,6.62]	1.40 [0.13,15.01]	0.60 [0.06,6.09]	0.71 [0.07,7.17]	0.62 [0.18,12.56]	0.40 [0.05,17.84]	0.61 [0.08,8.56]	0.71 [0.31,1.75]
2.44 [1.52,3.90]	2.32 [1.72,3.13]	2.28 [1.65,3.16]	4.84 [0.30,77.70]	2.13 [0.31,3.01]	1.98 [1.46,2.68]	1.81 [1.32,2.48]	1.47 [1.05,2.06]	1.41 [0.99,2.01]	1.42 [1.05,1.92]	1.15 [0.16,8.31]	CERTO	0.50 [0.05,4.54]	0.83 [0.32,2.10]	1.69 [0.53,5.44]	0.73 [0.26,2.05]	0.86 [0.31,2.42]	0.75 [0.25,2.25]	0.48 [0.09,4.64]	0.74 [0.31,1.75]
2.99 [1.68,5.31]	2.85 [1.59,5.09]	2.80 [1.55,5.06]	5.94 [0.35,99.68]	2.62 [1.44,4.75]	2.43 [1.35,4.37]	2.22 [1.23,4.02]	1.80 [1.00,3.26]	1.73 [0.92,3.14]	1.74 [0.97,3.12]	1.42 [0.18,10.86]	1.23 [0.64,2.34]	CICLO	1.65 [0.21,13.02]	3.39 [0.45,25.65]	1.47 [0.18,12.04]	1.72 [0.12,14.18]	1.50 [0.45,12.56]	0.96 [0.05,17.84]	1.47 [0.61,1.22]
3.04 [2.07,4.45]	2.89 [1.57,3.26]	2.85 [1.29,3.39]	6.03 [0.38,95.59]	2.66 [2.15,3.29]	2.47 [2.16,2.81]	2.26 [1.94,2.63]	1.83 [1.51,2.23]	1.76 [1.40,2.20]	1.77 [1.56,2.00]	1.44 [0.20,10.17]	1.25 [0.94,1.64]	1.02 [0.57,1.83]	ETA	2.05 [0.87,4.85]	0.89 [0.48,1.63]	1.04 [0.54,2.02]	0.91 [0.42,1.96]	0.58 [0.07,4.59]	0.89 [0.61,1.31]
3.02 [2.90,3.96]	2.87 [2.16,3.82]	2.83 [2.08,3.84]	6.00 [0.37,96.14]	2.64 [2.12,3.63]	2.45 [1.82,3.31]	2.24 [1.65,3.05]	1.82 [1.34,2.47]	1.75 [1.21,2.53]	1.76 [1.31,2.36]	1.43 [0.83,1.85]	1.24 [0.61,1.68]	1.01 [0.74,1.34]	MTX	0.99 [0.17,1.13]	0.43 [0.17,1.13]	0.51 [0.19,1.34]	0.44 [0.17,1.17]	0.28 [0.03,2.66]	0.43 [0.20,0.95]
3.60 [2.37,5.47]	3.43 [2.78,4.24]	3.38 [2.66,4.29]	7.16 [0.45,113.81]	3.15 [2.41,4.12]	2.93 [2.36,3.63]	2.68 [2.14,3.36]	2.17 [1.69,2.81]	2.08 [1.57,2.78]	2.10 [1.70,2.59]	1.71 [0.24,12.13]	1.48 [1.06,2.05]	1.21 [0.66,2.22]	1.19 [0.99,1.42]	1.19 [0.85,1.68]	1.18 [0.53,2.60]	1.02 [0.43,2.47]	0.66 [0.08,5.66]	1.01 [0.57,1.77]	1.01 [0.57,1.77]
4.04 [2.11,7.74]	3.85 [2.24,6.64]	3.79 [2.18,6.59]	8.03 [0.48,133.37]	3.54 [2.02,6.22]	3.29 [1.91,5.66]	3.01 [1.74,5.21]	2.44 [1.40,4.27]	2.34 [1.31,4.17]	2.35 [1.37,4.05]	1.92 [0.25,14.46]	1.66 [0.91,3.03]	1.35 [0.62,2.97]	1.33 [0.78,2.27]	1.34 [0.73,2.45]	1.12 [0.64,1.96]	APRE	0.87 [0.36,2.11]	0.56 [0.06,4.89]	0.86 [0.48,1.51]
8.08 [4.84,13.47]	7.69 [5.25,11.27]	7.57 [5.18,11.07]	16.05 [0.99,259.61]	7.07 [4.82,10.37]	6.56 [4.51,9.54]	6.01 [4.10,8.81]	4.88 [3.33,7.13]	4.67 [3.01,7.26]	4.70 [3.24,6.82]	3.83 [0.53,27.87]	3.31 [2.07,5.30]	2.70 [1.37,5.32]	2.66 [1.82,3.90]	2.68 [1.71,4.20]	2.24 [1.48,3.39]	2.00 [1.05,3.81]	FUM	0.64 [0.07,5.81]	0.98 [0.50,1.94]
13.85 [2.35,81.65]	13.20 [2.32,74.90]	12.98 [2.28,74.06]	27.52 [1.06,717.66]	12.13 [2.12,69.46]	11.25 [1.98,63.93]	10.30 [1.81,58.64]	8.36 [1.46,47.81]	8.02 [1.40,45.99]	8.06 [1.42,45.76]	6.56 [0.48,89.53]	5.69 [0.98,32.86]	4.63 [0.74,28.86]	4.56 [0.81,25.79]	4.59 [0.79,26.61]	3.85 [0.67,21.94]	3.42 [0.56,20.99]	1.72 [0.29,10.11]	ACI	1.53 [0.19,12.56]
29.52 [19.94,43.70]	28.12 [23.17,34.12]	27.67 [22.86,33.49]	58.64 [3.72,923.86]	25.84 [20.90,31.95]	23.97 [20.03,28.70]	21.96 [18.17,26.53]	17.82 [14.62,21.72]	17.08 [12.93,22.56]	17.17 [14.44,20.42]	13.99 [1.99,98.10]	12.11 [8.78,16.71]	9.88 [5.45,17.91]	9.72 [8.12,11.63]	9.78 [7.15,13.37]	8.19 [6.53,10.29]	7.30 [4.26,12.51]	3.65 [2.49,5.36]	2.13 [0.37,12.16]	PBO

Abbildung 4: League table relativer Effekt (PASI 90 - lower triangle and SAE – upper triangle)
[Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration]

Zusammenfassung der Netzwerk-Metaanalyse (aus Sbidian et al. 2020)

“[...] Auf der Ebene der Wirkstoffgruppen zeigte sich in der Netzwerk-Metaanalyse, dass alle Interventionen (d.h. konventionelle Systemtherapeutika, niedermolekulare Wirkstoffe und Biologika) in Bezug auf das Erreichen einer PASI 90-Antwort signifikant wirksamer waren als Placebo.

Ebenfalls auf der Wirkstoffgruppenebene waren die biologischen Systemtherapien mit anti-IL17-, anti-IL12/23-, anti-IL23- oder anti-TNF-alpha-Substanzen signifikant wirksamer in Bezug auf das Erreichen einer PASI 90-Antwort als die niedermolekularen Wirkstoffe und die konventionellen Systemtherapeutika.

Auf der Ebene der einzelnen Wirkstoffe zeigten sich Infliximab, alle der anti-IL17-Substanzen (Ixekizumab, Secukinumab, Bimekizumab und Brodalumab) sowie die anti-IL23-Substanzen (Risankizumab und Guselkumab, aber nicht Tildrakizumab) signifikant wirksamer als Ustekinumab und drei anti-TNF-alpha-Substanzen (Adalimumab, Certolizumab und Etanercept), was das Erreichen einer PASI-90-Antwort betrifft. Adalimumab und Ustekinumab waren im Erreichen einer PASI-90-Antwort signifikant wirksamer als Certolizumab und Etanercept. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib oder Apremilast und zwischen zwei konventionellen Wirkstoffen: Ciclosporin und Methotrexat.

Die Netzwerk-Metaanalyse zeigte außerdem, dass im Vergleich mit Placebo Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Bimekizumab, Guselkumab, Secukinumab und Brodalumab wirksamer waren als andere Substanzen, was das Erreichen einer PASI-90-Antwort betrifft. Die klinische Wirksamkeit aller sieben Wirkstoffe erwies sich, wie im Folgenden dargestellt, als ähnlich: Infliximab (versus Placebo): relatives Risiko (RR) 29,52; 95%-Konfidenzintervall (KI) 19,94 bis 43,70; Fläche unter der kumulativen Rangkurve (Surface Under the Cumulative Ranking, SUCRA) = 88,5; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; Ixekizumab (versus Placebo): RR 28,12; 95%-KI 23,17 bis 34,12; SUCRA = 88,3; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; Risankizumab (versus Placebo): RR 27,67; 95%-KI 22,86 bis 33,49; SUCRA = 87,5; hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; Bimekizumab (versus Placebo): RR 58,64; 95%-KI 3,72 bis 923,86; SUCRA = 83,5; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; Guselkumab (versus Placebo): RR 25,84; 95%-KI 20,90 bis 31,95; SUCRA = 81; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; Secukinumab (versus Placebo): RR 23,97; 95%-KI 20,03 bis 28,70; SUCRA = 75,4; hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; Brodalumab (versus Placebo): RR 21,96; 95%-KI 18,17 bis 26,53; SUCRA = 68,7; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz.

Die Ergebnisse für Bimekizumab (sowie auch für den Tyrosinkinase-2-Inhibitor, Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat) bedürfen einer konservativen Auslegung, da diese im Rahmen der Netzwerk-Metaanalyse in nur wenigen Studien evaluiert wurden.

Bei keinen der Interventionen fanden wir im Placebovergleich einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die Analysen hierzu auf einer sehr niedrigen Anzahl von Ereignissen basieren und unser Vertrauen in insgesamt knapp die Hälfte der betreffenden Effektschätzer gering bis sehr gering war, und in die restlichen war unser Vertrauen moderat. Aus diesen Gründen müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden und war die Erstellung einer Rangliste nicht möglich.

Für andere Effektivitätseindpunkte (PASI 75 und Physician Global Assessment (PGA) 0/1) waren die Ergebnisse denen für PASI 90 ähnlich. [...]” (Seite 2, Sbidian et al 2020 ²⁰)

IX. Allgemeine Empfehlungen

Einleitung und Auswahl einer systemischen Therapie

Es wird empfohlen , Wirksamkeit, Sicherheit (<i>siehe jeweilige Abb./Cochrane Review und Medikamentenkapitel</i>), die Zeit bis zum Wirkungseintritt, Komorbiditäten (<i>siehe "decision grid" und jeweilige Kapitel</i>), und individuelle Patientenfaktoren bei der Auswahl einer systemischen Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris zu berücksichtigen.	↑↑	KONSENS EVIDENZ- UND KONSENSZBASIERT, SIEHE APPENDIX 1
Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer (<i>Definition siehe Kapitel „Schweregrad und Therapieziele“</i>) Psoriasis vulgaris wird die Einleitung einer systemischen Therapie empfohlen .	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, wird in der Regel die Einleitung einer „konventionellen“ Systemtherapie empfohlen (entsprechend des Wirtschaftlichkeitsgebotes).	↑↑	STARKER KONSENS EVIDENZ- UND KONSENSZBASIERT, SIEHE APPENDIX 1
Die Einleitung einer Therapie mittels Biologikum wird empfohlen , wenn die konventionelle Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt hat oder unverträglich ist oder kontraindiziert ist.	↑↑	STARKER KONSENS EVIDENZ- UND KONSENSZBASIERT, SIEHE APPENDIX 1
Bei Vorliegen einer Psoriasis, bei der konventionelle Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lässt*, kann die Einleitung einer Therapie mit einem Biologikum mit einem „first line label“** empfohlen werden . *z.B. besonders schwere Ausprägung (z.B. PASI ≥ 20) oder rasche Verschlechterung oder schwere Beteiligung der Nägel oder des Genitalbereichs oder der Kopfhaut oder besonders hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität (z.B. DLQI ≥ 15) ** „First line label“ bezieht sich auf die therapeutischen Indikation entsprechend der Zulassung der EMA (European Medical Agency).	↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Wenn eine orale Therapieoption gewünscht ist und eine „konventionelle“ Systemtherapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erbracht hat, unverträglich oder kontraindiziert, kann eine Therapie mit Apremilast empfohlen werden .	↑	STARKER KONSENS EVIDENZ- UND KONSENSZBASIERT, SIEHE APPENDIX 1

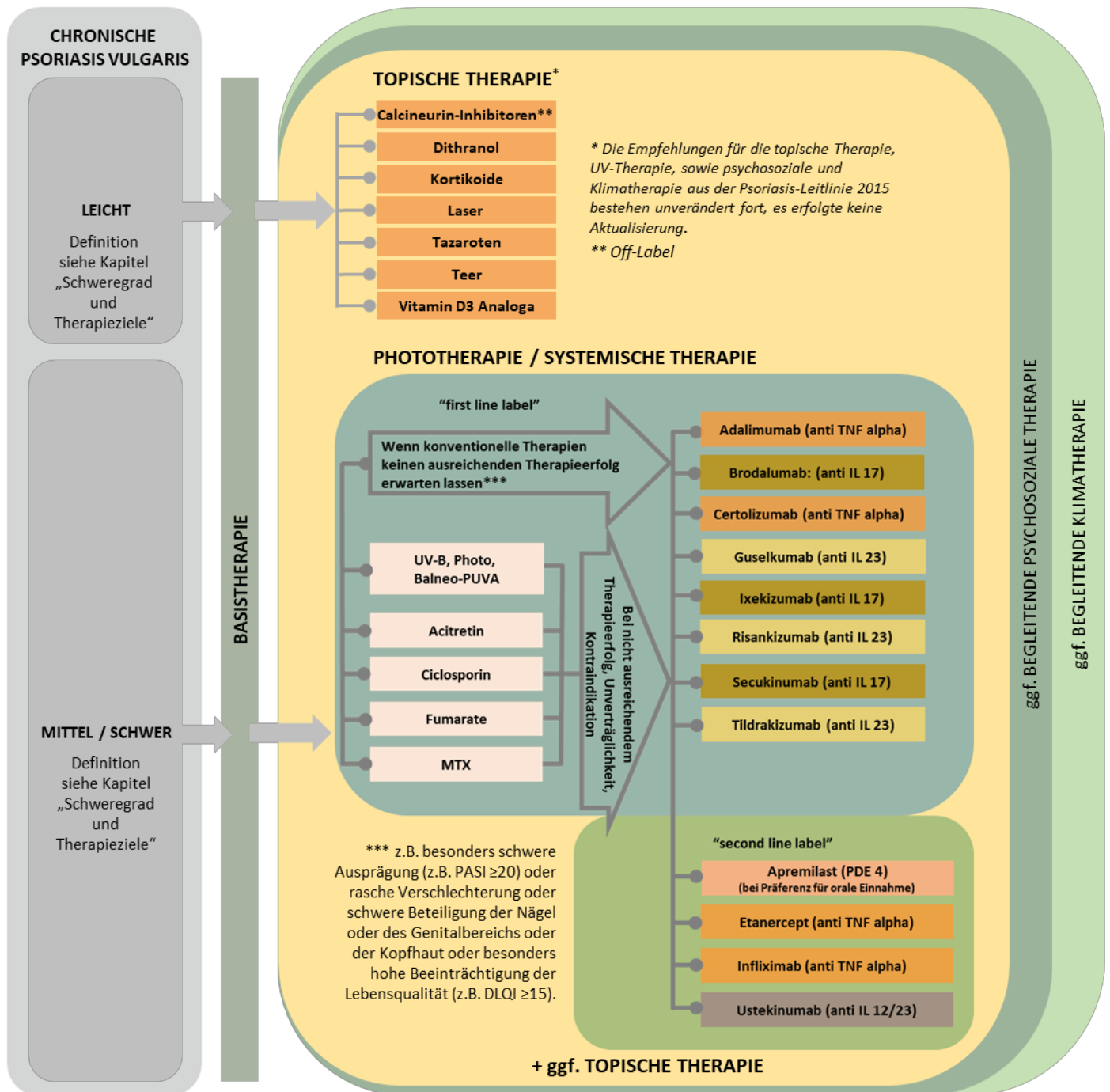


Abbildung 1: Übersicht der Therapieoptionen

Tabelle 1: Entscheidungsmatrix (I) zu den konventionellen Therapien mit Expertenkonsens zu deren Eignung in besonderen klinischen Situationen

<div>Therapie</div> <div>Besondere Situationen</div>	Konventionelle Systemtherapeutika			
	Acitretin	Ciclosporin	Fumarate	Methotrexat
Psoriasis Arthritis				↑↑ periphere aktive Gelenkbeteiligung
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis			↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis	↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)		
Diabetes mellitus / Metabolisches Syndrom		↓		↓
Dyslipidämie	↓	↓		
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓		↑
Herzkrankheit: Ischämische Herzerkrankung	↓	↓		↑
latente / behandelte Tuberkulose	↑		↑	
Schwangerschaft	↓↓		↓	↓↓

Tabelle 2: Entscheidungsmatrix (II) zu den Biologika mit Expertenkonsens zu deren Eignung in besonderen klinischen Situationen

<div>Therapie</div> <div>Besondere Situationen</div>	Small molecules	TNF Inhibitoren					anti-IL12/23p40	anti-IL17			anti-IL23		
	Apremilast	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab	
Psoriasis Arthritis		↑↑ bei Nichtansprechen auf MTX											
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn			↑↑ 1. Wahl					↓		↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF alpha nicht geeignet			
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ 2. Wahl orale Behandlung		↑↑ 1. Wahl			↑↑ 1. Wahl		↓		↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF alpha nicht geeignet			
Diabetes mellitus / Metabolisches Syndrom													
Dyslipidämie													
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓↓					↑						
Herzkrankheit: Ischämische Herzerkrankung		↑											
latente / behandelte Tuberkulose	↑	↓↓						↑				↑	
Schwangerschaft	↓				↑								

Legende für Tabelle 1 und Tabelle 2

Symbole	Bedeutung
↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter*innen von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt der möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen der individuellen Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
	Siehe Hintergrundtext und spezifische Empfehlungen im jeweiligen Kapitel
↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

Für die Leitliniengruppe ist ein relevanter Faktor bei der Erwägung der verschiedenen Therapieoptionen, wie lange ein Arzneimittel bereits auf dem Markt ist. Je länger der Zeitraum seit der Marktzulassung, desto robuster sind generell die Daten und die Erfahrungen zu seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie zur Arzneimittelsicherheit. Auch wichtig in diesem Zusammenhang ist die Anzahl der Patienten, die in diesem Zeitraum mit der Therapie behandelt wurden, zusammen mit der Dauer der jeweiligen Behandlung (sog. Patienten- bzw. Personenjahren).

In Tabelle 4 wird zusammengefasst, wie lange die jeweiligen Therapien der Psoriasis in Europa bereits in der klinischen Anwendung sind. Dabei ist zu beachten, dass Therapien, die vor Einführung des gemeinsamen EMA-Zulassungsverfahrens zugelassen wurden, in verschiedenen europäischen Ländern unterschiedlich lang in der klinischen Anwendung gewesen sind.

Tabelle 4: Übersicht der Zeiträume über die die jeweiligen Therapien der Psoriasis in Europa bereits klinisch eingesetzt werden

Therapie	In der klinischen Anwendung seit...
<i>“konventionelle Systemtherapien”</i>	
Acitretin	>25 Jahre
Ciclosporin	>25 Jahre
Fumarsäureester Dimethylfumarat	>25 Jahre (in Deutschland) 2017 in Europa
Methotrexat (MTX)	>25 Jahre
<i>“anti-TNF”</i>	
Etanercept	2004
Infliximab	2005
Adalimumab	2007 Psoriasis vulgaris
Certolizumab – pegol	Seit 2018 (für andere Indikationen wesentlich früher: 2009)
<i>“anti-IL12/23p40”</i>	
Ustekinumab	2009
<i>“anti-IL 17”</i>	
Secukinumab	2015
Ixekizumab	2016
Brodalumab	2018
<i>“anti-IL 23p19”</i>	
Guselkumab	2017
Tildrakizumab	2018
Risankizumab	2019
<i>“small molecules”</i>	
Apremilast	2015

X. Leitlinientext und Empfehlungen

Alle Tabellen in den Kapiteln 1 (Konventionelle Systemtherapie) und 2 (Biologikatherapie und „small molecules“) zu Anwendungshinweisen und Empfehlungen für Laborkontrollen wurden mit starkem Konsens verabschiedet. Enthaltungen aufgrund von moderaten oder hohen Interessenkonflikten wurden entsprechend berücksichtigt.

1. Konventionelle Systemtherapie

1.1. Acitretin

1.1.1. Anwendungshinweise

Tabelle 5: Anwendungshinweise Acitretin ^{21,22}

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung sollten sich auf Probleme des Bewegungsapparats konzentrieren. Wenn der Patient über Beschwerden berichtet, können weitere bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden.
- Ausschluss Schwangerschaft/Stillen: die Patientin muss ausdrücklich und ausführlich über das teratogene Risiko der Therapie hingewiesen werden sowie über die Notwendigkeit einer effektiven Langzeitverhütung (für drei Jahre nach Absetzen der Therapie) und die möglichen Folgen einer Schwangerschaft während der Einnahme von Retinoiden. Das diesbezügliche Informationsgespräch sollte schriftlich dokumentiert werden.
- Patienten darüber aufklären, dass während der Therapie und drei Jahre nach Absetzen der Therapie kein Blut gespendet werden darf.
- Laborkontrollen inklusive Schwangerschaftstest (siehe **Tabelle 6**)
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Die Kapseln sollten während einer fetthaltigen Mahlzeit oder mit Vollmilch eingenommen werden, um die Absorption zu verbessern.
- Um eine Erhöhung der Blutfettwerte und Leberenzyme zu vermeiden, wird Alkoholabstinenz und eine fettarme und kohlenhydratarme Ernährung empfohlen.
- Die Empfängnisverhütung ist zwingend erforderlich. Die Behandlung sollte am zweiten oder dritten Tag des Menstruationszyklus begonnen werden, wenn mindestens einen Monat vorher eine ausreichende Kontrazeption vorlag. Empfohlen wird eine doppelte Kontrazeption (z.B. Kondom + Pille; Spirale/NuvaRing + Pille; Cave: keine niedrigdosierten Progesteron Präparate/Minipille da die Wirkung durch Acitretin erniedrigt wird)
- Patienten bei Nachuntersuchungen nach Wirbelsäulen- und Gelenkbeschwerden fragen. Wenn der Patient über Beschwerden berichtet, können weitere bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden.
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 6**) inklusive monatlichem Schwangerschaftstest

Nach der Behandlung

- sichere Kontrazeption und monatlicher Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter für drei Jahre nach Absetzen der Therapie. Eine doppelte Kontrazeption, wie oben beschrieben, wird empfohlen.
- Patienten erneut darüber aufklären, dass für drei Jahren nach Absetzen der Therapie kein Blut gespendet werden darf.

1.1.2. Empfehlungen für Laborkontrollen ²¹⁻²³

Tabelle 6: Empfohlene Laborkontrollen Acitretin

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 8	danach alle 12 Wochen
Hb, Hkt, Leukozyten, Thrombozyten	x		x	x
AST, ALT, AP, γ GT	x	x	x	
Serumkreatinin	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	monatlich, während und für weitere 3 Jahre nach Absetzen der Therapie		
Nüchtern-Blutzucker	x			
Nüchtern Triglyzeride, Cholesterin, HDL	x	x		x
Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.				

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

1.1.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ^{24,25}

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

Bei Kindern, die mit Acitretin behandelt werden, ist es ratsam, das Wachstum in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Hypertriglyceridämie (Nüchtern-Triglycerid-Spiegel $\geq 1,7$ mmol/L) und Hypercholesterinämie sind häufige unerwünschte Wirkungen während einer Behandlung mit Acitretin. Diät- und Lebensstil-Umstellungen, einschließlich einer Reduzierung des Alkoholkonsums sowie einer fettarmen und kohlenhydratarmen Ernährung, stellen ein effektives First-Line-Management zur Senkung des Triglyceridspiegels dar.

Die Trockenheit von Haut und Schleimhäuten kann durch die Anwendung feuchtigkeitsspendender und fettender Externa der Haut und die Anwendung von entsprechenden hydratisierenden Augentropfen verbessert werden.

Es ist wichtig, dass die Patienten über einen möglichen Haarausfall und über die Reversibilität eines derartigen Retinoid-induzierten Haarausfalls informiert werden.

1.1.4. Besondere Aspekte während der Behandlung ²⁶

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

Chirurgie

Es besteht keine Notwendigkeit, die Einnahme von Acitretin im Falle eines elektiven operativen Eingriffes abubrechen oder zu unterbrechen.

1.1.5. Wichtige Kontraindikationen ²⁷

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

Absolute Kontraindikationen:

- Da es viele andere Behandlungsmöglichkeiten gibt, sollten Frauen im gebärfähigen Alter generell nicht mit Acitretin behandelt werden. Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen.
- Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen oder Hyperlipidämie
- Alkoholismus
- Blutspende
- Diabetes mellitus
- Pankreatitis

1.1.6. Arzneimittelinteraktionen ²⁸

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat oder antimykotischen Imidazolen können eine Lebertoxizität induzieren; Tetracycline können eine idiopathische intrakranielle Hypertonie induzieren; lipidsenkende Medikamente können das Risiko einer Myotoxizität erhöhen; niedrig dosierte Progesteron-Gaben können eine unzureichende empfängnisverhütende Wirkung haben.

1.2. Ciclosporin

1.2.1. Anwendungshinweise ^{21,22}

Tabelle 7: Anwendungshinweise Ciclosporin

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung sollten sich auf Vor- und Begleiterkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, schwere Infekte, Malignome einschließlich kutaner Neoplasien sowie Nieren- und Lebererkrankungen) und Begleitmedikation (siehe Arzneimittelinteraktionen) konzentrieren.
- Messung des Blutdrucks zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 8**)
- effektive Kontrazeption (cave: verminderte Wirksamkeit Progesteron-haltiger Kontrazeptiva)
- regelmäßiges gynäkologisches Vorsorge gemäß der in Deutschland geltenden Leitlinien
- Beratung bezüglich Impfungen (siehe Kapitel Impfungen), erhöhter Anfälligkeit für Infekte (Infektionen ernst nehmen, ggf. frühzeitig beim Arzt vorstellen), Arzneimittelwechselwirkungen (auch andere behandelnde Ärzte über Therapie informieren), Vermeidung übermäßiger Lichtexposition, Anwendung von Lichtschutzmaßnahmen.
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen).

Während der Therapie

- *Bei einer Therapie mit niedrig dosiertem Ciclosporin (CsA; 2,5 - 3 mg/kg KG täglich) können die Kontrollintervalle später zwei Monate oder länger betragen. Kürzere*

Intervalle können bei Patienten mit Risikofaktoren, nach Dosissteigerungen oder bei Einnahme bezüglich der UAWs wechselwirkenden Arzneimitteln erforderlich sein.

- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis).
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung sollte sich auf die Haut- und Schleimhautbeschaffenheit (Hypertrichose, Zahnfleischveränderungen, Malignome), Anzeichen von Infektionen, gastrointestinale oder neurologische Symptome (Tremor, Dysästhesie), Muskel-/Gelenkschmerzen konzentrieren.
- Patienten erneut über die Notwendigkeit aufklären, übermäßige Lichtexposition zu vermeiden und Lichtschutzmaßnahmen anzuwenden.
- erneute Überprüfung der Begleitmedikation
- Messung des Blutdrucks
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 8**)
- sichere Kontrazeption
- regelmäßige gynäkologische Vorsorge gemäß der in Deutschland geltenden Leitlinien
- Wenn der Kreatininwert signifikant erhöht ist oder der Patient seit mehr als einem Jahr unter Therapie steht, ist eine Kreatinin-Clearance (oder Kreatinin-EDTA-Clearance, sofern verfügbar) durchzuführen
- Bestimmung des Ciclosporinspiegels im Einzelfall sinnvoll

Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Ciclosporin sollten Patienten im Rahmen von Nachuntersuchungen auf das Vorliegen kutaner Malignome untersucht werden, insbesondere bei Patienten mit hohen kumulativen Dosen vorangegangener Lichttherapien oder natürlicher Lichtexposition.

1.2.2. Empfehlungen für Laborkontrollen ²¹⁻²³

Tabelle 8: Empfohlene Laborkontrollen Ciclosporin

Diagnostik	Zeitpunkt				
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16, danach alle 4-8 Wochen
Hb, Hkt, Leukozyten (inklusive Differentialblutbild) Thrombozyten	x	x	x	x	x
AST, ALT, AP, γ GT, Bilirubin	x	x	x	x	x
Natrium, Kalium	x	x	x	x	x
Serumkreatinin	x	x	x	x	x
Urinstatus	x	x			x
Harnsäure	x	x	x	x	x
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)*	x				
Cholesterin, Triglyceride	x**		x		x
Magnesium***	x		x		x
Hepatitis B Serologie	x				
HIV Serologie	x				

Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.

* Ein Schwangerschaftstest wird empfohlen, da die Kenntniss bzgl. einer Schwangerschaft zu Beginn einer systemischen Therapie wichtig ist.

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

*** Nur bei besonderer Indikation (Muskelkrämpfe)

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

1.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ²⁵

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

Die Rate der unerwünschten Wirkungen zeigte im Allgemeinen eine deutliche Abhängigkeit von der Dosis und der Dauer der Therapie. Im Falle einer Kurzzeitbehandlung sind die unerwünschten Wirkungen nach dem Absetzen des Medikamentes im Allgemeinen reversibel. Im Falle einer Langzeitbehandlung (d. h. bis zu zwei Jahren) können die Nierenveränderungen aber auch irreversibel sein.

Veränderungen der Niere

Zu den häufigsten und klinisch relevantesten Nebenwirkungen gehören die Zunahme von Serumkreatinin, Harnstoff-Stickstoff und Harnsäure aufgrund einer verringerten glomerulären Filtrationsrate und einer entsprechenden Kreatinin-Clearance. Eine arterielle Hypertonie könnte aufgrund einer Vasokonstriktion der Nierenarterien entstehen. Im Falle einer Langzeitbehandlung mit Ciclosporin ist die klinisch relevanteste unerwünschte Arzneimittelwirkung die Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Insbesondere Nierenveränderungen folgen einem Muster mit zunehmendem Schweregrad von der Erhöhung des Serumkreatinins, der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate bis hin zu strukturellen Schäden, wie einer interstitiellen Fibrose, tubulären Atrophie und einer glomerulären Sklerose.

Maligne Erkrankungen

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch bei CsA ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und andere bösartige Tumore, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Die Inzidenz von bösartigen Tumoren scheint in erster Linie vom Grad sowie der Dauer der Immunsuppression und von anderen voraus gegangenen oder begleitenden Therapien (z.B. Photo(chemo)therapie oder MTX-Gabe) abhängig zu sein. Die Patienten müssen nach einer Langzeittherapie mit CsA sorgfältig überwacht werden. Ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs, insbesondere für Plattenepithelkarzinome, wurde bei Patienten mit Psoriasis beobachtet, die eine Langzeit-Photo(chemo)therapie (hohe kumulative Dosen von PUVA, > 1000 J/cm²) erhalten haben. Darüber hinaus wurde über nodale oder kutane B- und T-Zell-Lymphome und HPV-assoziierte Karzinome bei Psoriasis-Patienten berichtet, die mit CsA behandelt wurden.

Infektionen

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann CsA das Risiko verschiedener bakterieller, parasitärer, viraler und Pilzinfektionen sowie das Risiko von Infektionen mit opportunistischen Erregern erhöhen. Obwohl CsA eine gewisse hemmende Wirkung auf die HCV-Replikation hat, sollte eine CsA-Behandlung bei Patienten mit einer HCV-, HBV- sowie HPV-Infektion mit Vorsicht betrachtet werden. Infektionen verdienen als mögliche Auslösefaktoren für einen Psoriasis-Rückfall eine besondere Aufmerksamkeit. Patienten, bei denen eine infektiös induzierte

Exazerbation der Psoriasis wahrscheinlich ist, sollten zunächst mit einer für die Infektion geeigneten Therapie behandelt werden, gefolgt von einer anschließend erneuten Indikationstellung zur CsA-Behandlung.

Andere

Gingivahyperplasie und Hypertrichose werden bei weniger als 15% der Patienten beschrieben. Parästhesien (sehr häufig brennende Empfindungen an den Händen und/oder Füßen), Zittern und Muskelkrämpfe hängen wahrscheinlich mit einem verminderten Serum-Magnesium-Spiegel zusammen.

CsA sollte bei adipösen älteren Menschen mit großer Vorsicht eingesetzt werden, da das Risiko, ein Nierenversagen zu entwickeln, bei Adipositas und mit dem zunehmenden Alter ansteigt.

1.2.4. Besondere Aspekte während der Behandlung ²⁶

Chirurgie

Vor elektiven operativen Eingriffen sollte in Betracht gezogen werden, die CsA-Therapie für eine Woche zu pausieren.

Messung der CsA-Blutwerte

Bei der Behandlung von Patienten mit Psoriasis ist es im Allgemeinen nicht notwendig, die CsA-Blutwerte zu bestimmen. Eine Bestimmung kann durchgeführt werden, um Informationen über die Medikamenteneinnahme zu erhalten (z.B. im Falle einer Diskrepanz zwischen [höheren] Dosen und dem klinischen Ansprechen oder einer Diskrepanz zwischen [niedrigeren] Dosen und UAW) oder bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die den CsA-Spiegel beeinflussen könnten. Bei der Messung von Arzneimittelspiegeln ist der Wert nach zwei Stunden der beste Prädiktor für die Exposition gegenüber CsA.

Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Eine periodische Messung der GFR ist die genaueste Methode zur Beurteilung der Nierenverträglichkeit bei Langzeit- oder wiederholten Behandlungen.

Dauer der Behandlung

Die meisten Ärzte halten CsA nur als kurzfristige Induktionstherapie für geeignet. Aufgrund der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei langfristiger Anwendung und im Hinblick auf viele andere Behandlungsoptionen wird eine Langzeitbehandlung der Psoriasis von mehr als zwei Jahren in der Regel vermieden.

1.2.5. Wichtige Kontraindikationen ²⁹

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

Absolute Kontraindikationen:

- Beeinträchtigte Nierenfunktion
- Ungenügend kontrollierte arterielle Hypertonie
- Schwere Infektionskrankheit
- Anamnese von malignen Vorerkrankungen (mögliche Ausnahmen: behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinome in situ)
- Aktuelle bösartige Erkrankungen
- Gleichzeitige PUVA-Therapie oder vorherige extensive UV-Expositionen mit einem einhergehenden hohen Risiko einer kutanen Malignität
- Schwere Lebererkrankungen (z.B. Leberversagen)
- Stillzeit

1.2.6. Arzneimittelinteraktionen ^{27,28}

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

Die Verfügbarkeit von CsA ist in erster Linie abhängig von der Aktivität zweier Moleküle - dem Leberenzym Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4), das an seinem Metabolismus beteiligt ist, und dem intestinalen P-Glykoprotein, einem ATP-abhängigen Transportprotein, das verschiedene Medikamente, darunter CsA, von den Enterozyten zurück ins Darmlumen transportiert. Die Aktivitäten dieser Moleküle können sowohl aus genetischen Gründen variieren als auch durch Medikamente und pflanzliche Substanzen beeinflusst werden. Für die therapeutische Praxis sind vor allem Modulatoren und Substrate von CYP3A4 relevant.

Der Ciclosporinspiegel wird erhöht (CYP3A-Hemmung) durch (Auswahl):

Calciumantagonisten, Amiodaron, Makrolidantibiotika, Aminoglycosidantibiotika, Tetracycline, Chinolone, Imidazole, Antimykotika, orale Kontrazeptiva, androgene Steroide, Danazol, Allopurinol, Bromocriptin, Methylprednisolon (in hohen Dosen), Ranitidin, Cimetidin, Metoclopramid, Propafenon, Proteasehemmer (z. B. Saquinavir), Acetazolamid, Amikacin, Statine (vor allem Atorvastatin und Simvastatin wegen des erhöhten Risikos von Myopathien), Cholsäuren und Derivate (Ursodeoxycholsäuren), Grapefruitsaft.

Der Ciclosporinspiegel wird gesenkt (CYP3A-Induktion) durch (Auswahl):

Carbamazepin, Phenytoin, Barbitursäurepräparate, Metamizol, Rifampicin, Octreotid, Ticlopidin, Nafcillin, Probuco, Troglitazon, Sulfadimidin und Trimethoprim (intravenös appliziert), Johanniskraut.

Andere Wechselwirkungen

- Aminoglykoside, Amphotericin B, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Melphalan, NSAR (verstärken möglicherweise nephrotoxische Wirkungen).
- Erhöhtes Risiko einer Gingivahyperplasie bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin.
- Erhöhtes Immunsuppressionsrisiko bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Immunsuppressiva.
- CsA kann die Wirkung progesteronhaltiger Kontrazeptiva verringern.
- Während der CsA-Therapie könnte ein erhöhter Plasmaspiegel einiger Medikamente, darunter Digoxin, Colchizin, Kortikosteroide, Statine und NSAR, als Folge einer verringerten Clearance auftreten.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

CsA-Blutspiegel bestimmen, CsA unterbrechen, Vitalparameter, Leber-, Nierenwerte und Elektrolyte bestimmen und bei Bedarf zusätzliche Maßnahmen einleiten (inkl. Rücksprache mit anderen Spezialisten).

1.3. Dimethylfumarat/Fumarsäureester

1.3.1. Anwendungshinweise

Dimethylfumarat (DMF) ist ein Prodrug zur oralen Verabreichung; der aktive in vivo Anteil ist Monomethylfumarat ³⁰. Zur Behandlung der Psoriasis ist in Europa ein DMF-haltiges Medikament (Skilarence®) und nur in Deutschland eine Mischung aus DMF und drei Salzen von Ethylhydrogenfumaraten (Fumaderm®) zugelassen.

Tabelle 9: Anwendungshinweise Dimethylfumarat und Fumarsäureester

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung
- sichere Kontrazeption
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 10**)
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung
- sichere Kontrazeption
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 10**)

Nach der Behandlung

- Keine

1.3.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 10: Empfohlene Laborkontrollen Dimethylfumarat / Fumarsäureester

a) Empfohlene Laborkontrollen Dimethylfumarat (Skilarence®)

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	alle 3 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)*	x	x
ALT, AST, γGT	x	x
Serumkreatinin	x	x
Urinstatus	x	x
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	
Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.		

* Liegt die absolute Leukozytenzahl unter 3000/μl muss eine DMF-Therapie abgesetzt werden. Liegt die absolute Lymphozytenzahl zwischen 700/μl und 1000/μl muss diese monatlich kontrolliert werden. Wenn die absolute Lymphozytenzahl bei zwei aufeinander folgenden Besuchen unter 700/μl bleibt, muss die DMF-Therapie abgesetzt werden. Die Laborkontrollen sollten Thrombozyten und Eosinophile einschließen.

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

b) Empfohlene Laborkontrollen Fumarsäureester (Fumaderm®)

Diagnostik	Zeitpunkt		
	vor der Behandlung	alle 4 Wochen	Ab Monat 4: alle 8 Wochen**
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)*	x	x	x
Transaminasen, γGT	x	X	x
Serumkreatinin	x	x	x
Urinstatus***	x	X	x

Schwangerschaftstest	x		
----------------------	---	--	--

*Wenn die absolute Lymphozytenzahl unter 700/ μ l liegt, muss die Dosis halbiert und die Lymphozytenzahl nach 4 Wochen wieder kontrolliert werden. Ist dann keine Zunahme in der Lymphozytenzahl zu beobachten, muss die Therapie mit Fumarsäureestern abgesetzt werden. Liegt die absolute Lymphozytenzahl unter 500/ μ l, muss die Therapie ebenfalls abgesetzt werden.

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

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

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

1.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Gastrointestinale Beschwerden (vor allem Durchfall und erhöhte Stuhlhäufigkeit, die bei bis zu 60 % der Patienten auftreten können) und Flush-Symptome sind die häufigsten UAW bei der Behandlung mit DMF.

Während der Therapie mit DMF konnte eine Leukozytopenie, Lymphozytopenie und Eosinophilie beobachtet werden. Eine Zunahme der Eosinophilen ist jedoch vorübergehend und wird in der Regel zwischen der vierten und zehnten Woche der Behandlung beobachtet. Gelegentlich tritt während der DMF-Therapie eine Proteinurie auf, die jedoch nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung wieder verschwindet.

Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig	Diarrhoe, Flush, eine leichte Leukopenie und Lymphopenie (bei ca. 50 % der Patienten)
Häufig	Bauchkrämpfe, Blähungen, eine schwere Lymphozytopenie (bei ca. 3 % der Patienten) sowie eine vorübergehende Eosinophilie
Gelegentlich	Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Proteinurie, Serumkreatinin- und Leber-Enzym-Erhöhen
Selten	Allergische Hautreaktionen
Sehr selten	Keine

1.3.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Die Magen-Darm-Toleranz kann durch die Einnahme der Tabletten nach einer Mahlzeit verbessert werden. Die Verabreichung von Acetylsalicylsäure kann die Flush-Symptomatik verringern.

Die Dosis von DMF kann an die individuelle effektive Dosis angepasst werden, die von der minimal verfügbaren Dosis 30 mg/Tag bis zur Maximaldosis gemäß Gebrauchsinformation von 720 mg/Tag reichen kann. Im Allgemeinen wird empfohlen, den Dosis-Titrationsplan bis zum klinischen Ansprechen einzuhalten und die Dosis anschließend individuell anzupassen.

1.3.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen

- Schwere Erkrankung des Gastrointestinaltraktes einschließlich Leber und/oder Nieren
- Schwangerschaft oder Stillzeit (Mangel an klinischer Erfahrung)

Relative Kontraindikationen

- Hämatologische Erkrankungen
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)

1.3.6. Arzneimittelinteraktionen

Es sind keine Arzneimittelinteraktionen mit DMF bekannt.

Da Fumarate die Nierenfunktion beeinträchtigen können, sollten Medikamente mit einem bekannten nephrotoxischen Potential nicht gleichzeitig eingesetzt werden.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Keine

1.4. Methotrexate (MTX)

1.4.1. Anwendungshinweise

MTX ist ein Prodrug, das in seinen aktiven in vivo Anteil polyglutaminiert ist. MTX sollte vorzugsweise einmal wöchentlich subkutan verabreicht werden, um die Bioverfügbarkeit zu verbessern. Auch um die Patientensicherheit zu erhöhen (da bei oraler Einnahme ein höheres Risiko einer Überdosierung besteht, weil die Patienten dazu neigen, die Tabletten mit größerer Wahrscheinlichkeit täglich anstatt einmal wöchentlich einzunehmen), ist die subkutane Therapie zu bevorzugen. Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 15 mg MTX einmal wöchentlich. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 20 mg MTX einmal wöchentlich erhöht werden. Eine weitere Erhöhung auf bis zu 25 mg MTX ist nur für eine kleine Untergruppe von Patienten von Vorteil. Die subkutane Verabreichung wird bei Patienten mitsuboptimalem Ansprechen auf die orale Behandlung empfohlen und kann bei Patienten mit hohem Bedarf als erste Verabreichungsform in Betracht gezogen werden.

Tabelle 11: Anwendungshinweise MTX

Vor der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 12**)
- Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
- Röntgen-Thorax
- sichere Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter (Beginn nach der Menstruation)
- Bei auffälligen Leberwerten sollte der Patient an einen entsprechendem Facharzt zur Abklärung überwiesen werden
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Überprüfung der Begleitmedikation
- klinische Untersuchung
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 12**)
- effektive Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter
- 5 mg Folsäure einmal wöchentlich 24 Stunden nach der MTX-Gabe
- Alkoholabstinenz empfehlen

Nach der Behandlung

- Beratung bezüglich der Notwendigkeit, dass sowohl Frauen als auch Männer MTX vor einer angestrebten Empfängnis das Medikament für mindestens drei Monate absetzen müssen.*

** Die EMA empfiehlt vorsorglich sechs Monate. Die Praxis der Leitliniengruppe weicht hiervon ab.*

1.4.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 12: Empfohlene Laborkontrollen MTX

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	innerhalb der ersten 2 Wochen	während der ersten 2 Monate, 1x alle 4 Wochen	danach alle 3 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)*	x	x	x	x
Leberwerte**	x		x	x
Serumkreatinin	x		x	x

Urinstatus	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Interferon-Gamma- Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Serumalbumin***	x		x	x
Aminoterminales Prokollagenpeptid (PIIINP), falls verfügbar****	x		alle 3 Monate	
Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.				
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.				

* bei Leukozyten < 3.0, Neutrophilen < 1.0, Thrombozyten < 100, Dosisreduktion oder Therapieende

** bei Leberwerten > 2-3x als Baselinewerte: weitere Diagnostik einleiten (Bestimmung wiederholen/Vorstellung Hepatologe) und Dosisreduktion oder Therapieende erwägen.

*** bei ausgewählten Fällen (z.B. bei Verdacht auf Hypoalbuminämie oder bei Patienten, die andere Medikamente mit hoher Bindungsaffinität für Serumalbumin einnehmen)

****Bei auffälligen PIIINP-Werten während der Behandlung mit MTX sollte ein Hepatologe konsultiert werden.

1.4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Die beiden wichtigsten UAW im Zusammenhang mit einer MTX-Therapie sind die Myelosuppression und die Hepatotoxizität. Dabei erhöhen Alkoholkonsum, Fettleibigkeit, Hepatitis und Diabetes mellitus das Risiko einer Hepatotoxizität.

Tatsächlich jedoch resultieren die häufigsten Todesursachen aufgrund einer MTX-Therapie, aus einer Myelosuppression. Die Aufklärung der Patienten über die frühen Symptome einer Panzytopenie (trockener Husten, Übelkeit, Fieber, Dyspnoe, Zyanose, Stomatitis/Mundschleimhautbeschwerden und Blutungen) kann zur Früherkennung beitragen.

Hypoalbuminämie und verminderte Nierenfunktion erhöhen das Risiko von UAW.

Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig	Übelkeit, Unwohlsein, Haarausfall
Häufig	Erhöhte Transaminasen, Myelosuppression, gastrointestinale Geschwüre
Gelegentlich	Fieber, Schüttelfrost, Depressionen, Infektionen
Selten	Nephrotoxizität, Leberfibrose und Leberzirrhose
Sehr selten	Eine interstitielle Lungenentzündung und Alveolitis

1.4.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Bei Magen-Darm-Beschwerden während der MTX-Therapie kann der Konsum von Kaffee und/oder dunkler Schokolade bei bis zu 30% der Patienten hilfreich sein ³¹.

Ältere Patienten

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung geriatrischer Patienten geboten, bei denen die Dosierungen in der Regel niedriger als normalerweise sein sollten. Darüber hinaus sollte bei ihnen die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden.

1.4.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen

- Schwere Infektionen
- Schwere Lebererkrankungen
- Nierenversagen

- Aktiver Kinderwunsch von Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft/Stillzeit (siehe Kapitel „Schwangerschaft“)
- Alkoholmissbrauch
- Knochenmark-Insuffizienz/hämatologische Veränderungen
- Immunschwäche
- Akutes Magengeschwür
- Deutlich reduzierte Lungenfunktion

Relative Kontraindikationen

- Nieren- oder Lebererkrankungen
- Alter
- Colitis ulcerosa
- Hepatitiden in der Anamnese
- Mangelnde Compliance
- Gastritis
- Fettleibigkeit (BMI>30)
- Diabetes mellitus
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)

1.4.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Eine Reihe von Medikamenten, einschließlich Salicylate, Sulfonamide, Diphenylhydantoin und einige Antibiotika (d. h. Penicillin, Tetracycline, Chloramphenicol, Trimethoprim), können die Bindung von MTX an Serumalbumin vermindern und damit das Risiko einer MTX-Toxizität erhöhen. Die tubuläre Sekretion wird durch Probenecid gehemmt. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig Azathioprin oder Retinoide verwenden. Einige NSAR können den MTX-Spiegel und damit auch die MTX-Toxizität erhöhen, insbesondere wenn MTX in hohen Dosen verabreicht wird. Daher wird empfohlen, NSAR zu anderen Tageszeiten als MTX zu verabreichen. Die Frage, ob Folsäure die Wirksamkeit von MTX verringert, bleibt umstritten. Es

gibt einige Hinweise darauf, dass die Kombination von MTX und Folsäure unerwünschte Reaktionen verringern kann, ohne dabei die Wirksamkeit zu beeinträchtigen³²⁻³⁴.

Tabelle 13: Aufstellung der wichtigsten Arzneimittelwechselwirkungen

Substanzen	Art der Wechselwirkung
Colchizin, Ciclosporin (CsA), NSAIDs, Penicillin, Probenecid, Salicylate, Sulfonamide	Verringerte renale Elimination von MTX
Chloramphenicol, Cotrimoxazol, Zytostatika, Ethanol, NSAIDs, Pyrimethamin, Sulfonamide	Erhöhtes Risiko für Knochenmark- und Magen-Darm-Toxizität
Barbiturate, Co-Trimoxazol, Phenytoin, Probenecid, NSAIDs, Sulfonamide	Wechselwirkung mit der Plasmaproteinbindung
Ethanol, Leflunomid, Retinoide, Tetracycline	Erhöhte Hepatotoxizität

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Bei einer MTX-Überdosis umfassen die klinischen Manifestationen der akuten Toxizität eine Myelosuppression, mukosale Ulzerationen (insbesondere der Mundschleimhaut) und, selten, eine kutane Nekrolyse.

Eine relative Überdosierung wird in der Regel durch Faktoren, die die Ausscheidung von MTX über die Niere behindern oder durch Arzneimittelinteraktionen ausgelöst.

Folinsäure ist ein vollständig reduziertes Folat-Coenzym, das nach intrazellulärem Metabolismus bei der Nukleinsäure-Synthese beteiligt sein kann und so die Wirkung von MTX umgeht. Mit zunehmendem Intervall zwischen der Verabreichung von MTX und dem Beginn des Folinsäureanstiegs nimmt jedoch die Wirksamkeit von Folinsäure als Gegenmittel zur hämatologischen Toxizität ab.

Folinsäure (Calcium-Leucovorin) sofort in einer Konzentration von 20 mg (oder 10 mg/m²) intravenös oder intramuskulär verabreichen. Die folgenden Gaben sollten in Abständen von sechs Stunden entweder parenteral oder oral verabreicht werden.

2. Biologikatherapie und „small molecules“

2.1. Adalimumab

2.1.1. Anwendungshinweise

Tabelle 14: Anwendungshinweise Adalimumab

Vor der Behandlung

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

Während der Behandlung

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

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

Nach der Behandlung

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

2.1.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 15: Empfohlene Laborkontrollen Adalimumab

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

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

2.1.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

TNF-alpha-induzierte paradoxe Psoriasis

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

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden³⁷⁻³⁹.

Tabelle 16: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen ⁴⁰

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

2.1.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

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

Infektionen

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

Kombination von Anti-TNF-Alpha und MTX

Die Behandlung mit TNF-Alpha-Antagonisten und Methotrexat kann kombiniert werden. Dies kann das Risiko der Bildung von anti-Drug-Antikörpern verringern⁴³. Diese Kombination kommt besonders häufig bei Infliximab vor, da dabei das Risiko für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern am höchsten ist. Die Kombination kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, vor allem im Vergleich zur MTX-Monotherapie, aber die Datenlage ist immer noch dürftig⁴⁴ (siehe Kapitel: "Immunogenität").

2.1.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen

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

Relative Kontraindikationen

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

2.1.6. Arzneimittelinteraktionen

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

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

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

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Eine Dosis-limitierende Toxizität wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Die höchste untersuchte Dosis waren mehrfache intravenöse Infusionen mit 10 mg/kg⁴⁵.

2.2. Apremilast

2.2.1. Anwendungshinweise

Tabelle 17: Anwendungshinweise Apremilast

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Ausschluss aktiver und chronischer Infektionen
 - Ausschluss Schwangerschaft und Stillzeit
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
 - Untersuchung auf Hypersensitivität, Stoffwechsel-, Magen-Darm- und Nierenerkrankungen/-störungen und Untergewicht
 - Befragung bzgl. Depressionen und Angstzuständen
 - Evaluation etwaiger Begleitmedikation: CYP3A4-Induktoren
 - Laborkontrollen inkl. Schwangerschaftstest (siehe **Tabelle 18**)

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Malignome, Infektionen, Kontrazeption, Depressionen und Angstzustände

- Laborkontrolle nur, wenn diese im aufgrund von Anamnese oder der körperlichen Untersuchung angezeigt ist
- Sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

- Für Informationen über die Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Absetzen der Therapie siehe Kapitel "Kinderwunsch/Schwangerschaft"

2.2.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 18: Empfohlene Laborkontrollen Apremilast

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	Nur bei entsprechenden anamnestischen oder klinischen Hinweisen
Blutbild	x	(x)
ALT, AST	x	(x)
Serumkreatinin/eGFR	x	(x)
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	(x)
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	optional	(x)
HIV Serologie	optional	(x)

Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.

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

2.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Durchfall und Übelkeit

“Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien der Phase III, waren gastrointestinale (GI) Störungen einschließlich Durchfall (15,7%) und Übelkeit (13,9%). Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen waren meist von leichtem bis mittlerem Schweregrad, wobei 0,3 % der Durchfälle und 0,3 % der Übelkeit als schwerwiegend angegeben wurden. Diese Nebenwirkungen traten in der Regel innerhalb der ersten zwei Wochen unter der Behandlung auf und klangen in der Regel innerhalb von vier Wochen wieder ab.”⁴⁶

Abnahme des Körpergewichts

“Das Körpergewicht der Patienten wurde routinemäßig in klinischen Studien gemessen. Der durchschnittlich beobachtete Gewichtsverlust bei Patienten, die bis zu 52 Wochen lang mit Apremilast behandelt wurden, betrug 1,99 kg. Insgesamt 14,3% der Patienten, die Apremilast erhielten, hatten einen Gewichtsverlust zwischen 5-10% beobachtet, während 5,7% der Patienten, die Apremilast erhielten, einen Gewichtsverlust von mehr als 10% beobachtet hatten. Keiner dieser Patienten gab offenkundig Konsequenzen wegen der Gewichtsabnahme an. Insgesamt 0,1% der Patienten, die mit Apremilast behandelt wurden, stellten die Behandlung aufgrund von Gewichtsabnahme-Nebenwirkungen ein.”⁴⁶ Das Körpergewicht von untergewichtigen Patienten sollte von Beginn der Behandlung an überwacht werden. Im Falle einer unerklärlichen und signifikanten Gewichtsabnahme sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Infektionsrisiko

Phase-II/III-Studien berichteten über mehr Infektionen der oberen Atemwege mit Apremilast im Vergleich zu Placebo⁴⁷⁻⁴⁹. Es wurden keine Reaktivierungen von Tuberkulose oder opportunistischen Infektionen gemeldet⁴⁷⁻⁵⁰. Ein Screening auf latente Tuberkulose war vor der Aufnahme in die randomisierten klinischen Studien nicht erforderlich; eine unvollständig behandelte Tuberkulose in der Vorgeschichte war jedoch ein Ausschlusskriterium⁴⁷⁻⁵⁰.

Depression and suizidales Verhalten

Bei einigen Patienten können bei Apremilast psychiatrische Symptome auftreten, darunter Depressionen und Suizid-Gedanken. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Patienten neue psychiatrische Symptome entwickeln oder wenn sich bestehende Symptome verschlechtern. (siehe Kapitel „Depression“ für weitere Einzelheiten)

2.2.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie:

Bis heute gibt es keine Hinweise, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Apremilast zu perioperativen Komplikationen führt. Patienten, die kleinere chirurgische Behandlungen, einschließlich Zahnbehandlungen und Hautoperationen, benötigen, können die Apremilast-Behandlung fortsetzen. Im Falle eines größeren chirurgischen Eingriffs sollte die Entscheidung für eine Therapiepause von Fall zu Fall unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika, des Infektionsrisikos und der Gefahr einer Exazerbation der Psoriasis sowie nach Rücksprache mit dem Chirurgen getroffen werden.

2.2.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Schwere akute Infektionen

Relative Kontraindikationen

- Galaktose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption.
- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (eGFR weniger als < 30 ml/min)
- Schwere Depressionen und Suizid-Gedanken
- Anorexie

2.2.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Die gemeinsame Verabreichung mit einem starken Induktor von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), einschließlich Rifampicin, führte zu einer Reduktion der systemischen Exposition von Apremilast, was zu einem Wirksamkeitsverlust von Apremilast führen kann⁵¹. Daher wird die Verwendung von starken CYP3A4-Enzyminduktoren einschließlich Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin mit Apremilast nicht empfohlen.

Es gab keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit Ketoconazol, Methotrexat oder oralen Kontrazeptiva⁵¹.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

“Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Wirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.” ⁴⁶

2.3. Brodalumab

2.3.1. Anwendungshinweise

Tabelle 19: Anwendungshinweise Brodalumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen (u.a. Candidainfektionen), entzündlicher Darmerkrankungen, Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalen Verhaltens.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 20**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus
- Sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 20**)

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption, Symptome von Depressionen oder Suizidgedanken und Anzeichen oder Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung

Nach der Behandlung

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

2.3.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 20: Empfohlene Laborkontrollen Brodalumab

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	alle 3-6 months
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	X	X
Leberwerte	X	X
Serumkreatinin	X	
Urinstatus	X	
Schwangerschaftstest (Urine oder Blut)	X	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	X	
HIV Serologie	X	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.		

2.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Die aktuelle Evidenz deutet auf ein ähnliches Sicherheitsprofil von Brodalumab im Vergleich zu den anderen IL-17-Antagonisten Ixekizumab und Secukinumab hin. Schwere Infektionen, eine Candidose und eine Neutropenie gelten als relevante unerwünschte Ereignisse.

Zu den häufigen unerwünschten Ereignissen (die bei $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ von Patienten auftreten) gehören die Influenza, Tinea-Infektionen (einschließlich Tinea pedis, Tinea versicolor, Tinea cruris), Neutropenie, Kopfschmerzen sowie oropharyngeale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Eine 120-wöchige Nachbeobachtung einer Phase-III-Studie (AMAGINE 2) mit 1790 Patienten, die Brodalumab oder Ustekinumab oder Placebo mit anschließendem Brodalumab erhielten, zeigte ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie im ersten Studienjahr. Zu den häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignissen in allen Brodalumab-Behandlungsgruppen während der gesamten Studiendauer, gehörten Arthralgien, Kopfschmerzen, Durchfall, Schmerzen im Oropharynx-Bereich und Infektionen mit Candida-Spezies. In dieser Studie erhielten 168 Patienten während des gesamten Zeitraums von 120 Wochen Brodalumab 210 Q2W, bei denen 319,7 UEs pro 100 Patienten-Jahre und 8,8 SUEs pro 100 Patienten-Jahre auftraten⁵². Fünf-Jahres-Sicherheitsdaten liegen aus einer offenen Verlängerung einer Phase-II-Studie mit 181 Patienten vor, die bei 29 (16%) Patienten ein oder mehrere SUEs zeigten. Die einzige SUE, die von mehr als einem Patienten berichtet wurde, war ein Myokardinfarkt (3 Patienten; 1,7%)⁵³.

Neutropenie

Die Expositions-bereinigte Ereignisrate der Neutropenie pro 100 Patienten-Jahre der Exposition mit Brodalumab 210mg Q2W bis Woche 52 betrug 0,3 in der AMAGINE-2-Studie und 0,3 in der AMAGINE-3-Studie. Die Fälle von Neutropenie waren nicht mit schweren Infektionen assoziiert, und die meisten Fälle waren mild (absolute Neutrophilenzahl: > 1000 pro Kubikmillimeter), vorübergehend und reversibel. Es wurden keine Fälle von Thrombozytopenie gemeldet^{52,54}.

Suizidgedanken und -verhalten

Während des klinischen Entwicklungsprogramms für Psoriasis wurden in Phase II- und III-Studien bei 4464 Patienten mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 9161,8 Patienten-Jahren unter Brodalumab-Exposition vier Suizide (von denen einer später als unbestimmt eingestuft wurde) und zehn Suizid-/Suizidversuche gemeldet⁵⁵. Die Follow-up-zeitbereinigten Inzidenzraten von

Selbstverletzenden-Verhalten waren zwischen der Brodalumab- und der Ustekinumab-Gruppe während der 52-wöchigen kontrollierten Phasen vergleichbar (0,20 vs. 0,60 pro 100 Patienten-Jahre) ⁵⁴.

Die Mehrheit der Patienten mit suizidalem Verhalten hatte eine Vorgeschichte von Depressionen und/oder suizidalen Vorstellungen oder Verhaltensweisen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Brodalumab und einem erhöhten Risiko für suizidale Vorstellungen und Verhaltensweisen konnte nicht nachgewiesen werden ⁵⁵⁻⁵⁷.

Andererseits zeigten von den Patienten, die 12 Wochen lang mit Brodalumab 210 mg behandelt wurden, 67% eine Verbesserung der Symptome von Depression und Angstzuständen, während etwa bei 20% eine Verschlechterung dieser Symptome eintrat ⁵⁵. Das Risiko und der Nutzen einer Behandlung mit Brodalumab sollten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Depressionen und/oder suizidalen Vorstellungen oder Verhaltensweisen oder bei Patienten, die solche Symptome entwickeln, sorgfältig abgewogen werden. Während der Behandlung sollten Patienten im Hinblick auf Depressionen, Suizid-Vorstellungen, Angstzuständen oder deren Verschlechterung sowie anderen Stimmungsschwankungen überwacht werden. Wenn ein Patient unter neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder suizidales Gedankengut oder Verhalten festgestellt wird, wird empfohlen, die Behandlung mit Brodalumab abubrechen.

Candidose

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Brodalumab werden höhere Raten von Pilzinfektionen, vor allem nicht schwerwiegende Haut- und Schleimhaut-Candidainfektionen, beobachtet. Eine frühzeitige Behandlung von Candidainfektionen, entweder mit topischen oder systemischen Therapeutika (siehe Tabelle 21), wird empfohlen. Diese Fälle werden gewöhnlich als leicht bis mittelschwer beschrieben, sprechen auf eine Standardbehandlung an und erfordern keine Unterbrechung der Brodalumab-Behandlung. Jedoch ist zu beachten, dass klinisch signifikante, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika darstellen.

Entzündliche Darmerkrankungen

Es gibt nur begrenzt Daten bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Patienten mit einem Morbus Crohn in der Vorgeschichte, wurden von klinischen Studien der Phase III ausgeschlossen. Ein Fall von Morbus Crohn wurde bei einem Patienten berichtet, der während der gesamten Studie verschiedene Dosen von Brodalumab erhielt. Bei der Verordnung von Brodalumab bei Patienten mit einer CED in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten ^{45,54}.

Tabelle 21: Behandlungsempfehlungen Fluconazol⁵⁸⁻⁶⁰

Candidose	Dosis Fluconazol	Dauer
Oropharyngeal	100–200mg/ Tag	7–14 Tage
Ösophageal		
- akut	200–400mg/ Tag	14–21 Tage
- rezidivierend	100–200mg	dreimal wöchentlich
Balanoposthitis	200mg/ Tag	14 Tage
Vulvovaginal		
- akut	150mg	Einmaldosis
- akut und schwer	150 mg	Alle 3 Tage 1 Einnahme, gesamt 3 Dosen
- rezidivierend	150 mg	Topische oder systemische Induktionstherapie, gefolgt von einer Einnahme von Fluconazol 1x / Woche für 6 Monate

2.3.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

Es gibt keine Daten über das Management einer Operation bei Patienten, die mit Brodalumab behandelt wurden. Die Entscheidung, Brodalumab vor der Operation abzusetzen, muss auf individuellen Faktoren beruhen, wie z.B. Art und Risiko des chirurgischen Eingriffs, Patientencharakteristika, Schweregrad der Psoriasis vor dem evtl. Abbruch der Behandlung usw. Eine Rücksprache mit dem behandelnden Chirurgen wird empfohlen.

Rebound

Die Möglichkeit eines Rebounds nach Therapieende sollte bei der Therapieplanung Berücksichtigung finden⁶¹.

2.3.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen:

- Klinisch relevante aktive Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- Depression und Vorgeschichte eines suizidalen Verhaltens
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

2.3.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Es werden keine Arzneimittelinteraktionen erwartet. Eine Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva ist nicht untersucht worden.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung gemeldet. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 700 mg verabreicht. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

2.4. Certolizumab – pegol

2.4.1. Anwendungshinweise

Tabelle 22: Anwendungshinweise Certolizumab – pegol

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung sollte sich auf bisher bereits erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Erkrankungen oder Symptome konzentrieren.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 23**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Beratung bzgl. Kontrazeption (siehe Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft)

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung sollte sich auf Lymphadenopathie, Malignome (insbesondere Malignome der Haut), prä maligne Läsionen, Risikofaktoren für

schwere Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Symptome konzentrieren.

- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss von Malignomen der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 23**)
- Beratung bzgl. Kontrazeption (siehe Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft)

Nach der Behandlung

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

2.4.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 23: Empfohlene Laborkontrollen Certolizumab – pegol

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

Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			
<p>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</p> <p>* Ein Schwangerschaftstest wird empfohlen, da die Kenntniss bzgl. einer Schwangerschaft zu Beginn einer systemischen Therapie wichtig ist, auch wenn Certolizumab die empfohlene Therapieoption für Frauen mit Schwangerschaftswunsch bzw. für Frauen, die bereits schwanger sind, ist.</p> <p>Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.</p>				

2.4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Die meisten Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Certolizumab-Pegol stammen aus Studien zur rheumatoiden Arthritis. Spezifische Psoriasis-Studien ^{62,63} zeigen ein mit Etanercept vergleichbares Sicherheitsprofil (12 Wochen) und ein Sicherheitsprofil, das mit der therapeutischen Klasse der TNF α Psoriasis-Inhibitoren bis zu 48 Wochen übereinstimmt. Diese Daten stammen von 234 (CIMPASI-1 ⁶²), 227 (CIMPASI-2⁶²) und 559 Patienten (CIMPACT ⁶³). Bei den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelte es sich um Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen. Es wurden keine opportunistischen Infektionen gemeldet. Schwerwiegende Infektionen waren selten.

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

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

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

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patienten mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.3 Krebs). Bei diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie ³⁶.

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

TNF-alpha-Antagonisten induzierte paradoxe Psoriasis

TNF-alpha-Antagonisten werden im Bereich von entzündlichen Muskel-Skelett-, Haut- und Darmerkrankungen wirksam eingesetzt. Allerdings sind dabei anti-TNF-alpha-Antikörpern induzierte kutane Nebenwirkungen möglich. Zu den paradoxen Reaktionen gehört die Entwicklung einer Psoriasis oder einer Psoriasis pustulosa sowie von psoriasiformen Läsionen. Dies spiegelt ein immunologisches Paradoxon wieder, da TNF-alpha-Antagonisten zur Behandlung einer Psoriasis eingesetzt werden. Eine Psoriasis kann in 1,5 - 5 % der Fälle unter der Verwendung von TNF-alpha-Antagonisten ausgelöst werden. In 52 % der Fälle gleicht das Erscheinungsbild einer palmoplantaren Pustulose, in 49 % einem Plaque-Typ und in 15 % einem Guttata-Typ. Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden⁴¹⁻⁴³.

Tabelle 24: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

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

2.4.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

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

Infektionen

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

Kombination von Anti-TNF und MTX

Eine Behandlung mit TNF-Alpha-Antagonisten und Methotrexat kann kombiniert werden. Dies kann das Risiko der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern verringern ⁴³. Diese Kombination ist bei Infliximab besonders häufig, da dabei das Risiko für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern am höchsten ist. Die Kombination kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, insbesondere im Vergleich zur MTX-Monotherapie, aber die Datenlage ist nach wie vor ungenügend ⁴⁴.

2.4.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen

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

Relative Kontraindikationen

- Latente Tuberkulose
- Anamnese von wiederkehrenden oder schweren Infektionen, lokalisierte Infektionen, für Infektionen prädisponierende Bedingungen
- Patienten, die in geografischen Gebieten leben, in denen Tuberkulose und Histoplasmose weit verbreitet sind
- Psoriasis-Patienten mit begleitendem systemischem Lupus erythematoses oder Multipler Sklerose (MS)
- PUVA > 200 Behandlungen (vor allem, wenn auf PUVA anschließend eine CsA-Anwendung erfolgt) - siehe Kapitel: "Maligne Erkrankungen"

2.4.6. Arzneimittelinteraktionen

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

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

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

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

2.5. Etanercept

2.5.1. Anwendungshinweise

Tabelle 25: Anwendungshinweise Etanercept

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung sollte sich auf bisher bereits erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Erkrankungen oder Symptome konzentrieren.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome (hauptsächlich der Haut) und prämaligner Läsionen
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 26**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung sollte sich auf Lymphadenopathie, Malignome (insbesondere Malignome der Haut), prämaligne Läsionen, Risikofaktoren für schwere Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Symptome konzentrieren.

- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 26**)
- Sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

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

2.5.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 26: Empfohlene Laborkontrollen Etanercept

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

Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.

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

2.5.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Die Analyse der Ergebnisse zweier großer nordamerikanischer Studien, die 506 Patienten bis zu vier Jahren nachverfolgten, ergab keine Zunahme der Inzidenz von bösartigen Tumoren oder Infektionen bei den mit Etanercept behandelten Psoriasis-Patienten im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten ⁶⁴ und/oder zu der Allgemeinbevölkerung, sowie ein geringes Risiko einer schweren Infektion von 0,9 pro 100 Patientenjahre ⁶⁴. Bemerkenswert ist, dass kein Fall von einem Lymphom oder einer Tuberkulose gemeldet wurde und das größere kardiovaskuläre Ereignisse sehr selten waren.

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

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

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patienten mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.3 Krebs). Bei diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie ³⁶.

Sonstige

Obwohl sich während der Anwendung von TNF-alpha-Antagonisten anti-nukleäre Antikörper (ANA) und, in geringerem Maße, Anti-Doppelstrang(ds)-DNA-Antikörper entwickeln können (zwischen 10 und 70 % für Etanercept bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) und 18 % bei Psoriasis-Patienten ⁶⁵), sind diese häufig vom IgM-Isotyp und verschwinden nach der Beendigung der Therapie, während klinische Autoimmunmanifestationen, insbesondere ein medikamenteninduzierter Lupus, sehr selten bleiben.

TNF-alpha-induzierte paradoxe Psoriasis

TNF-alpha-Antagonisten werden im Bereich von entzündlichen Muskel-Skelett-, Haut- und Darmerkrankungen wirksam eingesetzt. Allerdings sind dabei TNF-alpha-Antagonisten-induzierte kutane Nebenwirkungen möglich. Zu den paradoxen Reaktionen gehört die

Entwicklung einer Psoriasis oder einer Psoriasis pustulosa sowie von psoriasiforme Läsionen. Dies spiegelt ein immunologisches Paradoxon wieder, da TNF-alpha-Antagonisten zur Behandlung von einer Psoriasis eingesetzt werden. Eine Psoriasis kann in 1,5 - 5 % der Fälle unter der Verwendung von TNF-alpha-Antagonisten ausgelöst werden. In 52 % der Fälle gleicht das Erscheinungsbild einer palmoplantaren Pustulose, in 49 % einem Plaque-Typ und in 15 % einem Guttata-Typ.

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse, behandelt werden³⁷⁻³⁹.

Tabelle 27: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

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

2.5.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

Es gibt nur wenig Daten zu Auswirkungen von Etanercept bei Patienten mit einer Psoriasis, die sich einer Operation unterziehen. Studien an Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) deuten auf einen geringen Anstieg bis hin zu einer Verringerung der postoperativen Wundinfektionen bei perioperativ fortgesetzter Behandlung mit Etanercept hin. Bei elektiven Operationen ist es zu erwägen, die Behandlung vor dem Eingriff um drei bis fünf Halbwertszeiten zu unterbrechen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einem anderen erhöhten Infektionsrisiko.

Infektionen

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

2.5.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen

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

Relative Kontraindikationen

- Schwangerschaft/Stillzeit
- Latente Tuberkulose
- Anamnese von wiederkehrenden oder schweren Infektionen, lokalisierte Infektionen, für Infektionen prädisponierende Bedingungen
- PUVA > 200 Behandlungen (vor allem, wenn auf die PUVA anschließend eine CsA-Anwendung erfolgt) - siehe auch Kapitel: "Maligne Erkrankungen".
- Demyelinisierende Krankheit
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)

2.5.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Es sind keine Wechselwirkungen von Etanercept mit dem Metabolismus anderer Medikamente bekannt. Die Kombination von Etanercept mit immunsuppressiven Medikamenten kann das Infektionsrisiko erhöhen. Die Kombination von Etanercept und Anakinra wurde mit einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen und Neutropenie in Verbindung gebracht und hat keinen erhöhten klinischen Nutzen gezeigt. Die gleichzeitige Verabreichung von Etanercept und Abatacept hat keinen erhöhten klinischen Nutzen ergeben. Im Gegenteil, es gab eine erhöhte Inzidenz von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Etanercept und diesen Biologika wird wegen der Möglichkeit eines erhöhten Infektionsrisikos nicht empfohlen.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

In klinischen Studien mit Patienten, die an einer RA leiden, wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Eine venöse Verabreichung von 32 mg/m² war die höchste untersuchte

Dosis, gefolgt von subkutanen Injektionen von 16 mg/m² zweimal wöchentlich. Es ist kein Gegenmittel für Etanercept bekannt ⁶⁶.

2.6. Guselkumab

2.6.1. Anwendungshinweise

Tabelle 28: Anwendungshinweise Guselkumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 29**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 29**)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Infektionen (u.a. Kontrolle auf Anzeichen und Symptome von Tuberkulose)

- sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

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

2.6.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 29: Empfohlene Laborkontrollen Guselkumab

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	danach alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x
Leberwerte	x	x
Serumkreatinin	x	
Urinstatus	x	
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x	
HIV Serologie	x	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	
<p><i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i></p> <p>Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.</p>		

2.6.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Insgesamt wurde Guselkumab in klinischen Studien bei Psoriasis gut vertragen. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege und, seltener, Gastroenteritiden, Herpes, Kopfschmerzen, Durchfall, Urtikaria und Arthralgien. Weniger als 1% der Injektionen führten zu einer meist milden oder mäßigen Reaktion an der Injektionsstelle, wie z.B. einem Erythem.

2.6.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgische Eingriff

Das Gesamtrisiko von Infektionen bei Patienten, die mit Anti-IL-23-Antikörpern behandelt werden (z. B. die Rate schwerer Infektionen, die in klinischen Studien bei Psoriasis pro 100 Patienten-Jahre der Exposition beobachtet wird), scheint mit dem anderer Klassen zielgerichteter Therapien bei Psoriasis vergleichbar zu sein; jedoch wurden für Anti-IL-23-Antikörper keine spezifischen Infektionen gemeldet, die mit dem Wirkungsmechanismus zusammenhängen, wie z. B. ein erhöhtes Tuberkulose-Risiko mit TNF-alpha-Antagonisten und ein erhöhtes Risiko für mukokutane Candida-Infektionen mit IL-17-Hemmern.

Es liegen nur begrenzte Daten über den perioperativen Einsatz von anti-IL-23-Antikörpern vor. Die Entscheidung, die Guselkumab-Behandlung vor der Operation zu unterbrechen, muss auf individuellen Faktoren beruhen, wie Art und Risiko des chirurgischen Eingriffs, Patientencharakteristika, individuelles Infektionsrisiko usw. Im Falle einer Fortsetzung der Therapie nach einer Operation, sollte der Eingriff am besten zwischen zwei Dosierungen platziert werden.

2.6.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen:

- Klinisch relevante aktive Infektionen wie z.B. aktive Tuberkulose

Relative Kontraindikationen:

- Akute, wiederkehrende oder chronische Infektionen
- Schwangere oder stillende Frauen (aufgrund mangelnder Erfahrung)

2.6.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, oder Photo(chemo)therapien sind bisher nicht evaluiert worden.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

In klinischen Studien wurden einzelne Guselkumab-Dosierungen von bis zu 10 mg/kg Körpergewicht intravenös und bis zu 300 mg subkutan verabreicht, ohne dass toxische Wirkungen beobachtet wurden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu überwachen und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

2.7. Infliximab

2.7.1. Anwendungshinweise

Tabelle 30: Anwendungshinweise Infliximab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese mit Fokus auf bisher bereits erhaltene Therapien. Anamnese und klinische Untersuchung sollten sich auf Malignome, Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Symptome konzentrieren.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 31**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung sollte sich auf Malignome, Risikofaktoren für schwere Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Symptome konzentrieren.

- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss von Malignomen der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 31**)
- sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

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

2.7.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 31: Empfohlene Laborkontrollen Infliximab

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 2	Woche 6	vor jeder weiteren Infusion
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x	x	x
Leberwerte	x	x	x	x
Serumkreatinin	x			
Urinstatus	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			

Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.

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

2.7.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

Infusionsreaktionen

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

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

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

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

Infektionen

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

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

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

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patienten mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.3 Krebs) Bei diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie ³⁶.

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

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

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

TNF-alpha-induzierte paradoxe Psoriasis

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

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einer anderen Biologikum vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden.³⁷⁻³⁹

Tabelle 32: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

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

2.7.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

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

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

Infektionen

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

Kombination von Anti-TNF und MTX

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

2.7.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen

- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen
- Aktive chronische Hepatitis B oder C
- Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV)
- Überempfindlichkeit gegen Infliximab, murine Proteine oder irgendeinen weiteren Bestandteil der Formulierung

Relative Kontraindikationen

- Schwangerschaft oder Stillzeit

- Demyelinisierende Krankheiten
- Latente Tuberkulose
- Anamnese von wiederkehrenden oder schweren Infektionen, lokalisierte Infektionen, für Infektionen prädisponierende Bedingungen
- Patienten, die in geografischen Gebieten leben, in denen Tuberkulose und Histoplasmose weit verbreitet sind
- Psoriasis-Patienten mit begleitendem systemischem Lupus erythematodes oder Multipler Sklerose (MS)
- PUVA > 200 Behandlungen (insbesondere, wenn auf die PUVA anschließend eine CsA-Anwendung erfolgt) - siehe Kapitel: "Krebs" - siehe Kapitel: "Maligne Erkrankungen"
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)
- Hepatobiliäre Störungen

2.7.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Es sind keine Wechselwirkungen von Infliximab mit dem Metabolismus anderer Medikamente bekannt. Die Kombination von Infliximab mit immunsuppressiven Medikamenten kann das Infektionsrisiko erhöhen ⁴⁴. Die Kombination mit einer PUVA-Therapie könnte das Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs erhöhen.

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

2.8. Ixekizumab

2.8.1. Anwendungshinweise

Tabelle 33: Anwendungshinweise Ixekizumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen (z.B. Candidose), chronisch entzündliche Darmerkrankungen.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 34**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 34**)

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption, Anzeichen oder Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung

Nach der Behandlung

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

2.8.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 34: Empfohlene Laborkontrollen Ixekizumab

	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	danach alle 3-6 Monate
Diagnostik		
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	X	X
Leberwerte	X	X
Serumkreatinin	X	
Urinstatus	X	
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	X	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	X	
HIV Serologie	X	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	X	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.		

2.8.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Zu den häufigen unerwünschten Ereignissen (die bei $\geq 10\%$ der Patienten auftreten) gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege. Zu den unerwünschten Ereignissen (die bei 1-10% der Patienten auftreten) gehören Schmerzen im Oropharynx-Bereich, Übelkeit, Pilz-Infektionen, mukokutaner Herpes simplex.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die häufigsten beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme und Schmerzen. Diese Reaktionen waren überwiegend von leichter bis mittel-schwerer Natur und führten nicht zum Absetzen von Ixekizumab ⁶⁷.

Infektionen

In der Placebo-kontrollierten Phase der klinischen Studien der Phase III bei Plaque-Psoriasis wurden bei 27,2 % der Patienten, die bis zu 12 Wochen lang mit Ixekizumab behandelt wurden, Infektionen gemeldet, verglichen mit 22,9 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Die Mehrzahl der Infektionen war nicht schwerwiegend und von leichtem bis mittlerem Schweregrad, wobei in den meisten Fällen ein Abbruch der Behandlung nicht erforderlich war. Schwere Infektionen traten bei 13 (0,6 %) der mit Ixekizumab behandelten Patienten und bei drei (0,4 %) der mit Placebo behandelten Patienten auf. Über den gesamten Behandlungszeitraum wurden bei 52,8 % der mit Ixekizumab behandelten Patienten Infektionen gemeldet (46,9 pro 100 Patienten-Jahre). Schwere Infektionen wurden bei 1,6 % der mit Ixekizumab behandelten Patienten gemeldet (1,5 pro 100 Patienten-Jahre).

Bewertung der Neutropenie und Thrombozytopenie im Labor

In Plaque-Psoriasis-Studien entwickelten 9% der Patienten, die Ixekizumab erhielten, eine Neutropenie. In den meisten Fällen betrug die Neutrophilenzahl ≥ 1.000 Zellen/mm³. Solche Neutropenie-Werte können persistieren, schwanken oder vorübergehend sein. 0,1% der Patienten, die Ixekizumab erhielten, entwickelten eine Neutrophilen-Zahl < 1000 Zellen/mm³. Im Allgemeinen erforderte die Neutropenie kein Absetzen von Ixekizumab. Bei 3% der Patienten, die Ixekizumab erhielten, kam es zu einer Verschiebung von einem normalen Ausgangswert der Thrombozyten-Zahl auf < 150.000 Thrombozyten/mm³ bis ≥ 75.000 Thrombozyten/mm³. Die Thrombozytopenie kann persistieren, schwanken oder vorübergehend sein.

Entzündliche Darmerkrankung

Es wurden Fälle von neuen oder exazerbierten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gemeldet. Bei der Anwendung von Ixekizumab bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, ist Vorsicht geboten und solche Patienten sollen genau überwacht werden.

Candidiasis

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Ixekizumab werden höhere Raten von Pilzinfektionen, vor allem nicht schwerwiegende Haut- und Schleimhaut-Candida-Infektionen, beobachtet. Eine frühzeitige Behandlung von Candida-Infektionen, entweder mit topischen oder systemischen Antimykotika (siehe Tabelle 21), wird empfohlen.

Die Behandlung mit IL-17-Hemmern ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden, insbesondere durch mukokutane und kutane Candidiasis. Die Fälle werden gewöhnlich als leicht bis mittel-schwer beschrieben, sprechen auf die Standardbehandlung an (siehe Tabelle 21) und erfordern keinen Behandlungsabbruch. Es ist zu beachten, dass klinisch bedeutsame, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika sind.

2.8.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen ⁶⁸. Der Leitliniengruppe beschloss, auf Basis der vorliegenden Literatur zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen ⁶⁸⁻⁷²:

Chirurgie

Es liegen keine Daten über das perioperative Management von Patienten vor, die mit Ixekizumab behandelt wurden. Die Entscheidung, Ixekizumab vor der Operation abzusetzen, muss auf individuellen Faktoren beruhen, wie Art und Risiko des chirurgischen Eingriffs, Patientencharakteristika, Schweregrad der Psoriasis im Falle eines evtl. Behandlungsabbruchs usw. Eine Rücksprache mit dem Chirurgen wird empfohlen.

2.8.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen:

- Klinisch relevante aktive Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

2.8.6. Arzneimittelinteraktionen

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

In Studien zur Plaque-Psoriasis wurde die Sicherheit von Ixekizumab in Kombination mit anderen immunmodulierenden Wirkstoffen oder Photo(chemo)therapien nicht bewertet.

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Ixekizumab gleichzeitig mit Methotrexat (MTX) und/oder Glukokortikosteroiden bei Patienten mit einer psoriatischen Arthritis verabreicht wurde.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen bis zu 180 mg subkutan verabreicht, ohne dass eine, die Dosis reduzierende, Toxizität erreicht wurde. Dosierungen bis zu 240 mg, subkutan, als einmalige Verabreichung in klinischen Studien wurden ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

2.9. Risankizumab

2.9.1. Anwendungshinweise

Tabelle 35: Anwendungshinweise Risankizumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 36**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 36**)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Infektionen (u.a. Kontrolle auf Anzeichen und Symptome von Tuberkulose).

- sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

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

2.9.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 36: Empfohlene Laborkontrollen Risankizumab ⁷³

	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	danach alle 3-6 Monate
Diagnostik		
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x
Leberwerte	x	x
Serumkreatinin	x	
Urinstatus	x	
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x	
HIV Serologie	x	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
<i>Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.</i>		

2.9.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, einschließlich Nasopharyngitis, Rhinitis, Pharyngitis, Sinusitis und Tonsillitis. Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle gehören Erythem, Schmerz, Juckreiz, Schwellung, Hämatom und Blutung.

2.9.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

Es liegen nur begrenzte Daten über das perioperative Management der Therapie bei Patienten vor, die eine Anti-IL-23-Behandlung erhalten. Die Entscheidung, die Risankizumab-Behandlung vor der Operation zu unterbrechen, muss auf individuellen Faktoren beruhen, wie z.B. Art und Risiko des chirurgischen Eingriffs, Patientencharakteristika, individuelles Infektionsrisiko usw. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung ist der Eingriff am besten zwischen zwei Gaben anzusiedeln.

2.9.5. Wichtige Kontraindikationen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen ⁷³ :

Absolute Kontraindikationen:

- Klinisch wichtige aktive Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- Akute, wiederkehrende oder chronische Infektionen
- Schwangerschaft oder Stillzeit

2.9.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Kombinationstherapien mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, oder Photo(chemo)therapie sind nicht evaluiert worden ^{73,74}.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten⁷³.

2.10. Secukinumab

2.10.1. Anwendungshinweise

Tabelle 37: Anwendungshinweise Secukinumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen (z.B. Candidosen), chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 38**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 38**)

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption, Anzeichen oder Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung

Nach der Behandlung

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

2.10.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 38: Empfohlene Laborkontrollen Secukinumab

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	danach alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	X	X
Leberwerte	X	X
Serumkreatinin	X	
Urinstatus	X	
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	X	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	X	
HIV Serologie	X	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	X	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.		

2.10.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Infektionen

In der Placebo-kontrollierten Phase der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis wurden bei 28,7% der mit Secukinumab behandelten Patienten und 18,9% der Patienten mit Placebo Infektionen gemeldet. Bei den Infektionen handelte es sich um leichte oder mittel-schwere Infektionen der oberen Atemwege, die keinen Behandlungsabbruch erforderten. Eine Schleimhaut- oder kutane Candidiasis wurde häufiger unter Secukinumab beobachtet. Diese Fälle sprachen alle auf die Standardbehandlung an und erforderten keinen Abbruch der Behandlung ⁷⁵.

Neutropenie

Neutropenie ist eine seltene Nebenwirkung. Die Expositions-bereinigte Inzidenzrate pro 100 Patienten-Jahre für Neutropenie mit Secukinumab-Behandlung betrug 0,3% bei insgesamt 5181 Patienten aus klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis. Dies entspricht einer Secukinumab-Exposition von 10.416,9 Patienten-Jahren. Grad 3-Neutropenie (definiert als absolute Neutrophilen-Zahl zwischen $1,0$ und $0,5 \times 10^9/l$) wurde bei 0,6% der Patienten und Grad 4-Neutropenie (definiert als absolute Neutrophilen-Zahl von weniger als $0,5 \times 10^9/l$) bei 0,04% der Patienten berichtet, wobei in den meisten Fällen keine Dosisabhängigkeit oder zeitliche Beziehung zum Auftreten etwaiger Infektion bestand. Die meisten Fälle von Neutropenie waren mild, vorübergehend und reversibel. Im Gegensatz zu Ixekizumab wurde über eine Thrombozytopenie nicht berichtet ⁷⁶.

Morbus Crohn

Die Wirkung von Secukinumab auf Morbus Crohn wurde in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Proof-of-Concept-Studie untersucht ⁷⁷. Secukinumab 2×10 mg/kg wurde am ersten Tag und am 22. Tag i.v. verabreicht. Die Studie wurde wegen einer ausbleibenden Wirkung vorzeitig abgebrochen. Vier von 39 Patienten berichteten über eine Exazerbation ihrer Morbus Crohn-Erkrankung. Im klinischen Studienprogramm der Secukinumab Phase III zur Psoriasis wurden drei Fälle von Morbus Crohn als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet, von denen zwei Exazerbationen einer bereits bestehenden Erkrankung waren ⁷⁸. Bei Patienten mit Psoriasis und Morbus Crohn ist Vorsicht geboten, und es sollten alternative Biologika in Betracht gezogen werden, bevor Secukinumab verabreicht wird.

Candidiasis

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Secukinumab werden höhere Raten

von Pilzinfektionen, vor allem nicht schwerwiegende Haut- und Schleimhaut-Candida-Infektionen, beobachtet. Eine frühzeitige Behandlung von Candida-Infektionen, entweder mit topischen oder systemischen Antimykotika (siehe Tabelle 21), wird empfohlen. Die Fälle werden in der Regel als leicht bis mittelschwer beschrieben, sprechen auf eine Standardbehandlung an und erfordern keinen Behandlungsabbruch. Es ist zu beachten, dass klinisch signifikante, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika sind.

2.10.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

Ausreichende Daten aus der Routineversorgung zum perioperativen Management von Secukinumab sind noch nicht verfügbar. Es gibt jedoch bisher keine Belege dafür, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Secukinumab zu perioperativen Komplikationen führt. Patienten, die kleinere chirurgische Behandlungen einschließlich Zahnbehandlungen und Hautoperationen benötigen, können die Behandlung mit Secukinumab fortsetzen. Im Falle eines größeren chirurgischen Eingriffs sollte die Entscheidung zum Absetzen von Secukinumab von Fall zu Fall unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika, des Infektionsrisikos, des Risikos einer Verschlechterung der Psoriasis und nach Rücksprache mit dem Chirurgen getroffen werden.

2.10.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen:

- Relevante aktive Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Entzündliche Darmerkrankungen

2.10.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Kombinationen von Secukinumab mit anderen Immunsuppressiva (mit Ausnahme von Methotrexat)⁷⁵ oder Photo(chemo)therapien sind nicht untersucht worden.

IL-17 hat keinen direkten Einfluss auf die Expression von CYP450. Die entzündungshemmende Wirkung von Secukinumab kann die CYP450-Spiegel beeinflussen und könnte daher mit CYP450-abhängigen Medikamenten interagieren, insbesondere mit solchen mit einem engen therapeutischen Bereich wie Warfarin ⁷⁵. Die therapeutische Überwachung solcher Medikamente sollte bei der Einführung von Secukinumab in Betracht gezogen werden.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30 mg/kg verabreicht. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

2.11. Tildrakizumab

2.11.1. Anwendungshinweise

Tabelle 39: Anwendungshinweise Tildrakizumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 40**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 40**)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Infektionen (u.a. Kontrolle auf Anzeichen und Symptome von Tuberkulose).

- sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

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

2.11.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 40: Empfohlene Laborkontrollen Tildrakizumab

	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	danach alle 3-6 Monate
Diagnostik		
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x
Leberwerte	x	x
Serumkreatinin	x	
Urinstatus	x	
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x	
HIV Serologie	x	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.		

2.11.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Während der Placebo-kontrollierten Phase der klinischen Studien traten alle Infektionsarten nur in wenigen Fällen auf und entsprachen denen in der Placebo-Gruppe ⁷⁹ sowie den Expositionsbereinigten Inzidenzraten schwerer Infektionen, maligner Erkrankungen, bestätigter verlängerter schwerer unerwünschter kardio-vaskulärer Ereignisse und Überempfindlichkeitsreaktionen über 148 Wochen ⁸⁰.

2.11.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von Tildrakizumab, der IL23p19-Inhibition, ist die Wahrscheinlichkeit von Wundheilungsstörungen gering. Patienten, die sich einer Operation unterziehen, sollten genau auf Infektionen untersucht werden, und es wird empfohlen, die Operationen so zu planen, dass sie zwischen zwei Tildrakizumab-Gaben fallen.

2.11.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen:

- Relevante aktive Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- Akute, wiederkehrende oder chronische Infektionen
- Schwangerschaft/Stillzeit

2.11.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Tildrakizumab wird durch allgemeine Prozesse des Proteinkatabolismus ohne Einfluss auf Cytochrom-P450-Enzyme ausgeschieden, und es wird nicht renal oder hepatisch eliminiert. Daher hat Tildrakizumab keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Begleitmedikamenten, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden ⁸¹.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Dosen bis zu 10 mg/kg intravenös wurden in klinischen Studien sicher verabreicht ⁸¹.

2.12. Ustekinumab

2.12.1. Anwendungshinweise

Tabelle 41: Anwendungshinweise Ustekinumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 42**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 42**)
- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Infektionen (u.a. Kontrolle auf Anzeichen und Symptome von Tuberkulose).

- sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

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

2.12.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 42: Empfohlene Laborkontrollen Ustekinumab

	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	danach alle 3-6 Monate
Diagnostik		
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x
Leberwerte	x	x
Serumkreatinin	x	
Urinstatus	x	
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x	
HIV Serologie	x	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	
Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.		

2.12.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Infektionen

Placebo-kontrollierte Studien an Patienten mit einer Psoriasis oder einer psoriatischen Arthritis zeigen eine ähnliche Inzidenz von Infektionen einschließlich schwerer Infektionen zwischen mit Ustekinumab behandelten und Placebo-behandelten Patienten, wobei kein Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Infektionen und der erhaltenen Ustekinumab-Dosis besteht. Kein Patient mit einer latenten Tuberkulose, der vor der Behandlung mit Ustekinumab eine Antibiotika-Prophylaxe erhielt, entwickelte eine Tuberkulose.

2.12.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Chirurgie

Es gibt keine Empfehlung in den Fachinformationen bezüglich chirurgischen Interventionen bei Patienten, die mit Ustekinumab behandelt werden. Im Falle eines größeren chirurgischen Eingriffs mit hohem Risiko für infektiöse Komplikationen kann es erwogen werden, die Behandlung mit Ustekinumab 15 Wochen vor dem chirurgischen Eingriff zu pausieren. Eine Wiederaufnahme der Behandlung kann nach der Operation, wenn die Wundheilung zufriedenstellend ist und keine Anzeichen einer Infektion vorliegen, erfolgen.

2.12.5. Wichtige Kontraindikationen

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

Absolute Kontraindikationen:

- Relevante aktive Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- Akute, wiederkehrende oder chronische Infektionen
- Schwangerschaft oder Stillzeit

2.12.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Da IL-12 und IL-23 die CYP 450-Enzyme in vitro nicht beeinflussen, sind mit Ustekinumab⁸² diesbezüglich keine relevanten Wechselwirkungen mit Medikamenten zu erwarten.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Einzel Dosen von bis zu 6 mg/kg wurden in klinischen Studien ohne erkennbare Toxizität verabreicht.

2.13. Biosimilars

Biosimilars werden definiert als "biologische Arzneimittel, die einem anderen biologischen Arzneimittel ähneln, welches bereits zur Anwendung zugelassen ist". Biologische Arzneimittel sind Arzneimittel, die aus einer biologischen Quelle, wie z.B. einem Bakterium oder einer Hefe, hergestellt oder daraus abgeleitet werden. Dabei kann es sich um relativ kleine Moleküle wie Humaninsulin oder Erythropoietin oder um große/komplexe Moleküle wie Antikörpern handeln" ⁸³. Biosimilars werden so entwickelt, dass sie einem bestehenden Biologikum, dem sogenannten "Referenzmedikament", vergleichbar sind. Sie sind aber nicht zu 100 % identisch, sondern sind "im Wesentlichen die gleiche biologische Substanz, auch wenn es aufgrund ihrer komplexen Natur und Herstellungsmethoden geringfügige Unterschiede geben kann" ⁸³. Für Etanercept und sein Biosimilar GP2015 sowie für Adalimumab und sein Biosimilar GP2017 hat sich gezeigt, dass mehrere Wechsel keinen Einfluss auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität bei Patienten mit chronischer Psoriasis vom Plaque-Typ haben ^{84,85}.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie waren in Europa Biosimilars für Adalimumab, Etanercept und Infliximab erhältlich. Die Empfehlungen dieser Leitlinie gelten jeweils gleichermaßen für das originale Molekül und die entsprechenden Biosimilars.

2.14. Neu zugelassene Medikamente und Behandlungen in der Pipeline

Der Bereich der Antipsoriatika entwickelt sich rasch weiter, und es wurden mehrere neue Therapien entwickelt. Für jede Leitlinie ist es eine Herausforderung, mit dem sich schnell verändernden Markt der Psoriasis-Behandlungen auf dem Laufenden zu sein. Neue Medikamente, die in der regulären klinischen Praxis nur in sehr geringem Umfang eingesetzt werden, sind mit Expertenwissen schwer zu beurteilen. Deshalb hat die Leitliniengruppe beschlossen, sich auf die zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz lizenzierten Behandlungsoptionen zu konzentrieren. Die Gruppe hat sich gegen eine prospektive Aufnahme neuer Medikamente entschieden (die wahrscheinlich in naher Zukunft zugelassen werden) auch im Hinblick auf die mangelnde Erfahrung der Experten mit diesen neuen Medikamenten.

Diese Leitlinie sollte als eine "lebende" Leitlinie beibehalten werden, die eng mit der "lebenden" Psoriasis-Cochrane-Review verbunden ist. Eine Aktualisierung mit neu zugelassenen Medikamenten wird aber zu gegebener Zeit erfolgen.

3. Hilfestellungen für besondere klinische Situationen und bei Vorliegen von Komorbidität

3.1. Psoriasis-Arthritis: Wie sollten Psoriasis-Patienten mit begleitender Psoriasis-Arthritis behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie ^{21,86}. Eine bestehende systematische Übersicht und Meta-Analyse wurde aktualisiert; Einzelheiten dazu finden sich im Leitlinienreport.

Empfehlungen ⁸⁷⁻⁹⁰:

Es wird empfohlen , die Diagnosestellung und Therapieauswahl bei einer Psoriasis-Arthritis interdisziplinär in Kooperation mit einem Rheumatologen durchzuführen, wann immer dies erforderlich ist.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
--	----	-----------------------------------

Die Therapieoptionen werden üblicherweise in NSARs/Coxibe z. B. Diclofenac/Etoricoxib, konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs) z. B. MTX, zielgerichtete synthetische (tsDMARDs) z. B. Apremilast und biologische (bDMARDs), z. B. TNF-Alpha-Antagonisten unterteilt.

Direkte Vergleichsstudien („head-to-head“) unterschiedlicher Medikamente sind äußerst selten. Indirekte Vergleiche, z. B. Netzwerk-Meta-Analysen, sind durch die geringe Anzahl von Studien zur Psoriasis-Arthritis eingeschränkt. Tabelle 43 gibt einen Überblick über die aus klinisch kontrollierten Studien vorhandenen Daten zur Psoriasis-Arthritis.

Tabelle 43: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassenen Medikamente (Dressler et al ⁹¹ aktualisiert, siehe Leitlinienreport)

	Patients achieving ACR20			Patients with at least one adverse event		
	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)
Head-to-head comparisons						
ETA 50mg + MTX vs. MTX 20mg QW	1.28	1.11 to 1.48	LOW	1.01	0.92 to 1.11	MODERATE
INF 5mg/kg W 0, 2, 6, 14 + MTX vs. MTX 15mg QW	1.40	1.07 to 1.84	VERY LOW	1.65	1.08 to 2.52	VERY LOW
IXE 80mg Q2W vs. ADA 40mg Q2W	1.08	0.86 to 1.36	LOW	1.02	0.83 to 1.25	MODERATE
IXE 80mg Q4W vs. ADA 40mg Q2W	0.96	0.86 to 1.06	LOW	1.14	1.01 to 1.28	VERY LOW
Placebo comparisons						
ADA 40mg EOW vs. PBO	3.35	2.24 to 4.99	MODERATE	0.67	0.50 to 0.89	VERY LOW
APR 30mg BID vs. PBO	1.94	1.59 to 2.38	MODERATE	1.24	1.12 to 1.36	LOW
APR 20mg BID vs PBO	1.86	1.49 to 2.31	MODERATE	1.27	1.15 to 1.41	LOW
CZP 400mg Q4W vs. PBO	2.36	1.68 to 3.31	MODERATE	1.05	0.90 to 1.23	MODERATE

CZP 200mg Q2W vs. PBO	2.71	1.95 to 3.76	MODERATE	1.01	0.86 to 1.19	MODERATE
ETA 25mg BIW vs. PBO	4.05	2.56 to 6.40	LOW	n.d.		
INF 5mg/kg W 0, 2, 6, 14 vs. PBO	4.38	2.24 to 8.56	MODERATE	1.13	0.87 to 1.47	LOW
IXE 80mg Q2W vs. PBO	2.21	1.71 to 2.86	MODERATE	1.39	1.09 to 1.78	LOW
IXE 80mg Q4W vs. PBO	2.25	1.59 to 3.18	MODERATE	1.41	1.10 to 1.79	LOW
MTX 7.5mg QW vs. PBO	1.82	0.97 to 3.40	LOW	n.d.		
SEC 150mg Q4W vs. PBO	2.44	2.10 to 2.84	HIGH	1.03	0.95 to 1.12	HIGH
SEC 150mg Q4W + LD vs. PBO	2.06	1.70 to 2.49	HIGH	1.01	0.89 to 1.15	MODERATE
SEC 300mg Q4W + LD vs. PBO	2.28	1.87 to 2.80	MODERATE	1.02	0.89 to 1.16	MODERATE
UST 45mg W 0, 4 and Q12W vs PBO	1.95	1.52 to 2.50	HIGH	n.d.		
UST 90mg W 0, 4 and Q12W* vs PBO	2.26	1.80 to 2.82	MODERATE	0.96	0.75 to 1.24	VERY LOW

*One study (Gottlieb et al. 2009) reported induction dose of QW (weeks 0-3). Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology response criteria; RR = risk ratio; 95% CI = 95% confidence interval; ETA = Etanercept; MTX = Methotrexate; mg = milligrams; QW = once a week; INF = Infliximab; kg = kilograms IXE = Ixekizumab; ADA = Adalimumab; Q2W = once every 2 weeks; EOW = every other week; PBO = placebo; APR = Apremilast; BID = twice a day; CZP = Certolizumab Pegol; Q4W = once every 4 weeks; BIW = twice a week; W = week; Sec = Secukinumab; LD = loading dose; UST = Ustekinumab; Q12W = every 12 weeks.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Die Rolle der NSAR-Therapie besteht in der Regel in der Linderung der Symptomatik einer Psoriasis-Arthritis bei Patienten mit einer leichten und nicht erosiven artikulären sowie para-artikulären, enthesitischer Beteiligung. Die Behandlung mit NSAR sollte sich je nach Bedarf auf die niedrigste erforderliche Dosis und den minimal erforderlichen Zeitraum beschränken ⁹².

Konventionelle synthetische DMARDs (z.B. MTX)

Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und einer trotz des Einsatzes von NSAR/Coxiben oder ggf. Glukokortikoid-Injektionen aktiven peripheren Gelenkbeteiligung (PsA), und/oder bei einer potenziell schlechteren Prognose aufgrund von Polyarthritiden, erhöhten Entzündungsmarkern und erosiven Veränderungen sowie extraartikulären, enthesitischen muskuloskelettalen Manifestationen **wird** eine frühzeitige Einleitung der Therapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD (MTX) **empfohlen**, um ein Voranschreiten der Erkrankung und eine erosive Zerstörung der Gelenke zu verhindern.

↑↑

STARKER KONSENS
EVIDENZ- UND
KONSENSBASIERT
TABELLE 43
(SIEHE AUCH
APPENDIX 2)

MTX wird hierbei unter Berücksichtigung der Zulassung, der Wirksamkeit an Haut und peripheren Gelenken, des Sicherheitsprofils und der verfügbaren Langzeiterfahrungen in der Behandlung rheumatischer Gelenkerkrankungen empfohlen ⁹².

Es **wird empfohlen**, synthetischen Monotherapie-DMARDs (MTX) zur Behandlung einer axialen Beteiligung oder einer Enthesitis **nicht** einzusetzen, da diese bei diesen Patienten nicht ausreichend wirksam zu sein scheinen.

↓↓

STARKER KONSENS
KONSENSBASIERT

Biologische DMARDs

Es wird empfohlen , bei nach mindestens einer synthetischen DMARD-Behandlung unzureichend ansprechenden Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer Psoriasis und einer aktiven Gelenkbeteiligung (PsA), biologische DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit synthetischen DMARDs anzuwenden.	↑↑	STARKER KONSENS EVIDENZ- UND KONSENSBASIERT TABELLE 43 (SIEHE AUCH APPENDIX 2)
Es wird empfohlen , bei der Auswahl eines bDMARD für Patienten mit einer mittel-schweren bis schweren Psoriasis und einer aktiven Gelenkbeteiligung (PsA), Aspekte der Wirksamkeit in Bezug auf Haut und Gelenke, Komorbidität, Praktikabilität und Sicherheit zu berücksichtigen.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT

In früheren Leitlinien wurde TNF-Alpha-Antagonisten gegenüber anderen bDMARDs der Vorzug gegeben. Die Leitliniengruppe ist aber der Ansicht, dass eine Bevorzugung von TNF-Alpha-Antagonisten bei PsA nicht mehr zwingend geboten ist, da Ustekinumab (Enthesitis) und die IL-17A-Antikörper-Behandlungen gleich wirksam sein könnten; zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit, Sicherheit und Komedikation sind jedoch noch mehr Daten erforderlich.

Die Behandlung mit einem biologischen DMARD kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem konventionellen synthetischen DMARD durchgeführt werden.

Andere Behandlungsoptionen

Unter Berücksichtigung der Evidenz zu Haut- und Gelenkbeteiligung und der Erfahrungen der Expertengruppe kann Apremilast in erster Linie für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und gleichzeitig vorliegender Psoriasisarthritis mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens einen csDMARD in Betracht gezogen werden, bei denen biologische Behandlungen nicht geeignet sind.

Die lokale Injektion von Glukokortikoiden kann bei Patienten mit aktiver Mono- oder Oligoarthritis, Daktylitis mit Enthesitis oder Tendosynovitis empfohlen werden.

Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden sollte bei der Behandlung der PsA nicht Standard sein, aber es können Glukokortikoide bei Bedarf, z. B. bei einer akuten Verschlechterung, in der niedrigsten wirksamen Dosis mit Vorsicht eingesetzt werden⁹³. Das Ausschleichen von Glukokortikoiden sollte, wenn möglich, langsam und schrittweise erfolgen.

3.2. Entzündliche Darmerkrankungen: Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt werden?

Es wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur und eine Bewertung des Zulassungsstatus von Psoriasis-Therapien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durchgeführt. Bestehende Leitlinien wurden konsultiert ^{27,94,95}.

Empfehlungen:

Bei einer systemischen Behandlung der Psoriasis bei Patienten mit einer begleitenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung, wird eine Zusammenarbeit mit dem behandelnden Gastroenterologen empfohlen .	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Es wird empfohlen , bei Psoriasis-Patienten und einer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder einer CED in der Vorgeschichte, vorzugsweise zugelassene zielgerichtete Therapien mit dokumentierter Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen einzusetzen: Morbus Crohn: anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) und anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab). Colitis ulcerosa: anti-TNF (Infliximab, Adalimumab) und anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab).	↑↑	
Es kann empfohlen werden , wenn diese Behandlungen der ersten Wahl nicht eingesetzt werden können, die folgenden Therapien als zielgerichtete Behandlungsoptionen der zweiten Wahl bei Patienten mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen: Morbus Crohn: Anti-IL-23p19 (bevorzugt Risankizumab, Guselkumab; auch möglich: Tildrakizumab) Colitis ulcerosa: Anti-IL-23p19 (bevorzugt Risankizumab, Guselkumab; auch möglich: Tildrakizumab)	↑	
Es kann empfohlen werden , wenn diese Behandlungen der ersten Wahl nicht eingesetzt werden können, die folgenden Behandlungen, als orale Behandlungsoptionen der zweiten Wahl bei Patienten mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen: Morbus Crohn: Methotrexat Aktive Colitis ulcerosa: Ciclosporin (bevorzugt), Apremilast (auch möglich)	↑	
Es kann empfohlen werden , in Kombination mit anderen Behandlungen, Acitretin als Zusatztherapie für Patienten mit CED und Psoriasis einzusetzen, insbesondere bei Fällen mit leichter paradoxer Psoriasis.	↑	

Der Einsatz von Anti-IL-17-Antikörpern bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen **kann nicht empfohlen werden.**



Wahrscheinlich aufgrund einer Überschneidung der Pathophysiologie und des genetischen Hintergrundes von Psoriasis und Morbus Crohn ist das Risiko von Psoriasis-Patienten, an Morbus Crohn zu erkranken, etwa zwei- bis dreimal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung ^{96,97}.

Der IL-17A-Antikörper Secukinumab und der IL-17RA-Antikörper Brodalumab waren in Studien zum Morbus Crohn nicht erfolgreich, wobei bei einigen Patienten während der Behandlung sogar eine Verschlechterung der Krankheit auftrat ^{77,98}. Bei der Behandlung von Psoriasis-Patienten mit IL-17-Hemmern wurden Fälle von neu ausgebrochenem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beobachtet. Das beobachtete „Signal“ ist jedoch schwach, und es ist derzeit unklar, ob die Rate, die in einer Psoriasis-Population zu erwartende Rate übersteigt ⁹⁹. In einer aktuellen Zusammenfassung der Sicherheit, die in klinischen Studien mit Secukinumab bei Psoriasis beobachtet wurde, betrug beispielsweise die Ereignisrate pro 100 Patienten-Jahre der Exposition 0,05 (95% Konfidenzintervall 0,02-0,1) für Morbus Crohn (etwa ein Fall pro 2000 Patienten, die ein Jahr lang behandelt wurden) und 0,1 (0,07-0,2) für Colitis ulcerosa (etwa ein Fall pro 1000 Patienten, die ein Jahr lang behandelt wurden) ⁷⁶. Da TNF-alpha-Antagonisten und Ustekinumab und möglicherweise Anti-IL-23-Antikörper bei der Behandlung des Morbus Crohn wirksam sind ¹⁰⁰, kann die Verwendung dieser Biologika neu auftretende Fälle von Morbus Crohn bei Psoriasis-Patienten verringern ¹⁰¹.

Die Anwendungshinweise für Secukinumab und Ixekizumab enthalten eine Warnung vor der Anwendung dieser Medikamente bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, während der aktive Morbus Crohn eine Kontraindikation für die Anwendung von Brodalumab darstellt.

Im Gegensatz dazu sind Ustekinumab, Adalimumab, Infliximab und Certolizumab zielgerichtete Therapien, die nicht nur für die Behandlung der Psoriasis, sondern (zum Teil in anderen Dosierungen) auch für die Behandlung des Morbus Crohn und - im Fall von Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab - der Colitis ulcerosa zugelassen sind (Dosierungen können in der Behandlung von Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen variieren). Bemerkenswert ist, dass das Anti-TNF-Fusionsprotein Etanercept in klinischen Studien bei Morbus Crohn versagte (Whitlock SM et al. 2018 ¹⁰²).

Für die IL-23p19-Inhibitoren Guselkumab und Risankizumab bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa läuft ein klinisches Entwicklungsprogramm der Phase II/III. Im Falle von Risankizumab sind positive klinische Effekte für die Induktion und Langzeitbehandlung von Patienten mit

Morbus Crohn veröffentlicht worden ^{100,103} und werden durch immunologische Befunde in der Darmschleimhaut von Patienten mit Morbus Crohn, die das Medikament erhalten ¹⁰⁴, unterstützt. Es gibt mehrere veröffentlichte Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Guselkumab bei Patienten mit Morbus Crohn ^{105,106}.

Aufgrund ihres intestinalen Nebenwirkungsprofils mit einer relativ häufigen Induktion von Bauchschmerzen, weichem Stuhlgang und Durchfall sollten Fumarate bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen nicht eingesetzt werden. Schwere gastrointestinale Erkrankungen sind in den Fachinformationen von Fumaderm® und Skilarence® als Kontraindikation aufgeführt.

Die Hemmung von PDE4 mit Apremilast hat in einer Phase 2-Studie mit Colitis ulcerosa positive Wirkungen gezeigt ¹⁰⁷.

Methotrexat hat eine begrenzte Wirksamkeit bei Morbus Crohn ^{108,109} und ist wahrscheinlich bei Colitis ulcerosa noch weniger wirksam ^{110,111}, aber es gibt eine breite Grundlage an Erfahrungen und kein Signal für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen.

Acitretin kann bei Patienten mit Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen als „neutral“ betrachtet werden und wurde bei der Behandlung von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt, die während der Behandlung mit TNF-Antagonisten ³⁹ psoriasiforme Läsionen (einschließlich Fälle von so genannter paradoxer Psoriasis) entwickelten.

Ciclosporin wird häufig zur Behandlung von Glukokortikosteroid-refraktärer Colitis ulcerosa eingesetzt und hat langfristige Ergebnisse gezeigt, die denen von Infliximab ¹¹² ähnlich sind.

3.3. Krebs: Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie ^{21,86}. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

Empfehlungen:

Theoretisch haben immunmodulatorische Therapien, die bei Psoriasis eingesetzt werden, das Potenzial, den Verlauf einer bösartigen Erkrankung zu beeinflussen, und die Sicherheit ihres Einsatzes ist in diesem Zusammenhang ungewiss.

In der klinischen Praxis sind verschiedene Szenarien mit unterschiedlichen Risiken verbunden, und die Antwort ist möglicherweise nicht für jedes von ihnen die gleiche. Die Patienten können an Prä-Kanzerosen (wie z.B. zervikale Dysplasie des Gebärmutterhalses, Kolonpolypen oder Barrett-Ösophagus), Malignomen mit geringem Risiko (NMSC, Malignome mit einer langen Periode des Nicht-Wiederauftretens-normalerweise definiert als mehr als 5 Jahre) oder Malignome mit hohem Risiko (aktive Malignome, kürzlich aufgetretene aggressive Tumore) erkranken.

Es gibt nur wenige Evidenz, um für verschiedene klinische Entscheidungssituationen Empfehlungen zu geben. Patienten mit bösartigen Tumoren werden von randomisierten klinischen Studien ausgeschlossen, so dass RCTs keine gültigen Antworten liefern können. Informationen über Patienten mit früheren Krebserkrankungen können nur aus Beobachtungsstudien stammen, die weniger valide sind, da sie häufig durch ein „Confounding auf Grund der Indikation“ beeinträchtigt werden. Es gibt Techniken, um die Auswirkungen eines möglichen „Confounding auf Grund der Indikation“ zu begrenzen, aber diese Art von Analysen erfordern eine große Anzahl von Patienten, die schwer zu erfassen sind. Diese Problematik ist der Grund dafür, dass die Ergebnisse in der Regel für verschiedene Krebsarten und auch für verschiedene Arzneimittelgruppen zusammengefasst angegeben werden.

Die meisten der verfügbaren Daten helfen bei der Beantwortung der klinischen Frage nur wenig.

Gesamtrisiko für Krebs bei Psoriasis:

Psoriasis ist mit einer erhöhten Mortalität aufgrund zahlreicher anderer vermehrt auftretender Krankheiten verbunden, einschließlich eines erhöhten Krebsrisikos. Es ist nicht klar, ob dies durch die Psoriasis selbst zurückzuführen ist oder auf Faktoren des Lebensstils (hauptsächlich Alkohol und Rauchen), Komorbidität bzw. durch die Therapie beeinflusst wird ¹¹³.

Eine kürzlich durchgeführtes systematisches Review mit Metaanalyse von 112 Beobachtungsstudien von Patienten mit Psoriasis und psoriatischer Arthritis ergab ein leicht erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten, insbesondere für Plattenepithelkarzinome und Lymphome ¹¹⁴.

Assoziation von Therapie und neu auftretenden Krebsfällen bei Psoriasis und anderen immunvermittelten Krankheiten:

In einigen Studien wurde der mögliche Zusammenhang zwischen dem Einsatz systemischer Therapien bei Psoriasis und Krebs (bei Patienten ohne Krebs in der Vorgeschichte) untersucht.

Ein systematischer Review von RCTs und Beobachtungsstudien, die das Krebsrisiko bei mit Biologika behandelten Psoriasis-Patienten untersuchten, beschrieb ein erhöhtes Risiko für nicht melanozytären Hautkrebs bei den mit TNF-Alpha-Antagonisten behandelten Patienten. In den eingeschlossenen Studien fehlte jedoch eine Kontrolle bzgl. relevanter Störfaktoren wie eine vorherige Photo(chemo)therapie. Daten zu anderen Krebsarten zeigen kein Risiko im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Medikamenten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Studien nicht ausreichend aussagekräftig sind, um das Risiko einzelner Krebsarten zu ermitteln ¹¹⁵. Vaengebjerger et al. stellten bei Patienten mit Psoriasis und psoriatischer Arthritis kein erhöhtes Krebsrisiko durch Biologika im Vergleich zu anderen systemischen Therapien fest ¹¹⁴.

Es gibt auch einige Studien, die das mit einer systemischen Therapie verbundene Krebsrisiko für andere immun-vermittelte Erkrankungen beschreiben, vor allem für die rheumatoide Arthritis, andere rheumatische Erkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen. Die Ergebnisse für diese Erkrankungen lassen sich möglicherweise nicht angemessen auf Psoriasis-Patienten übertragen, da Psoriasis-Patienten weniger immunsuppressive Therapie (insbesondere weniger Glukokortikosteroide) erhalten und die damit verbundenen Erkrankungen unterschiedlich sind ¹¹⁶.

Die meisten Studien implizieren Sicherheit und haben keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Anti-TNFs und einem erhöhten Krebsrisiko bei rheumatoider Arthritis und psoriatischer Arthritis gefunden ¹¹⁷. Luo et al. analysierten die Daten aus neun Kohorten und beschrieben ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten mit psoriatischer Arthritis, die mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt wurden, wohingegen sie dies bei mit Biologika behandelten Patienten nicht beobachteten. Dieser Anstieg war jedoch auf NMSC zurückzuführen und die eingeschlossenen Studien haben den wahrscheinlichen Bias z. B. durch den Einfluss einer früheren PUVA-Therapie nicht berücksichtigt ¹¹⁸. Die Fachinformation von TNF-

alpha-Antagonisten enthalten Informationen über das Risiko von Lymphomen/Leukämie. Es handelt sich jedoch um seltene Ereignisse und die Daten, die diese Assoziation stützen, sind widersprüchlich. Bislang wurde kein solcher Zusammenhang bei Psoriasis-Patienten nachgewiesen ¹¹⁵.

Risiko eines Malignom-Rezidivs bei Patienten, die eine systemischen Therapie der Psoriasis erhalten haben:

Risiko eines Malignom-Rezidivs bei Patienten, die eine systemischen Therapie der Psoriasis erhalten haben:

Nur wenige Studien liefern Informationen, die für die Beantwortung dieser Frage relevant sind. In Bezug auf Patientinnen mit Präkanzerosen (Daten nur für zervikale Dysplasie verfügbar) beschreibt eine Studie, die Routinedaten von Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) verwendet, dass der Beginn einer Therapie mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) mit einem erhöhten, aber statistisch nicht signifikanten Risiko für eine hochgradige zervikale Dysplasie oder Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zum Beginn einer nicht-biologischen (nb)DMARD ¹¹⁹ assoziiert war. Im Gegensatz dazu wurde in einer Übersichtsarbeit, in der 238 Frauen mit RA und einer Vorgeschichte von einem Zervixkarzinom in situ analysiert wurden, in der Anti-TNF-behandelten Gruppe über einen Median von 5,2 Jahren Nachbeobachtung kein Genitalkrebs beobachtet, verglichen mit zwei Vorfällen von Genitalkrebs in der nbDMARD-behandelten Gruppe über einen Median von 3,9 Jahren ¹²⁰.

In einem systematischen Review von Studien zu Patienten mit einer Krebsvorgeschichte, die eine TNF-alpha-Antagonisten Therapie erhielten, wurde das Risiko eines neuen Malignoms oder eines Krebsrezidivs im Vergleich zu Patienten, die ein nbDMARD erhielten, untersucht. Der Review schloss neun Studien mit 11679 Patienten ein. Darunter befanden sich keine Psoriasis-Studien. Die Endpunkte waren heterogen, wobei sich viele Studien auf die Beschreibung von NMSC konzentrierten. Insgesamt fand die Studie im Vergleich zu nbDMARD kein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten, die mit TNF-alpha-Antagonisten behandelt wurden ¹²¹.

In einer retrospektiven Studie, die auf Routinedaten von Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis oder einer entzündlichen Darmerkrankung sowie einem früheren NMSC basierte, wurde bei Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko einer zweiten NMSC-Erkrankung beschrieben, das sich bei längerer Exposition weiter erhöhte. Die Anwendung von TNF-alpha-Antagonisten war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden, vor allem in der Untergruppe der Patienten mit RA bei gleichzeitiger Methotrexat-Einnahme ¹²².

Ein weiterer systematischer Review analysierte das Risiko von Rezidiven von Krebs bei Patienten mit immun-vermittelten Krankheiten, die immunsuppressiven Therapien erhalten hatten. Es wurden 16 Beobachtungsstudien mit 11702 Teilnehmern nach einer Krebsdiagnose, unter denen 1698 Fälle einer erstdiagnostizierten oder rezidivierenden Krebserkrankungen auftraten, in den Review eingeschlossen. Nur eine sehr kleine Studie, die nicht zur abschließenden Analyse beitrug, betrachtete hierbei fokussiert Psoriasis-Patienten. Insgesamt waren die Rezidiv-Raten des Krebses bei den Teilnehmern, die eine Anti-TNF-alpha Therapie, eine immunmodulierende Therapie oder gar keine Immunsuppression erhielten, ähnlich. Höher waren sie jedoch bei Patienten, die eine Kombination von immunsuppressiven Therapien erhielten ¹²³.

Im Rahmen der Erstellung der französischen Leitlinie wurde das mit systemischen Therapien verbundene Krebsrisiko analysiert. Hierbei wurde Ciclosporin eindeutig mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht, und es wurde eine Empfehlung zur Vermeidung dieses Risikos ausgesprochen. Die Untersuchung einer größeren Patientenkohorte über lange Zeiträume hinweg bzgl. des Risikos bei den neueren Medikamenten wie Anti-IL 17, Anti-23-Antikörper und Apremilast ist immer noch sehr begrenzt ²⁷. Acitretin, mit seiner insgesamt eher geringeren Wirksamkeit, könnte aufbauend auf theoretischen Abwägungen bei diesen Patienten dafür das geringste Risiko aufweisen. Photo(chemo)therapie ist zwar mit Hautkrebs assoziiert, aber nicht mit anderen Krebsarten. Obwohl die Evidenz nicht eindeutig ist, scheint sich das Risiko mit Methotrexat und Anti-TNFs nicht zu unterscheiden, mit Ausnahme eines möglichen Anstiegs des NMSC-Risikos für Methotrexat ²⁷.

Es wird empfohlen , die Beeinträchtigung des Patienten durch die Psoriasis gegen das Risiko eines Voranschreitens oder Wiederauftretens der Krebserkrankung (Berücksichtigung: prä-Kanzerose vs. „low risk“ Malignom vs. „high risk“ Malignom) bei der gemeinsamen therapeutischen Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Es wird empfohlen bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Malignom, topische Therapien, Phototherapien (Schmalband-UV-B) * und/oder Acitretin anzuwenden. *ausgenommen Patienten mit kutanem Malignom oder hohem Risiko einer kutanen Malignität	↑↑	
Bei Psoriasis-Patienten mit einer aktuellen oder innerhalb der letzten fünf Jahren erfolgten Krebsdiagnose, wird empfohlen , die Entscheidung zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapien mit einem auf die Krebsart spezialisierten Arzt zu besprechen und mit	↑↑	

dem Patienten eine gemeinsame, informierte Entscheidung zu treffen, die die Präferenz des Patienten respektiert.		
Es kann empfohlen werden , MTX im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf topische Therapien, Phototherapien (Schmalband-UV-B) und/oder Acitretin, bei Psoriasis-Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte anzuwenden.* <i>(*bzgl. Patienten mit vordiagnostiziertem epithelialen Tumoren, siehe Hintergrundtext)</i>	↑	
Aufbauend auf pathophysiologischen Überlegungen kann eine Therapie der Psoriasis mit Apremilast bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte trotz des Mangels von Langzeiterfahrungen in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt empfohlen werden .	↑	
Eine Therapie mit Ciclosporin kann bei Psoriasis-Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte nicht empfohlen werden .	↓	
Aufbauend auf der vorhandenen Daten zur Sicherheit kann eine Therapie der Psoriasis mit TNF-alpha Antagonisten oder Ustekinumab bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt empfohlen werden . Aufbauend auf pathophysiologischen Überlegungen kann eine Therapie der Psoriasis mit IL17-, oder IL23-Antagonisten bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte trotz des Mangels von Langzeiterfahrungen in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt empfohlen werden .	↑	

3.4. Depression: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie ^{21,86}. Es wurde eine systematische Recherche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport zu finden sind.

Empfehlungen:

Psoriasis ist mit einem höheren Risiko für psychiatrische Komorbidität einschließlich Angstzuständen und Depressionen verbunden, während die Ergebnisse zu Suizidvorstellungen und Suizid eher unklar sind ^{95,124-127}. Im Allgemeinen verbessern Interventionen, die bei Psoriasis wirksam sind, entsprechend auch die Symptome der Depression. Klinische Studien mit Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, Ixekizumab, Guselkumab oder Fumaraten zur Behandlung der Psoriasis haben gezeigt, dass all diese entzündungshemmenden Medikamente nicht nur die Manifestationen der Psoriasis, sondern auch die Symptome der Depression ^{126,128-133} verbessern. In einer Head-to-Head Studie wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab ¹³⁰ mit größeren Verbesserungen der Symptome von Depressionen in Verbindung gebracht. In einer prospektiven, longitudinalen Registerstudie wurde festgestellt, dass die biologische Therapie die stärkste Verbesserung der Depressionssymptome zeigte, gefolgt von konventioneller systemischer Therapie und Photo(chemo)therapie ^{95,134}. Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass der Nutzen für die Stimmungslage der Patienten umso größer ist, je wirksamer die Intervention bei Psoriasis ist. Es ist jedoch nicht klar, ob der insgesamt positive Effekt auf depressive Symptome direkt oder indirekt (durch eine Verbesserung der Psoriasis und damit der Stimmung) ist.

Systemische Behandlungen der Psoriasis unter besonderer Berücksichtigung eines möglicherweise erhöhten Risikos von Depressionen, Suizidgedanken und vollendetem Suizid werden im Folgenden erörtert:

Acitretin: Es wurde berichtet, dass Acitretin in einigen Fallberichten mit Depressionen in Verbindung gebracht wird ^{135,136}. Neuere Literaturübersichten kommen jedoch zu dem Schluss, dass es mit Ausnahme sehr weniger Fälle von Depression und Suizidvorstellungen keine überzeugenden Daten gibt, die einen Zusammenhang zwischen Acitretin und Depression/Suizidalität belegen ^{137,138}. Eine vom Pharmakovigilanz-Risikobewertungsausschuss der EMA (PRAC) im Jahr 2018 ¹³⁹ durchgeführte formelle Überprüfung von Retinoiden (einschließlich Acitretin und Isotretinoin) kam zu dem Schluss, dass es nicht möglich war, einen deutlichen Anstieg des Risikos neuropsychiatrischer Störungen bei Patienten, die orale Retinoide einnahmen, im Vergleich zu denen, die keine oralen Retinoide einnahmen,

festzustellen. Die EMA beschloss jedoch, eine Warnung über das mögliche Risiko in die Produktinformation für orale Retinoide aufzunehmen, da das PRAC feststellte, dass schwere Hautstörungen selbst das Risiko psychiatrischer Störungen erhöhen ¹⁴⁰. Auf der Grundlage der obigen Ausführungen war die Leitliniengruppe der Ansicht, dass es keine ausreichenden Belege für eine spezifische Empfehlung gegen die Anwendung von Acitretin bei Patienten mit Psychischen Störungen gibt, dass jedoch, wie bei allen systemischen Therapien, die Kliniker auf Stimmungsänderungen achten sollten, da Menschen mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko für Angstzustände und Depressionen haben.

Brodalumab: In zwei von drei Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis (AMAGINE 1-3) wurden Fälle von Suizid gemeldet (jeweils zwei Patienten in den Studien 1 und 2) ^{141,142}. Ein Expertengutachten (2019), in dem diese beobachteten Suizidfälle diskutiert wurden, hob die folgenden Aspekte hervor ¹⁴³: Eine weitere Überprüfung der Suizide durch den Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment Review Board bestätigte nur drei der Fälle als Suizide. Alle hatten zugrunde liegende psychiatrische Störungen oder Stressoren, und alle drei Suizide ereigneten sich in einem Zentrum. Sowohl die Symptome der Depression als auch der Angst nahmen während der Behandlung mit Brodalumab ¹⁴² ab.

In der europäischen Fachinformation wurde das Auftreten von Suizidgedanken und -verhalten, einschließlich des vollendeten Suizids bei den mit Brodalumab behandelten Patienten, erwähnt. Es wurde jedoch auch festgestellt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Brodalumab und einem erhöhten Risiko für Suizidvorstellungen und -verhalten nicht nachgewiesen werden konnte. In der Fachinformation wird empfohlen, dass Risiko und Nutzen der Behandlung mit Brodalumab bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Depressionen und/oder Suizidvorstellungen sorgfältig abgewogen werden sollten. Patienten, Betreuer und Familien sollten darauf hingewiesen werden, dass sie auf neu auftretenden oder die Verschlechterung von Depressionen, Suizidvorstellungen, Angstzuständen oder anderen Stimmungsschwankungen achten müssen. Und sie sollten sich mit ihrem Arzt in Verbindung setzen, wenn solche Ereignisse eintreten. Wenn ein Patient unter neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder suizidale Vorstellungen oder Verhaltensweisen festgestellt werden, wurde empfohlen, die Behandlung mit Brodalumab ¹⁴⁴ abubrechen.

Apremilast: Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien mit Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis (ESTEEM 1 und ESTEEM 2) und einer offenen Verlängerungsstudie über bis zu vier Jahre, zeigten, dass bei 1,4% der mit Apremilast behandelten Patienten und bei 0,5% der

mit Placebo behandelten Patienten eine Depression auftrat. Die Inzidenz von Depressionen nahm im Laufe der Zeit nicht zu. Es gab einen Suizidversuch und keine vollendeten Suizide während der Einnahme von Apremilast ¹⁴⁵. Ähnliche Raten (1,2%) wurden in einer offenen Verlängerungsstudie (für bis zu vier weitere Jahren) von drei Phase-III-Studien mit Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) berichtet, die mit Apremilast behandelt wurden, und 0,8% bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Es gab zwei Suizidversuche und keine vollendeten Suizide mit Apremilast ¹⁴⁶. Über Erfahrungen nach der Markteinführung, darunter fünf Fälle von vollendeten Suiziden, wurde berichtet, und es wurde eine neue Sicherheitsinformation für Apremilast veröffentlicht, die von Celgene im Einvernehmen mit der EMA und der UK Medicines and Healthcare Products Regulatory 2016 ¹⁴⁷ zur Verfügung gestellt wurde. Darin wurde festgestellt, dass es Hinweise aus klinischen Studien und Erfahrungen aus der Zeit nach der Markteinführung auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Suizidvorstellungen und Suizidverhalten bei der Anwendung von Apremilast gibt. Die Fachinformation und die Packungsbeilage für Apremilast wurden aktualisiert, um eine Warnung vor Depressionen (häufige Nebenwirkung ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)) und suizidalem Verhalten und Suizidvorstellungen (unkommentierte Nebenwirkung ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)) hinzugefügt ¹⁴⁸.

Es wurde empfohlen, dass Risiken und Nutzen einer beginnenden oder fortgesetzten Behandlung mit Apremilast bei Patienten mit früheren oder bestehenden psychiatrischen Symptomen oder wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die wahrscheinlich psychiatrische Ereignisse auslösen, angewendet wird oder beabsichtigt ist, sorgfältig zu prüfen. Darüber hinaus wurde empfohlen, die Behandlung mit Apremilast bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden psychiatrischen Symptomen oder wenn Suizidgedanken oder Suizidversuche festgestellt werden, abzubrechen.

Es wird empfohlen , bei Patienten mit Psoriasis auf Zeichen und Symptome von Angst und Depression und während einer systemischen Behandlung Auf Symptome von Depressionen bzw. Suizidgedanken oder Angstzustände zu achten; insbesondere bei Patienten mit einer entsprechenden Vorgeschichte.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken in der Anamnese kann die Bevorzugung anderer Therapien gegenüber Apremilast oder Brodalumab empfohlen werden .	↑	

3.5. Diabetes: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Diabetes mellitus behandelt werden?

Es wurde ein systematischer Review durchgeführt, der vier prospektive Studien (Oxford Level 2) und vier retrospektive Studien (Oxford Level 3) einschließen konnte. Einzelheiten hierzu entnehmen Sie bitte dem Leitlinienreport und Appendix 5 des Evidenzberichts.

Empfehlungen:

Obwohl bei Diabetes mellitus keine Behandlung vollständig kontraindiziert ist, ist Ciclosporin besser zu meiden, da es eine Insulinresistenz begünstigen könnte, insbesondere im Rahmen einer Langzeitbehandlung.

Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis geht häufig mit Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Dyslipidämie, nichtalkoholischer Fettleberkrankheit und metabolischem Syndrom einher ¹⁴⁹. Insbesondere bestätigten mehrere Metaanalysen den Zusammenhang zwischen Psoriasis und Diabetes. In den neuen AAD-Leitlinien ^{95,149-151} Armstrong et al. ¹⁴⁹ wird für Psoriasis eine Odds Ratio (OR) von 1,59 (95 % CI, 1,38-1,83) für Diabetes berechnet. Die gepoolte OR betrug 1,53 (95 % KI, 1,16-2,04) für leichte Psoriasis und 1,97 (95 % KI, 1,48-2,62) für schwere Psoriasis. Eine landesweite bevölkerungsbezogene Kohortenstudie mit 14.158 Erwachsenen mit Psoriasis bestätigte, dass das Diabetes-Risiko bei Psoriasis-Patienten mit dem Schweregrad der Psoriasis korreliert ¹⁵².

Darüber hinaus gibt es eine starke Assoziation zwischen Psoriasis und Fettleibigkeit, die selbst eine Insulinresistenz induziert ¹⁵³. Die Adipositas selbst ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes ⁹⁵. Systemische Behandlungen der Psoriasis könnten auch die Glukosehomöostase und/oder andere Stoffwechselfparameter beeinträchtigen, insbesondere bei kontinuierlichem und längerem Gebrauch.

Eine Kurzzeitbehandlung mit Methotrexat scheint bei Patienten mit Psoriasis oder psoriatischer Arthritis keinen negativen Einfluss auf Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels zu haben ¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Allerdings sollte MTX bei Diabetes und Adipositas wegen des erhöhten Risikos einer Leberfibrose insbesondere bei einer kumulativen Dosis von mehr als 1,5 g mit Vorsicht verabreicht werden ^{157,158}.

Ciclosporin kann die Insulinresistenz erhöhen, den Fettsäurestoffwechsel stören und die Entwicklung einer Dyslipidämie und die Erhöhung der Serum-Harnsäure begünstigen ¹⁵⁹. In einer prospektiven Kohortenstudie im Psocare-Register wurde festgestellt, dass CsA mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos verbunden ist, in der 52. Woche an Diabetes zu erkranken; was nicht überrascht, da die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und CsA bei Transplantat-Empfängern mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus verbunden sind

¹⁶⁰. Es wird angenommen, dass die diabetogene Wirkung von CsA mit der Hemmung der Insulinsekretion aus den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse zusammenhängt ¹⁶¹, ein Effekt, der bei adipösen Psoriatikern möglicherweise noch bedeutsamer ist. Auswirkungen von Acitretin auf die Insulinresistenz sind nicht eindeutig nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fumarate und Apremilast die Insulinresistenz beeinflussen könnten. Darüber hinaus ist Diabetes keine Kontraindikation für die Verwendung von Apremilast oder Fumaraten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen einer diabetischen Nephropathie gelten für Fumarate die entsprechenden Einschränkungen der Fachinformation.

Klinisch bedeutsame Dyslipidämien sind bei Patienten, die TNF- α -Antagonisten erhalten haben, vereinzelt berichtet worden. In der klinischen Praxis zeigt sich dies nicht als eine häufiges Problem ¹⁶². Eine Gewichtszunahme kann bei Patienten auftreten, die mit TNF- α -Antagonisten behandelt wurden ^{163,164}. Im Gegensatz dazu führen Ustekinumab- und IL-17-Antagonisten bei Patienten mit chronischer -Psoriasis vulgaris in der Regel nicht zu einer Zunahme des Körpergewichts ^{165,166}. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Apremilast zu einer Gewichtsabnahme führen kann ¹⁶⁶. Studien, die sich mit den Auswirkungen der TNF- α -Antagonisten auf die Glukosehomöostase bei Patienten mit Psoriasis und/oder PsA befassten, waren sehr begrenzt und lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Das Homöostase Model Assessment (HOMA) und der Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) sind zwei weit verbreitete nicht-invasive Surrogat-Marker der Insulinresistenz, die in den folgenden Studien verwendet werden. Eine Studie an 62 Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, von denen 18 Patienten von PsA betroffen waren, zeigte keine signifikante Verbesserung der Glukosehomöostase während der ersten sechs Monate der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren ¹⁶⁷. Eine kürzlich durchgeführte prospektive Studie an einer Kohorte von 210 PsA-Patienten, die mit verschiedenen Anti-TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab n = 70, Etanercept n = 70) oder MTX (n = 70) behandelt wurden, ergab, dass diejenigen, die TNF- α -Inhibitoren erhielten, im Vergleich zu den mit MTX behandelten Patienten signifikante Verbesserungen des Glukosespiegels und anderer Merkmale des metabolischen Syndroms aufwiesen ¹⁶⁸. Auch die Auswirkungen von TNF- α -Inhibitoren auf die Insulinsensitivität/-resistenz bei Patienten mit Psoriasis führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. In einer kleinen randomisierten, doppelblinden Studie an zwölf Psoriasis-Patienten mit hohem Risiko einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln, konnte keine signifikante Wirkung einer zweiwöchigen Behandlung mit Etanercept auf die Insulinsekretion und -sensibilität beobachtet werden ¹⁶⁹. In einer Studie an Psoriasis-Patienten wurden nach zwölfwöchiger Behandlung mit Adalimumab keine signifikanten Veränderungen der Insulinsensitivität oder des Nüchtern-Blutzuckerspiegels beobachtet ¹⁷⁰. Im Gegensatz dazu verbesserte Etanercept in zwei verschiedenen Studien bei

neun bzw. 89 Patienten mit Plaque-Psoriasis die Insulinsensitivität ^{171,172}. Andere TNF- α Inhibitoren scheinen die Insulinsensitivität bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten mit Psoriasis ebenfalls zu verbessern ^{173,174}.

Eine gepoolte Analyse von Daten aus den randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien für Secukinumab zeigte keine Veränderung bei Nüchtern-Plasmaglukose, Lipidparametern und Leberenzymen. Bei Patienten mit einer Nüchtern-Plasmaglukose >125 mg/dl zu Studienbeginn (diagnostisches Kriterium für Diabetes mellitus) zeigte die Behandlung mit Secukinumab während der ersten 12 Wochen ¹⁷⁵ einen Trend zur Senkung der Nüchtern-Glukosekonzentration im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

Schließlich sind Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Kandidaten für Interventionen, die auf eine Senkung ihres kardiovaskulären Risikoprofils abzielen. Ein Screening auf kardiovaskuläre Risiken wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Dyslipidämie sollte für alle Psoriasis-Patienten empfohlen werden ⁹⁵. Nicht-pharmakologische Interventionen, wie z.B. Gewichtsabnahme, sollten adipösen Patienten empfohlen werden. Es wurde in der Tat berichtet, dass eine kalorienarme Ernährung, die eine moderate Gewichtsabnahme (d. h. 5 bis 10 % des Körpergewichts) bewirkt, die Ansprechbarkeit adipöser Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis auf systemische Behandlungen erhöht ¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Darüber hinaus könnte eine Körpergewichtsabnahme bei adipösen Patienten mit Psoriasis auch die Insulinsensitivität erhöhen.

Psoriasis-Patienten, die auch an Diabetes mellitus litten, zeigten eine niedrigere Ansprechrate auf Secukinumab (n=867) sowie auf Ustekinumab (n=318), die in gepoolten Phase-III-Daten aus den FIXURE-, ERASURE- und CLEAR-Studien ¹⁸⁰ analysiert wurden. Inwieweit hier der Diabetes mellitus oder andere Faktoren wie z.B. eine Adipositas der ausschlaggebende Faktor waren, wurde nicht berichtet. Pinter et al. schlugen eine Hochdosierung zur Optimierung des Behandlungsergebnisses auf 300 mg Secukinumab alle zwei Wochen vor, die an Patienten >90 kg getestet wird. Die Entzündungsanamnese bei kardiometabolischer Komorbidität einschließlich Diabetes könnte eher das Therapieansprechen beeinflussen als der Schweregrad der Psoriasis selbst, was als Ausdruck einer höheren Entzündungsbelastung interpretiert werden kann ¹⁸⁰. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Mechanismen zu verstehen, warum kardiometabolische Komorbidität mit niedrigeren Ansprechraten assoziiert ist.

Etanercept hat keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle bei Diabetes-Patienten, was in der PRISTINE-Studie ¹⁸¹ gezeigt wurde.

Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass eine diabetische Nephropathie, die bei Patienten mit Psoriasis auftritt, die Clearance aller systemischen Behandlungen der Psoriasis einschließlich MTX und CsA verringern könnte ^{182,183}. CsA sollte bei Patienten mit Diabetes

mellitus mit Vorsicht betrachtet werden, da eine signifikant erhöhte Serumkreatinin-Konzentration beobachtet werden konnte ¹⁸⁴.

Zusätzlich zu jeder medizinischen Behandlung sollte eine angemessene unterstützende Betreuung angeboten werden, z.B. Gewichtsabnahme-Programme für adipöse Patienten mit metabolischem Syndrom oder Dyslipidämie.

Eine Therapie mit Ciclosporin oder MTX als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Merkmalen des metabolischen Syndroms kann nicht empfohlen werden.	↓	KONSENS KONSENSBASIERT
Eine Therapie mit Acitretin oder Ciclosporin als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Dyslipidämie kann nicht empfohlen werden.	↓	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT

3.6. Herzkrankheit: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und/oder kongestiver Herzinsuffizienz behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie ^{21,86}. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

Empfehlungen

a) Ischämische Herzkrankheit/Atherosklerose

Zusammenfassung

- Patienten mit Psoriasis haben ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu Personen ohne Psoriasis. Das kardiovaskuläre Risiko scheint mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren. Der Zusammenhang zwischen Psoriasis und kardiovaskulären Erkrankungen wird wahrscheinlich durch eine erhöhte Prävalenz klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit Psoriasis, wie z.B. die Komponenten des metabolischen Syndroms, bedingt sein. Es gibt auch Hinweise auf ein unabhängiges Risiko, das durch die systemisch entzündliche Natur der Krankheit bedingt ist.
- Bei allen Patienten sollte eine sorgfältige Anamnese durchgeführt werden, um festzustellen, ob kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bekannt sind. Entsprechende Untersuchungen und Behandlungen sollten in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie ¹⁸⁵ der European Society of Cardiology eingeleitet werden.
- Bei Patienten ohne Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren beurteilt werden, und es sollten Ratschläge für die Lebensführung erteilt werden, einschließlich der Vermeidung des Rauchens, der Einhaltung einer gesunden Ernährung, der Steigerung der körperlichen Aktivität und der optimalen Einstellung des Blutdrucks in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology ^{186,187}.
- Mit Ausnahme von Methotrexat gibt es keine Studien, die die Wirkung einer antipsoriatischen Therapie als Behandlung der koronaren Herzkrankheit formal bewerten. Im Allgemeinen scheint die Verringerung der psoriatischen Entzündung bei Psoriasis-Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität (indirekte Wirkung) vorteilhaft zu

sein, aber auch direkte Auswirkungen von Psoriasis-Behandlungen auf die atherosklerotische Entzündung können eine Rolle spielen ¹⁸⁸.

- Mehrere Studien mit verschiedenen Therapien haben Hinweise auf Parameter des kardiovaskulären Risikos erbracht und/oder kardiovaskuläre Ereignisse während der Behandlung von Psoriasis-Patienten bewertet.
- Aus diesen Studien geht hervor, dass Methotrexat, die TNF-alpha-Antagonisten, (insbesondere Studien zu Adalimumab vorhanden) Ustekinumab und die IL-17 Antagonisten (insbesondere Studien zu Secukinumab vorhanden) die Parameter des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Psoriasis verbessern.
- Während IL-17 in einigen experimentellen Modellen mit stabilisierenden Effekten auf instabile atherosklerotische Plaques assoziiert wurde ¹⁸⁹, wurde die Behandlung mit IL-17-Hemmern nicht mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse in Verbindung gebracht. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Hemmung von IL-17 (insbesondere Studien zu Secukinumab vorhanden) Surrogatmarker der endothelialen Dysfunktion und computertomografisch erfasste Zeichen einer Koronarsklerose verbessern kann ^{190,191}.
- Die verfügbaren Daten zu Inhibitoren von IL-23p19 deuten darauf hin, dass sie bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität sicher sind, doch sind die Informationen über ihre potenziellen Auswirkungen auf das Risiko kardiovaskulärer Faktoren begrenzt.
- Die Behandlung mit Apremilast ist bei einigen Patienten mit einer Gewichtsabnahme verbunden. Experimentelle Studien weisen auf potenziell vorteilhafte Wirkungen von Apremilast in Modellen der Atherosklerose hin. Weder Daten aus klinischen Studien noch Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Apremilast bei Psoriasis-Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.
- Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fumarsäureester bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind.
- Ciclosporin kann die arterielle Hypertonie, eine Erkrankung, die häufig bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit auftritt, induzieren oder verschlechtern und eine Dyslipidämie verschlimmern. Der Metabolismus von Ciclosporin kann mit Medikamenten wie Betablockern oder Kalziumantagonisten, die bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit eingesetzt werden, interferieren.
- Acitretin hat ein sehr begrenztes entzündungshemmendes Potenzial und kann eine Hyperlipidämie auslösen oder verschlechtern.

Es kann nicht empfohlen werden , Ciclosporin oder Acitretin als bevorzugte Behandlungen bei Patienten mit Psoriasis und ischämischer Herzkrankheit anzuwenden.	↓	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Es kann empfohlen werden , Methotrexat als bevorzugte Erstlinientherapie bei Patienten mit Psoriasis und ischämischer Herzkrankheit*, einzusetzen, wenn andere Patientencharakteristika die Anwendung nicht ausschließen.	↑	
Es kann empfohlen werden , TNF-alpha-Antagonisten, Ustekinumab und IL-17-Antagonisten als bevorzugte zielgerichtete Therapien bei Patienten mit Psoriasis und ischämischer Herzkrankheit* anzuwenden.	↑	

* bei konkomittierender kongestiver Herzinsuffizienz beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem jeweiligen

Abschnitt

Die mittelschwere bis schwere Psoriasis ist mit mehreren gut bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und metabolischem Syndrom ¹⁹² assoziiert. Der Schweregrad der Psoriasis ist mit einer höheren Prävalenz dieser Risikofaktoren in Verbindung gebracht worden. Es gibt jedoch widersprüchliche Belege dafür, ob die Psoriasis mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist oder ob die Psoriasis selbst einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt ¹⁹³. In der Tat fand eine große Kohortenstudie in Rotterdam keinen Unterschied im Risiko von Krankenhausaufenthalten wegen ischämischer Herzerkrankungen bei Patienten mit Psoriasis im Vergleich zu vergleichbaren Kontrollprobanden ¹⁹⁴. Stern und Huibregtse ¹⁹⁵ fanden heraus, dass bei Patienten mit einer sehr schweren Psoriasis die Gesamtmortalität erhöht ist, dass aber die Schwere der Psoriasis kein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Herzerkrankungen ist. Die oben genannten Studien stehen im Gegensatz zu einer umfangreichen und wachsenden Literatur, die darauf hinweist, dass Patienten mit schwerer Psoriasis ein klinisch relevantes erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung haben. Samarasekera et al. ¹⁹⁶ werteten 14 Kohortenstudien kritisch aus und führten eine Metaanalyse des Ausmaßes des kardiovaskulären Risikos für die primären Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt (MI) durch. Ein erhöhtes Risiko wurde nur bei Personen mit schwerer Psoriasis (definiert als Patienten, die eine systemische Therapie oder eine Krankenhauseinweisung benötigen) festgestellt: Das Risikoverhältnis im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung betrug 1,37 (95 % KI, 1,17-1,60) für kardiovaskuläre Mortalität, 3,04 (95 % KI 0,65-14,35) für MI und 1,59 (95 % KI, 1,34-1,89) für Schlaganfall. Die relativen Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen waren in der jüngeren, schwererkrankten Psoriasis-Population am höchsten (z. B. 3,10 [95 % KI, 1,98-4,86] für MI mit 30 Jahren), während die absoluten Risiken

bei älteren Personen mit einer schweren Psoriasis am höchsten waren (z. B. 23,2 übermäßige MI pro 10.000 Personen-Jahre im Alter von 60 Jahren) ¹⁹⁶. Geata et al. zeigten ein etwa 25% erhöhtes relatives Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Psoriasis, unabhängig von Rauchen, Adipositas und Hyperlipidämie ¹⁹⁷. Das gepoolte relative Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bei Psoriasis im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung betrug 1,15 (95% CI 1,09-1,21) bei allen Patienten mit Psoriasis, 1,05 (95% CI 0,92-1,20) bei Patienten mit leichter Psoriasis und 1,38 (95% CI 1,09-1,74) bei einer schweren Erkrankung ¹¹³. Eine kürzlich erschienene systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse weist darauf hin, dass eine subklinische koronare Herzkrankheit, die mit einer Herz-Computertomographie-Angiographie diagnostiziert wird, bei Patienten mit Psoriasis häufiger vorkommt und mit einer erhöhten Krankheitslast und einer höheren Anzahl von Hochrisiko-Koronar-Plaques einhergeht ¹⁹⁸.

Es wurde vorgeschlagen, dass es sowohl bei Psoriasis als auch bei ischämischen Herzerkrankungen überlappende Immunpfade geben könnte, die dieser Assoziation zugrunde liegen ^{199,200}. Es ist auch von großem Interesse, ob systemische antipsoriatische Behandlungen das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen, indem sie die Gesamtentzündungslast reduzieren. Mehrere Studien konnten bei Patienten, die sowohl PUVA- als auch Schmalband-UVB-Therapie ^{201,202} erhielten, keine signifikanten Veränderungen der Stoffwechselfparameter zeigen. Im Gegensatz dazu erhöhen systemische Retinoide (d. h. Acitretin) häufig die Serumtriglyceride und das Cholesterin, indem sie Lipoproteine hoher Dichte zu Lipoproteinen niedriger Dichte verschieben ^{202,203}. In ähnlicher Weise kann Ciclosporin die Serumlipide, den Plasmaglukose-Gehalt und den Blutdruck dosisabhängig erhöhen ^{159,204}. Die Therapie mit MTX ist mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit RA sowie bei Patienten mit Psoriasis und psoriatischer Arthritis verbunden ²⁰⁵⁻²⁰⁸. In einer longitudinalen Kohortenstudie mit 6902 Patienten mit Psoriasis stellten Ahlehoff et al. fest, dass die Behandlung mit Methotrexat im Vergleich zu Patienten, die mit anderen antipsoriatischen Therapien wie Ciclosporin und Retinoiden behandelt wurden, mit einem verringerten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war ²⁰⁹. Die Methotrexat-Therapie verringert die Intima-Media-Dicke der Karotis (ein Marker der Arteriosklerose) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ²¹⁰. Präklinische und Pilotstudien deuten auf mögliche kardioprotektive Wirkungen von Apremilast und Fumaraten hin, aber es gibt keine klinischen Beweise dafür, dass diese das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen ^{132,211}.

Die Wirkung biologischer Therapien auf das Risiko einer ischämischen Herzerkrankung ist unklar. Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit TNF-alpha-Antagonisten und Ustekinumab die Aortengefäßentzündung reduziert und die systemischen Entzündungsbiomarker ²¹²⁻²¹⁶

verringert. Darüber hinaus verbessert die Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten die Biomarker der Atherosklerose, indem sie entweder die Intima-media-Dicke und die arterielle Steifheit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Spondylarthropathien, Psoriasisarthritis und Psoriasis verringert ²¹⁷⁻²¹⁹. Secukinumab kann einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Psoriasis haben, indem es die Endothelfunktion, gemessen durch flow-vermittelte Dilatation, verbessert ²²⁰. In einer Arbeit bei der computertomografisch Elemente einer Koronarsklerose bei Patienten mit Psoriasis erfasst wurden, zeigte sich ein Trend für einen stärkeren Rückgang dieser Zeichen unter Behandlung mit TNF- und IL-17-Antagonisten als unter Behandlung mit Ustekinumab ¹⁹¹.

Es gibt widersprüchliche Evidenz zu den Auswirkungen der biologischen Therapie auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Psoriasis. Eine große Kohortenstudie mit 25.554 Psoriasis-Patienten, die acht Jahre lang unter Verwendung von administrativen und pharmazeutischen Daten eines großen US-Versicherers (d.h. der United Health Group) durchgeführt wurde, zeigte kein verringertes MI-Risiko bei denjenigen, die eine systemische Therapie erhielten, verglichen mit denjenigen, die einer Photo(chemo)therapie ausgesetzt waren ²²¹. Ein kürzlich durchgeführter Vergleich von Patienten mit erstmals im Krankenhaus diagnostizierter Psoriasis zwischen 1995 und 2002 (frühe Ära-Kohorte) und solchen, die zwischen 2006 und 2013 diagnostiziert wurden (späte Ära-Kohorte), zeigte trotz erhöhter Präventionsmaßnahmen für kardiovaskuläre Erkrankungen und der Verfügbarkeit biologischer Therapie keine Veränderung des MI-Risikos ²²². Eine Metaanalyse von 22 randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien zu IL-12/23-Antikörpern und TNF-alpha-Antagonisten mit 10.183 erwachsenen Patienten bewertete den möglichen Zusammenhang zwischen biologischen Therapien und den wichtigsten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE). Im Vergleich zu Placebo gab es keinen signifikanten Unterschied in der Rate der MACE, die bei Patienten beobachtet wurde, die Anti-IL-12/IL-23-Antikörper oder TNF-alpha-Antagonisten erhielten. Die Autoren räumten jedoch ein, dass die Studie möglicherweise nicht ausreichend große war, um einen signifikanten Unterschied zu finden ²²³. Weitere Studien haben jedoch andere Ergebnisse gezeigt. Insbesondere untersuchten Wu et al. ²²⁴, ob Patienten mit Psoriasis, die mit TNF-alpha-Antagonisten behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit anderen systemischen Therapien, Photo(chemo)therapie oder topisch behandelt wurden, ein verringertes MI-Risiko aufwiesen. Dabei handelte es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit 8.845 Patienten, von denen 1.673 mindestens zwei Monate lang einen TNF-alpha-Antagonisten erhielten, 2.097 eine konventionelle systemische Behandlung oder Phototherapie erhielten und 5.075 nur topisch behandelt wurden. Nach Bereinigung um MI-Risikofaktoren wies die TNF-alpha-Antagonisten -Kohorte im Vergleich zur topischen Kohorte ein signifikant

niedrigeres MI-Risiko auf (bereinigte Hazard Ratio, 0,50; 95 % CI, 0,32-0,79). Der Unterschied in der Inzidenz von MI zwischen TNF-alpha-Antagonisten und konventionellen systemischen Behandlungen oder Photo(chemo)therapie war nicht signifikant ²²⁴. In einer dänischen landesweiten Studie mit 2400 in ein Register eingetragenen Patienten mit einer schweren Psoriasis war die Behandlung mit biologischen Wirkstoffen (n=693) oder MTX (n=799) mit niedrigeren Ereignisraten bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert, als die Behandlung mit anderen antipsoriatischen Therapien ²²⁵. Dies stimmt mit Wu et al. überein, die herausfanden, dass Psoriasis-Patienten, die TNF-alpha-Antagonisten erhielten, im Vergleich zu denen, die Methotrexat erhielten, ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hatten, und dass eine kumulative TNF-alpha-Antagonisten -Exposition mit einer Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse um 11% verbunden war ²²⁶. Besorgnis wurde über erste Analysen geäußert, die IL-12/23-Inhibitoren mit MACE in Verbindung brachten. Zusätzliche Metaanalysen klinischer Studien und Daten aus Registern bei Psoriasis und psoriatischer Arthritis deuten jedoch darauf hin, dass zugelassene biologische Therapien, darunter TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab, Etanercept und Infliximab), IL-17A-Hemmer (Secukinumab und Ixekizumab) oder Ustekinumab, nicht mit MACEs ²²⁷⁻²³⁰ assoziiert sind. In einer großen prospektiven Kohortenstudie unter Verwendung des British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) gab es zwischen Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab und Methotrexat keine signifikanten Unterschiede im Risiko für größere kardiovaskuläre Ereignisse ²³¹. In ähnlicher Weise wurde bei 60028 Patienten mit Psoriasis oder psoriatischer Arthritis aus mehreren US-Datenbanken kein signifikanter Unterschied im MACE-Risiko nach Beginn der Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten oder Ustekinumab gefunden ²³².

b) Herzinsuffizienz

Zusammenfassung

- Die Herzinsuffizienz (HI) ist ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome (z. B. Atemnot, Knöchelschwellung und Müdigkeit) gekennzeichnet ist, die von Anzeichen (z. B. erhöhter jugulärer Venendruck, Rasselgeräuschen in der Lunge und periphere Ödeme) begleitet sein können, die durch eine strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalie verursacht werden und zu einer verminderten Herzleistung und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung führen ¹⁸⁶.
- Häufige Ursachen sind koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte), arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien. Die Erkrankung kann daher mit einer ischämischen Herzerkrankung koexistieren.

- Patienten mit Verdacht auf, oder bestätigter Herzinsuffizienz sollten zur Untersuchung und Behandlung in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie²³³ der European Society of Cardiology an einen Kardiologen überwiesen werden.
- Die funktionelle Klassifikation der NYHA wird allgemein zur Beschreibung des Schweregrades der Symptome und der Belastungsunverträglichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz verwendet.
(<https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0439.html>)
 - Klasse I - Keine Symptome und keine Einschränkung bei normaler körperlicher Aktivität, z.B. Kurzatmigkeit beim Gehen, Treppensteigen usw.
 - Klasse II - Leichte Symptome (leichte Kurzatmigkeit und/oder Angina pectoris) und leichte Einschränkung bei normaler Aktivität.
 - Klasse III - Deutliche Einschränkung der Aktivität aufgrund von Symptomen, auch bei weniger als normaler Aktivität, z.B. Gehen auf kurzen Strecken (20-100 m). Frei von dieser Symptomatik nur in Ruhe.
 - Klasse IV - Starke Einschränkungen. Symptome auch in Ruhe. Meist bettlägerige Patienten.
- Es gibt Hinweise darauf, dass TNF-alpha-Antagonisten, insbesondere Adalimumab, Infliximab und Certolizumab-pegol, die fortgeschrittene Herzinsuffizienz verschlechtern, und beide Medikamente sind bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz NYHAIII/IV kontraindiziert und müssen darüber hinaus bei Patienten mit milderer Formen der Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (NYHA I/II). Etanercept muss bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.
- Die Anwendung anderer zielgerichteter Therapien bei Patienten mit Psoriasis und kongestiver Herzinsuffizienz scheint in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache (cave: Infektion) ohne Einfluss auf die Herzinsuffizienz zu sein.
- Die Anwendung von Methotrexat, Acitretin und Apremilast bei Patienten mit Psoriasis und Herzinsuffizienz scheint in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache ohne Einfluss auf die Herzinsuffizienz zu sein.
- Ciclosporin kann den Blutdruck erhöhen und die Nierenfunktion bei Patienten mit Psoriasis und Herzinsuffizienz verringern und mit vielen Medikamenten, die zur Behandlung dieser Erkrankung eingesetzt werden, interferieren.
- Fumarsäureester können die Nierenfunktion bei Patienten mit Psoriasis und Herzinsuffizienz verringern.

Eine Therapie der Psoriasis mit Ciclosporin kann bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz nicht empfohlen werden .	↓	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Es kann empfohlen werden , eine Therapie der Psoriasis mit Methotrexat, Acitretin und Apremilast bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz zu erwägen*.	↑	
Es kann empfohlen werden , eine Therapie der Psoriasis mit Ustekinumab, Inhibitoren von IL-17 und IL-23 bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz zu erwägen*.	↑	
Eine Therapie der Psoriasis mit TNF-alpha-Antagonisten wird bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz nicht empfohlen .	↓↓	
Es wird empfohlen , die Wahl einer systemischen Therapie bei Psoriasis-Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz mit einem Kardiologen zu besprechen.	↑↑	

* im Falle einer konkomitierenden ischämischen Herzinsuffizienz beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem entsprechenden Abschnitt

Die Diskussion um die Rolle von TNF-alpha-Antagonisten bei Herzinsuffizienz (HI) geht auf die Beobachtungen zurück, dass TNF- α negative inotrope Effekte ausübt und in der Lage ist, Fibrose, Hypertrophie und Kardiomyopathie in Tiermodellen zu fördern²³⁴. Darüber hinaus werden die kardialspezifischen TNF- α -Konzentrationen bei Tieren und Menschen durch Druck- und Volumenbelastung reguliert²³⁵. Daher wurde eine kleine Serie klinischer Studien mit TNF-alpha-Antagonisten durchgeführt, um ihre möglichen positiven Auswirkungen bei Patienten mit HI zu untersuchen. Sowohl RENAISSANCE als auch RECOVER^{236,237} waren große, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien mit Etanercept bei HI. Beide Studien konnten keine Verbesserung der Mortalität oder einen Rückgang der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz nachweisen. Das wichtigste Ergebnis der RENAISSANCE-Studie war ein Trend zu einer höheren Mortalität bei den mit Etanercept behandelten Probanden, eine Sorge, die durch die offensichtliche Dosis-Wirkungs-Beziehung noch verstärkt wurde. Die kombinierte Analyse dieser Studien zeigte einen Trend zu erhöhter Mortalität und/oder HI-Krankenhausaufenthalten in der kombinierten zweimal wöchentlich/dreimal wöchentlich mit Etanercept behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo^{236,237}. Infliximab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebokontrollierten Phase II-Pilotstudie ausgewertet²³⁸. Diese Pilotstudie zeigte keinen vorteilhaften Effekt von Infliximab gegenüber Placebo hinsichtlich der Wirksamkeit. Eine höhere Dosis Infliximab (10 mg/kg) war mit einem Anstieg sowohl der Gesamtmortalität als auch der Anzahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund von HI in den Wochen 28 und 54 verbunden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien sowohl mit Etanercept als auch mit Infliximab auf einen negativen Effekt höherer Dosen von TNF-alpha-Antagonisten bei Patienten mit HI der NYHA-Klasse III oder IV hindeuten. Insbesondere gab es einen Trend zu höherer Mortalität und einer größeren Zahl von Krankenhauseinweisungen wegen HI. Ein kürzlich durchgeführter systematischer Cochrane-Review, der 163 randomisierte Kontrollstudien mit 50.010 Teilnehmern und 46 Erweiterungsstudien mit 11.954 Teilnehmern umfasste, ergab jedoch, dass sich die Rate der Neudiagnosen von HI zwischen den mit Biologika behandelten Patienten und den Patienten mit Kontrollbehandlungen statistisch nicht signifikant unterschied ²³⁹. Die aus 74 Artikeln extrahierten Daten zu kardiovaskulären Ereignissen, die aus 77 randomisierten kontrollierten Studien mit TNF-alpha-Antagonisten, Anti-IL 12/23, Anti-IL 23 und Anti-IL 17 zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis entstammen, zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von Herzinsuffizienz bei Patienten, die biologische Wirkstoffe erhielten, im Vergleich zu Placebo ²³⁰.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nur eine mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz ein Grund zur Besorgnis für die Einleitung einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten bei Patienten mit Psoriasis ist.

3.7. Nierenerkrankung: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Nierenversagen / Nierenschädigung behandelt werden?

Es erfolgte ein narrativer Review der vorhandenen Literatur.

Empfehlungen:

Eine Reihe von Risikofaktoren, die für eine chronische Nierenerkrankung (CNE) prädisponieren, sind besonders häufig bei Patienten mit hoher Komorbidität zu finden, darunter Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die wiederum mit Medikamenten behandelt werden, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Eine in der britischen Bevölkerung durchgeführte Studie legt nahe, dass das Risiko für CNE bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis erhöht war, unabhängig von diesen Risikofaktoren ²⁴⁰. Daher ist die Herausforderung der optimalen Auswahl einer systemischen Therapie für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wahrscheinlich ein relativ häufiges klinisches Szenario. Dies wird durch Daten aus dem spanischen Langzeit-Pharmakovigilanzregister unterstützt, wonach bei 13 % der Gesamtkohorte die Nierenfunktion als "chronische Niereninsuffizienz" eingestuft wurde ²⁴¹.

Bei Patienten mit etablierter CNE wurden bei der Bewertung der Behandlungsoptionen für Psoriasis die folgenden Faktoren berücksichtigt:

- die wahrscheinliche Auswirkung der Psoriasis-Behandlung auf die Restfunktion der Nieren
- die Auswirkungen von CNE auf die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik der Psoriasis-Behandlung
- mögliche Arzneimittelinteraktionen
- assoziierte CNE-Komorbidität

Systemische Therapien

Acitretin

Nationale Leitlinien in Großbritannien ²⁴², den USA ²⁹ und Spanien ²⁸ empfehlen alle die Vermeidung von Acitretin bei mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen, obwohl keine Belege zur Untermauerung dieser Empfehlungen angeführt werden. Es wurden keine Studien identifiziert, die sich speziell mit der Anwendung von Acitretin bei Psoriasis im Zusammenhang mit CNE befassen. Acitretin wird in der Nieren-transplantierten Bevölkerung zur Hautkrebs-Prophylaxe häufig eingesetzt, wo chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3 häufig vorkommt; eine kürzlich durchgeführte systematische Übersichtsarbeit in dieser Population zeigte im Vergleich zu Placebo ²⁴³ keinen Anstieg der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Begrenzte

Daten aus RCTs weisen nicht darauf hin, dass Acitretin ein nephrotoxisches Medikament ist. Acitretin ist hoch lipophil, dringt leicht in Körpergewebe ein und ist stark proteingebunden (Albumin). Eine Hypoalbuminämie in Verbindung mit CNE kann daher möglicherweise die Arzneimittel-Clearance erhöhen. Acitretin wird in der Leber zu 13-cis-Acitretin und Etretinat metabolisiert und dann in inaktive, wasserlösliche Formen glucuronidiert. Bei gesunden Patienten wird Acitretin vollständig in Form dieser inaktiven Metaboliten ausgeschieden, zu etwa gleichen Teilen über die Nieren und die Galle. In einem einzigen Bericht ²⁴⁴ waren die mittleren Flächen unter der Kurve der Plasmakonzentration über der Zeit von Acitretin und 13-cis-Acitretin nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg Acitretin bei sechs Hämodialysepatienten tatsächlich um etwa 50 % niedriger als bei gesunden Kontrollen. Im Dialysat waren keine Retinoide nachweisbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Acitretin nicht als nephrotoxisch bekannt ist und dass bei chronischer Niereninsuffizienz (in jedem Stadium) keine merklichen Auswirkungen auf die Arzneimitteldisposition vorhergesagt werden können.

Apremilast

Apremilast hat kein bekanntes nephrotoxisches Potenzial. In den Zulassungs-relevanten klinischen Studien gab es keinen Hinweis für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Nierenfunktion ^{148,245}.

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion, ist keine Dosisanpassung von Apremilast erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² oder Kreatininclearance < 30 ml/min), sollte die Dosis von Apremilast einmal täglich auf 30 mg reduziert werden. Zu Beginn der Behandlung sollte bei einer schweren Niereninsuffizienz nur die morgendliche Dosis als Tagesgesamtdosis verabreicht werden (Empfehlungen gemäß der Fachinformation).

Fumarsäureester

Bei Fumaraten ist eine potenziell Nephrotoxizität bekannt und sie können bei langfristiger Anwendung in seltenen Fällen eine irreversible, proximale renale tubuläre Nephropathie verursachen. Kürzlich durchgeführte Studien ²⁴⁶ zu Dimethylfumarat (bei MS) bestätigen, dass Proteinurie und eGFR-Reduktion häufiger auftreten als bei Placebo; die deutsche Leitlinie und die Fachinformation schreiben eine sorgfältige Überwachung von Serumkreatinin und die Einstellung der Behandlung bei signifikanten Veränderungen vor. Bei Gesunden werden Fumarate weitgehend durch ubiquitäre Esterasen verstoffwechselt, so dass bei CNE keine signifikanten Auswirkungen auf die Arzneimittelausscheidung ^{247,248} angenommen werden können.

Ciclosporin

Ciclosporin hat ein nachgewiesenes nephrotoxisches Potenzial. Eine akute Nephrotoxizität kann innerhalb von Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten, ist reversibel und entsteht aufgrund einer dosisabhängigen vaskulären Dysfunktion mit Verengung der afferenten Arteriolen, die zu einem erhöhten vaskulären Widerstand und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate führt. Es kann auch eine tubuläre Dysfunktion auftreten, die durch verminderte Magnesium-Reabsorption, verminderte Harnsäureausscheidung, verminderte Kalium- und Wasserstoffionensekretion und distale tubuläre Azidose gekennzeichnet ist.

Die chronische Nephrotoxizität ^{249,250} ist weitgehend irreversibel und durch eine progressive arterioläre Hyalinose, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und glomeruläre Sklerose gekennzeichnet. Chronische Nephrotoxizität tritt wahrscheinlicher bei höheren Tagesdosen, größeren kumulativen Dosen und Langzeittherapie (mehr als 1-2 Jahre) auf. In einer Psoriasis-Langzeitstudie kam es bei Patienten mit einem Kreatininwert vor der Behandlung von $> 100 \mu\text{mol/L}$ häufiger zu Therapieabbrüchen. In einer Studie, die an Patienten mit (Stadium 5) terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt wurde, betrug die systemische Clearance etwa zwei Drittel der von Patienten mit normal funktionierender Niere. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird durch Dialyse entfernt.

In den Leitlinien wird empfohlen, CsA bei Menschen mit CNE mit Vorsicht anzuwenden; bei Patienten mit einer signifikanten Verminderung der Nierenfunktion (Stadium 3 oder mehr) ²⁵¹ kann die CsA-Nephrotoxizität zu einer weiteren kritischen Funktionseinschränkung führen.

Methotrexat

MTX wird im Allgemeinen nicht als nephrotoxisch angesehen, wenn es in niedrigen Dosen bei inflammatorischen Erkrankungen eingesetzt wird. Allerdings wurde Fälle von Nierenschädigung unter MTX berichtet ²⁵² und möglicherweise handelt es sich hierbei um ein zu selten berichtetes Ereignis. MTX und 7-Hydroxymethotrexat werden hauptsächlich über die Nieren, durch glomeruläre Filtration und aktiven Transport ausgeschieden. Daher ist die Methotrexat-Clearance im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz je nach Stadium reduziert (und damit das Risiko einer Toxizität erhöht). In einer Kohorte von 77 Patienten mit RA und verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz stand die Eliminationshalbwertszeit einer Einzeldosis intramuskuläres MTX (7,5-15 mg) in direktem Zusammenhang mit der GFR, mit einer Abnahme der MTX Ausscheidung um 44,7 % bei Patienten mit der schlechtesten Nierenfunktion (d. h. Kreatinin-Clearance $< 45 \text{ ml/min}$, was ungefähr dem Stadium 3b entspricht) ²⁵³. Zusammenfassend deuten die Daten aus RCTs mit MTX bei rheumatoider Arthritis ebenfalls darauf hin, dass eine Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance $< 79 \text{ ml/min}$) die

Odds Ratio für schwere und pulmonale Toxizität um den Faktor vier erhöht, verglichen mit denen mit einer Kreatinin-Clearance > 99,8 ml/min (Referenzgruppe) ²⁵⁴. Es gibt keine Studien, die den Einsatz von MTX bei Psoriasis mit CNE untersuchen. Die US-Leitlinien ²⁹ betrachten die Nierenschädigung als relative Kontraindikation für MTX, und alle neueren RCTs mit einem MTX-Arm schließen Patienten mit "signifikanter" Nierenfunktionseinschränkung aus. Es gibt mehrere Fallberichte über lebensbedrohliche Toxizität nach Anwendung von MTX bei Dialysepatienten (zusammengefasst in ²⁵⁵). Leitlinien in der rheumatologischen Literatur, die sich weitgehend auf die beiden oben erwähnten Studien stützen, empfehlen die Vermeidung von MTX bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min und die Halbierung der Dosis bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min (zusammengefasst in ²⁵⁶).

Biologische Therapie

Bislang wurde Nephrotoxizität für keine der Biologika Gruppen (TNF-alpha-Antagonisten, IL-17A/IL-17RA-Antagonisten, IL-12/23p40-Antagonisten und IL-23p19-Antagonisten) als unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet. Die Clearance der Biologika sollte im Falle einer CNE (egal welchen Stadiums) nicht beeinträchtigt sein.

Die umfassende Beurteilung der Nierenfunktion wird bei allen Patienten mit Psoriasis mit bekannter oder vermuteter Nierenerkrankung vor einer Therapieeinleitung empfohlen .	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Es wird empfohlen , bei der Therapieauswahl einer systemischen Therapie für einen Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²) oder höher mit einem Nephrologen zusammenzuarbeiten, wenn durch die Therapie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auftreten kann oder das Medikament über die Niere ausgeschieden wird.	↑↑	
Es kann empfohlen werden , dass Acitretin*, Apremilast*, Fumarate*, Methotrexat* bei Psoriasis-Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden können (eGFR ≥30 mL/min/1,73m ²). *(eine vorsichtige Dosierung/Dosisanpassung kann erforderlich sein/für Apremilast erst bei <30)	↑	
Es kann empfohlen werden , Biologika bei Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und allen Stadien der Nierenschädigung einzusetzen.	↑	
Es wird nicht empfohlen , Ciclosporin, Fumarate oder Methotrexat bei Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²) anzuwenden.	↓↓	

3.8. Neurologische Erkrankungen: Welche Behandlungen sind für Psoriasis-Patienten mit neurologischen Erkrankungen geeignet?

Es wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur durchgeführt.

Ergebnisse/Empfehlungen:

Systemische Standardtherapie

Ciclosporin

Neurotoxizität ist eine gut etablierte Komplikation des Ciclosporins, obwohl sie in der Literatur erstaunlich wenig Beachtung findet. Eine umfassende Übersicht ²⁵⁷, die sich auf Daten (hauptsächlich) aus der Transplantationspopulation bezieht, schätzt, dass bei 10 bzw. 28 % der Patienten, die Calcineurin-Inhibitoren erhalten, neurotoxische Nebenwirkungen auftreten, die von leichten Parästhesien und peripheren Neuropathien bis hin zu zentral vermittelten Komplikationen, wie veränderte Kognition, Sehstörungen und Krampfanfällen, reichen. Am häufigsten wurden dabei Tremor und Parästhesien registriert und in den ersten Studien zur Psoriasis waren 40 bzw. 25 % der Teilnehmer, die 5 mg/kg ²⁵⁸ erhielten, davon betroffen. Calcineurin ist der Hauptbestandteil des Nervengewebes und spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Nervenzellenfunktion und der Neurotransmission ^{259,260}; die Toxizität ist dosisabhängig und weitgehend reversibel. Ciclosporin überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne Weiteres, jedoch können Bedingungen, die deren Integrität stören, wie z.B. neurodegenerative Erkrankungen, systemische Infektionen oder Bluthochdruck, die Patienten möglicherweise auch anfälliger für die neurotoxischen Wirkungen von CsA ²⁵⁹ machen. Zusätzliche Faktoren wie die CsA-bezogene Hypomagnesiämie ²⁶¹ können ebenfalls dazu beitragen. Es wurden keine Studien identifiziert, die speziell über die Ergebnisse bei Menschen mit bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen berichten, die mit CsA gegen Psoriasis behandelt wurden. Die bestehenden Leitlinien und die Fachinformationen nennen neurologische Erkrankung nicht als eine Kontraindikation für die Behandlung.

Fumarsäureester

Dimethylfumarat (DMF) wurde in jüngerer Zeit für den Einsatz bei Psoriasis zugelassen und entwickelt und ist ebenfalls eine zugelassene Behandlung bei multipler Sklerose (MS) (in ²⁶² besprochen) in Dosen von 240 mg BID. Fumarate könnten eine Option für die Psoriasis-Behandlung bei Menschen mit einer etablierten MS sein. Es gab insgesamt neun Berichte über eine bestätigte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) bei Patienten mit Psoriasis, die mit Fumaraten behandelt wurden; sechs mit Fumaderm®, zwei mit Psorinovo® (eine DMF-Formulierung mit einer verzögerten Freisetzung) und einer mit zusammengesetzten

Fumarsäureestern ²⁶³⁻²⁷¹. In allen Fällen wird angenommen, dass ein gewisser Grad an Lymphopenie und/oder andere Faktoren, die zur PML beitragen, dabei von direkter ätiologischer Relevanz waren.

Methotrexat

Die ZNS-Toxizität ist ein gut bekannte UAW von hochdosiertem MTX, insbesondere bei intrathekaler Verabreichung. Es wurden nur selten Fälle einer reversiblen Leukoenzephalopathie unter niedrig dosiertem oralem und s.c. MTX berichtet (siehe ^{272,273} für neuere Berichte und Übersichtsarbeiten). Die Fachinformationen geben dazu Schläfrigkeit, Ataxie, verschwommenes Sehen sowie vorübergehende subtile kognitive Funktionsstörungen, Stimmungsschwankungen und ungewöhnliche kraniale Empfindungen an, UAW, über die auch gelegentlich bei niedrig dosiertem MTX berichtet wurde. Es wurden keine Studien identifiziert, die speziell über die Ergebnisse bei Menschen mit vorbestehenden neurologischen Erkrankungen berichten, die mit MTX wegen Psoriasis behandelt wurden. Die bestehenden Leitlinien und die Fachinformationen nennen neurologische Erkrankungen nicht als eine Kontraindikation für die Behandlung mit MTX.

Biologische Therapie

TNF-Antagonisten

In-vitro-, Maus- und Humandaten deuten darauf hin, dass TNF eine wichtige Rolle in der Pathogenese von entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen spielt (in ²⁷⁴ besprochen). Ein erster Bericht über eine erhöhte Läsionsaktivität bei zwei MS-Patienten, die Infliximab ²⁷⁵ erhielten, sowie der Entzug von Lenercept (ein löslicher p55-Rezeptor, der für die Behandlung von MS entwickelt wurde) aufgrund der zunehmenden Schwere und Dauer der Symptome bei den Probanden klinischer Studien, führte jedoch zu einem erhöhten Bewusstsein für das potentielle Risiko einer Therapie mit TNF-Antagonisten im Zusammenhang mit MS. Kürzlich ²⁷⁶ wurde gezeigt, dass der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs1800693 im TNFRSF1A-Gen, das mit MS, nicht aber mit Psoriasis (oder anderen Autoimmunerkrankungen) assoziiert ist, eine neue, lösliche Form von TNFR1 direkt exprimiert, die TNF blockieren kann, was einer kausalen Beziehung zwischen TNF-Antagonismus und Demyelinisierung weitere biologische Plausibilität verleiht.

Alle fünf TNF-Antagonisten wurden mit einer Verschlechterung der MS und/oder einer neu einsetzenden zentralen Demyelinisierung in Verbindung gebracht, die Mahil et al. und Bosch et al. ^{277,278} zusammengefasst haben. Es wurden Fallberichte über neuere lizenzierte Anti-TNF-Wirkstoffe (Golimumab ^{279,280} und Certolizumab ²⁸¹) beschrieben. Von 84 Fällen zentraler Demyelinisierung, die bei Patienten mit Psoriasis gemeldet wurden, trat die Mehrzahl innerhalb

des ersten Jahres der Therapie auf; 33% (25/76) erreichten eine vollständige Genesung nach Beendigung der Anti-TNF +/- Begleittherapie, 72% (55/76) erreichten keine vollständige klinische Genesung nach Beendigung der Therapie mit TNF-Antagonisten. Es gab 14 Fälle einer sich verschlechternden neurologischen Erkrankung trotz des Absetzens der Anti-TNF-Therapie und mehrere Berichte über neue, klinisch stumme Läsionen, die erst bei Nachuntersuchungen entdeckt wurden^{277,280-291}.

Eine Fallkontrollstudie bei rheumatoider Arthritis unter Verwendung kanadischer Schadensregulierungsansprüche und elektronischer Krankenakten einer Datenbank, zeigte einen Trend zu einer erhöhten Demyelinisierungsrate bei 891 Patienten ohne Risikofaktoren für eine Demyelinisierung. Die Autoren schlugen vor, dass eine Therapie mit TNF-Antagonisten das Risiko demyelinisierender Ereignisse um ungefähr 30 % erhöhen könnte, obwohl dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war (angepasstes Odds-Ratio 1,31 [95% CI 0,68 bis 2,50])²⁹². Jedoch haben bis heute Studien- und Pharmakovigilanz-Registerdaten kein erhöhtes Risiko gezeigt. Dies könnte aber mit einer niedrigen Gesamtinzidenz sowie dem Ausschluss besonders gefährdeter Personen zusammenhängen.

In Bezug auf periphere Erkrankungen wurden alle Formen von demyelinisierenden Neuropathien, einschliesslich des Guillain-Barrée-Syndroms, des Miller-Fisher-Syndroms, der multifokalen motorischen Neuropathie mit Leitungsblockaden, des Lewis-Sumner-Syndroms und der chronischen Polyradikuloneuritis in Verbindung mit einer Therapie mit TNF-Antagonisten berichtet, obwohl die Anzahl der Fallberichte in der Literatur im Vergleich zur zentralen Demyelinisierung geringer ist^{278,293,294}. Ein Bericht über fünf Patienten mit längerfristigen Daten (bis 3-4 Jahre) wies darauf hin, dass eine einmal ausgelöste chronische demyelinisierende Neuropathie persistieren oder rezidivieren kann, unabhängig davon, ob der TNF-Antagonist abgesetzt wird²⁹⁴. Isolierte Fälle von axonalen und vaskulitischen Neuropathien werden ebenfalls berichtet²⁷⁸. Die Psoriasis-Leitlinien der USA, Großbritanniens und Deutschlands raten alle zur Vermeidung oder Vorsicht mit TNF-Antagonisten bei Patienten mit einer Demyelinisierung und auch zur Vorsicht bei Risikopatienten.

IL12/23-Signalweg-Hemmer

Die IL (Interleukin) 12 p40-Zytokin-Familie (IL-12 und IL-23) ist erheblich an der Pathogenese sowohl der MS als auch an der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) beteiligt, einem Tiermodell, das viele klinische und histologische Merkmale der MS nachahmt. Dies veranlasste eine Phase-II-Studie, in der die Rolle von Ustekinumab bei Patienten mit schubförmiger und remittierender MS untersucht wurde. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip 1:1:1:1:1 Placebo oder 27 mg, 90 mg oder 180 mg Ustekinumab alle vier Wochen oder 90 mg Ustekinumab alle acht Wochen bis zur 23. Woche zugeteilt. Insgesamt erhielten 200

Patienten somit mindestens eine Dosis Ustekinumab. Diese Studie ergab weder Belege für einen Nutzen, noch wurden im Vergleich zu Placebo Hinweise auf eine Verschlechterung der neurologischen Erkrankung oder ein Anstieg der UAW beobachtet. Bis heute gab es einen Fallbericht über eine primär progrediente MS bei einer Patientin, die Ustekinumab bei therapierefraktärem Morbus Crohn ²⁹⁵ einnahm, wobei die ersten neurologischen Symptome etwa ein Jahr nach Therapiebeginn bei ihr auftraten. Sie hatte vor der Behandlung mit Ustekinumab eine Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten (Infliximab, Adalimumab und Certolizumab) erhalten. Hinsichtlich der peripheren demyelinisierenden Erkrankung wurde ein einziger Fall von Guillain Barré bei einem 23-jährigen Mann mit refraktärem Morbus Crohn ein Jahr nach Beginn der Behandlung mit Ustekinumab berichtet, der zuvor mit Adalimumab ²⁹⁶ behandelt worden war. Ein weiterer isolierter Fall von einer peripheren Neuropathie unbekannter Ätiologie, nach einer dreimaligen Verabreichung von Ustekinumab, wurde in einer beobachtenden, retrospektiven 5-Jahres-Folgestudie zu Ustekinumab bei Psoriasis ²⁹⁷ berichtet. Darüber hinaus wurde über den ersten Fall eines reversiblen hinteren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS) bei einer 65-jährigen Frau mit Psoriasis berichtet, die über 2,5 Jahre lang Ustekinumab erhielt. Sie stellte sich mit einer geringgradigen Hypertonie, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und mehreren Krampfanfällen vor. Computertomographien und Magnetresonanzbilder ihres Kopfes zeigten charakteristische Befunde der RPLS. Es kam zu einer vollständigen klinischen Genesung und einer Umkehrung der radiologischen Befunde, was ebenfalls als typisch für RPLS ²⁹⁸ angesehen wird. Es wurden keine Daten zu den neueren p19-Inhibitoren identifiziert.

IL-17-Signalweg-Hemmer

Der IL 17A/F-Signalweg ist sowohl bei Psoriasis als auch bei multipler Sklerose involviert, wobei bei beiden Erkrankungen erhöhte IL-17A- und IL-17F-Spiegel festgestellt wurden ²⁹⁹. Randomisierte, kontrollierte Daten der Phase II haben ermutigende Ergebnisse mit Secukinumab gezeigt, die mit einer Verringerung sowohl der Anzahl der aktiven als auch der neuen MRT-Hirnläsionen bei Patienten mit schubförmiger MS einhergingen, die um 49% bzw. 67% reduziert wurden ³⁰⁰; dies muss jedoch noch in weiteren Studien repliziert werden. In der Literatur gibt es fünf Fälle von Patienten, die Secukinumab zur Behandlung immunvermittelter Entzündungskrankheiten mit begleitender MS erhielten. Unter dieser Therapie blieb bei 80% (4/5) der Patienten die MS-Erkrankung stabil und es kam zu einer Remission von Psoriasis/Psoriasis-Arthritis/ankylosierender Spondylitis. 20% (1/5) hatten einen Rückfall der MS und benötigten eine Behandlung mit Rituximab ³⁰¹⁻³⁰⁴. Es gibt keine de novo-Fälle von zentraler Demyelinisierung mit Secukinumab, jedoch sind noch Langzeit-Sicherheitsdaten

erforderlich. Es wurden keine Daten zu anderen IL17-Wirkstoffen (Ixekizumab, Brodalumab) identifiziert.

Zusammenfassung der Empfehlungen

Mit Ausnahme der TNF-Antagonisten kann jede der konventionellen oder biologischen Behandlungen bei Patienten mit gleichzeitig bestehender neurologischer Erkrankung eingesetzt werden. Obwohl über Neurotoxizität bei CsA und (selten) bei MTX berichtet wird, gibt es keine Hinweise darauf, dass Personen mit einer bereits bestehenden neurologischen Erkrankung darunter einem erhöhten Risiko ausgesetzt wären. Der kausale Zusammenhang zwischen TNF-Antagonisten und einer Demyelinisierung muss jedoch noch bewiesen werden, obwohl die sich häufenden anekdotischen Berichte, die biologische Plausibilität und der Expertenkonsens darauf hindeuten, dass diese Medikamentenklasse bei Patienten mit einer eindeutigen Vorgeschichte einer zentralen Demyelinisierung vermieden werden sollte. Angesichts des Nachweises einer genetischen Grundlage für MS ³⁰⁵ und der Tatsache, dass asymptotische Verwandte ersten Grades morphologische Hinweise auf eine subklinische Erkrankung und/oder oligoklonale Banden im Liquor haben können (überprüft in ³⁰⁶), erscheint es ratsam, TNF-Antagonisten auch in dieser Gruppe nur mit Vorsicht einzusetzen. Dimethylfumarat ist für den Einsatz bei MS zugelassen und kann daher eine bevorzugte Erstlinien-Option sein, jedoch wird die Überwachung der peripheren Leukozytenzahl dringend empfohlen, um das Risiko einer PML zu minimieren. Ustekinumab und anti-IL17 stellen dabei alternative Behandlungsmöglichkeiten dar.

Die Verwendung von Fumaraten bei Psoriasis-Patienten mit multipler Sklerose kann empfohlen werden.	↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Eine Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten bei Psoriasis-Patienten mit der Diagnose multiple Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Krankheit wird nicht empfohlen.	↓↓	
Bei Psoriasis-Patienten mit einem Verwandten ersten Grades mit multipler Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung kann eine Therapie mit TNF-Antagonisten nicht empfohlen werden , wenn andere geeignete Therapieoptionen verfügbar sind.	↓	

3.9. Virushepatitis: Wann und wie sollten Psoriasis-Patienten auf Virushepatitis untersucht werden, und wie sollten Patienten, die positiv getestet werden, behandelt werden?

Es wurde ein systematischer Review zur Behandlung von Psoriasis-Patienten mit viraler Hepatitis durchgeführt, der 22 Studien (Oxford Level 3) einschließen konnte. Einzelheiten hierzu entnehmen Sie bitte dem Leitlinienreport und Appendix 7 des Evidenzberichts.

Empfehlungen:

a. Screening

Ein Screening auf Hepatitis A als Routinemaßnahme vor Beginn einer systemischen Behandlung durchzuführen, wird nicht empfohlen.	↓↓↓	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Wir empfehlen die Patienten routinemäßig auf Hepatitis B (HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg) zu untersuchen, bevor eine Behandlung mit Ciclosporin, Methotrexat oder Biologika begonnen wird.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Wir empfehlen , bei der Interpretation der Hepatitis-B-Testergebnisse den in Abbildung 5 dargestellten Algorithmus zu befolgen.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Wir empfehlen , Patienten routinemäßig auf Hepatitis C zu untersuchen, bevor eine Behandlung mit Methotrexat oder Biologika begonnen wird.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Bei positiven Befunden für eine Hepatitis C, wird eine Überweisung an einen Hepatologen empfohlen.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT

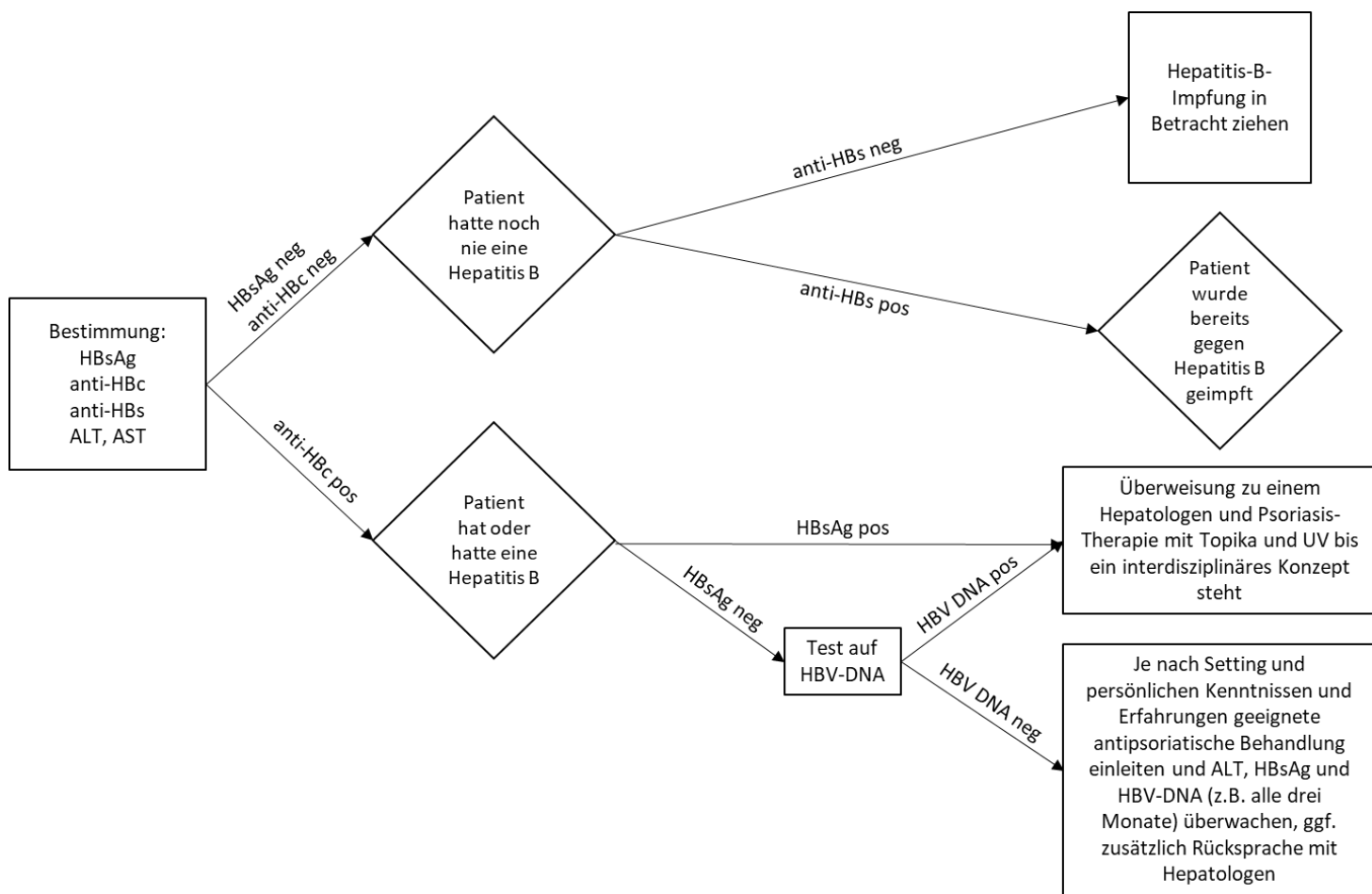


Abbildung 5: Algorithmus für die Interpretation der Hepatitis-B-Testergebnisse

b. Behandlung

Wir empfehlen , dass die Behandlungsentscheidung für Patienten mit einem positiven Testergebnis für HBsAg oder positiver HBV-DNA immer zusammen mit einem Hepatologen getroffen werden sollte.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Abhängig von der individuellen Gesundheitsversorgung und der persönlichen Erfahrung und Ausbildung, kann bei Patienten mit einem positiven Anti-HBc-Wert und einem negativen HBsAg/HBV-DNA-Test die Beratung durch einen Hepatologen empfohlen werden , um eine systemische Behandlung zu wählen. Für diese Patienten (basierend auf der gängigen Praxis innerhalb der Leitliniengruppe) können Acitretin, Apremilast, Fumarate, MTX, Ustekinumab und die Anti-IL 17- und Anti-IL 23-Antikörper als bevorzugte systemische Behandlungsoptionen empfohlen werden .	↑	STARKER KONSENS EVIDENZ- UND KONSENSBASIERT (SIEHE APPENDIX B)
Wir empfehlen eine regelmäßige Untersuchung auf HBsAg/HBV-DNA (z.B. alle drei Monate) während der systemischen Behandlung.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Wir empfehlen , alle Behandlungseinleitungen und Folgebesuche von Psoriasis-Patienten mit konkomittierender Hepatitis B oder C an entsprechende Register zu melden.	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT

Die verfügbaren veröffentlichten Daten reichen nicht aus, um starke Empfehlungen für oder gegen die Verwendung der vorhandenen antipsoriatischen Medikamente bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und einer konkomittierenden Hepatitis B zu geben. Tabelle 44 bietet eine Zusammenfassung der berichteten Fälle von Reaktivierungen. Die gemeldeten Fälle müssen in Korrelation zum Zulassungsdatum gesehen werden, insbesondere mit den Jahren und der Anzahl der Psoriasis-Patienten mit Hepatitis, die dem jeweiligen Medikament ausgesetzt waren. Detaillierte Informationen dazu finden Sie im Leitlinienreport.

Tabelle 44: Risiko der Reaktivierung von Hepatitis B während der Psoriasis-Behandlung

systemische Therapien		Berichtete Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung während der Psoriasis-Behandlung, die im Rahmen der systematischen Recherche identifiziert wurden
konventionelle Systemtherapien	Acitretin	Nein
	Ciclosporin	Nein
	Fumarates	Nein
	Methotrexate	Nein
kleinmolekulare Wirkstoffe	Apremilast	Nein*
Anti-TNF alpha	Etanercept	Ja (weitere Informationen siehe Methodenbericht)
	Infliximab	Ja (weitere Informationen siehe Methodenbericht)
	Adalimumab	Ja (weitere Informationen siehe Methodenbericht)
	Certolizumab	?
Anti-IL 12/23	Ustekinumab	Ja (weitere Informationen siehe Methodenbericht)
Anti-IL 17	Secukinumab	Ja (weitere Informationen siehe Methodenbericht)
	Ixekizumab	Nein*
	Brodalumab	Nein*
Anti-IL 23	Guselkumab	Nein*
	Tildrakizumab	Nein*
	Risankizumab	Nein*
*Die gemeldeten Fälle müssen im Zusammenhang mit dem Zulassungsdatum gesehen werden, insbesondere mit den Jahren und der Anzahl der Psoriasis-Patienten mit Hepatitis, die das Medikament eingenommen haben. Detaillierte Informationen finden sich im Methodenbericht.		

Für einige der Behandlungen wird in den Fachinformationen eine Hepatitis als Kontraindikation genannt, obwohl die klinische Praxis, verfügbare Fallserien oder Registerdaten auf ein Sicherheitsprofil im Einklang mit Behandlungen hinweisen können, bei denen dies nicht als

Kontraindikation erwähnt wird. Dies gilt insbesondere für Methotrexat, wobei die Studiendaten zumindest keine Zunahme der Leberfibrose anzeigen ³⁰⁷.

3.10. Tuberkulose: Wie soll vor und während einer Behandlung mit Biologika auf Tuberkulose gescreent werden?

Dieses Kapitel basiert auf den Vorversionen der alten Leitlinie^{21,86}. Es wurde zudem eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

In diesem Kapitel soll das Screening und im folgenden Kapitel das Vorgehen bei einem unklaren TB-Status und/oder Verdacht auf latente Tuberkulose dargestellt werden.

Der Ausschluss einer TB wird vor Einleitung einer Therapie mit MTX oder einem Biologikum mittels IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assays) und einem Röntgenthorax empfohlen .	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Bei Verdacht auf eine TB-Reaktivierung oder bei Risiko für eine Neuinfektion unter Biologika-Therapie wird die Wiederholung von IGRA und Röntgenthorax empfohlen. Hierzu wird eine Risikobewertung für jeden Patienten individuell empfohlen .	↑↑	

IGRA

Der Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) ist ein spezifischer Bluttest. Er wird durch eine BCG-Impfung nicht beeinträchtigt, jedoch kann die Interpretation grenzwertiger Ergebnisse in Hinblick auf die festgelegten Cut-off-Werte, sowie variabler Konversions- und Reversionsraten im Laufe der Zeit und die Reproduzierbarkeit der Tests eingeschränkt sein. Der IGRA erlaubt keine Unterscheidung zwischen einer aktiven oder latenten TB³⁰⁸. Durch eine Immunsuppression (z.B. durch die antipsoriatische Therapie) wird die Empfindlichkeit von T-Zell-Antwort basierten Tests reduziert. In diesem Fall sind nur positive Ergebnisse als zuverlässig zu werten, während negative Ergebnisse eine TB-Infektion nicht vollständig ausschließen können. Negative Ergebnisse des IGRA bei HIV-infizierten Patienten mit einer niedrigen CD-4-Zahl können eine TB-Infektion nicht ausschließen.

Screening während der biologischen Behandlung

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. 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 aufbauend auf Expertenmeinung ein erneutes Screening bei einer Therapie- bzw. Betreuungs-Unterbrechung von mehr als 12 Monaten.

3.11. Tuberkulose: Wie soll das Management bei Patienten mit Psoriasis und einem positivem Tuberkulose-Testergebnis erfolgen?

Dieses Kapitel basiert auf den Vorversionen der Leitlinie ^{21,86}. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

Interpretation positiver Befunde in IGRA

IGRA ist ein spezifischer Bluttest. Die Interpretation von IGRA-Testergebnissen (insbesondere von grenzwertigen Ergebnissen) kann aufgrund von Problemen bei den Cut-off-Werten, der Verschiebung von Konversions- und Reversionsraten über die Zeit und der unterschiedlichen Reproduzierbarkeit der Tests eingeschränkt sein. Im Falle von grenzwertigen Test -Ergebnissen kann eine Wiederholung des Tests ratsam sein ³⁰⁸

Zur Unterscheidung zwischen aktiver und latenter TB wird von den Experten der Leitliniengruppe üblicherweise die Anamnese (Expositionsrisiko), Anzeichen und Symptome (z.B. aktueller Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Thorax-Röntgen ³⁰⁹ und Urinanalyse (Pyurie) ³¹⁰⁻³¹² durchgeführt. Einzelheiten zur Differentialdiagnose von latenter versus aktiver TB finden Sie in den entsprechenden Leitlinien und Reviews ^{308,309,313}

Risiko der TBC-Reaktivierung bei unterschiedlichen Behandlungen

Konventionelle Therapien/“small molecules“

Es liegen nur wenige Daten über das Reaktivierungsrisiko mit Acitretin, Ciclosporin (CsA), Fumaraten, Methotrexat (MTX) und Apremilast vor. In den meisten veröffentlichten Leitlinien wird ein TB-Screening für diese Medikamente (mit Ausnahme von MTX und CsA) bisher nicht empfohlen ³¹⁴. Ein Screening vor der Behandlung mit MTX wird in der Fachinformation empfohlen. Die Sensitivität von IGRA kann durch konventionelle immunsuppressive Behandlungen beeinflusst werden, so dass ein anfängliches IGRA vorteilhaft sein kann, wenn ein späterer Wechsel, insbesondere von MTX zu anderen Medikamentenklassen, wahrscheinlich erscheint ³¹⁵.

Biologika

Es wurde ein höheres Risiko für eine latente TB-Reaktivierung unter Behandlung mit folgenden Wirkstoffen beobachtet (in absteigender Reihenfolge des Risikos): Infliximab, Adalimumab und Etanercept. Fälle von latenter TB-Reaktivierung unter Ustekinumab wurden in einer Langzeitstudie (bis zu 5 Jahre) berichtet ²²⁸. Das Risiko einer Reaktivierung einer latenten TB scheint bei der Behandlung mit anti-IL 17- und anti-IL 23 gerichteten Antikörpern am geringsten zu sein ^{117,316}.

In einem systematischen Review von Snast et al. wurden 78 Patienten analysiert, die während einer biologischen Behandlung eine aktive TB entwickelten. Achtzig Prozent aller Fälle wurden mit Adalimumab oder Infliximab behandelt, 12% wurden mit Etanercept behandelt. Unter den anti-Interleukin-17-Wirkstoffen (Ixekizumab, Secukinumab und Brodalumab) wurde kein Fall von einer aktiven Tuberkulose berichtet; allerdings waren die gesamten Patientenexpositionsjahre für diese, zum Zeitpunkt der Analyse viel kürzer als für die TNF-alpha-Antagonisten. Die in diesem Review eingeschlossenen Patienten waren zunächst alle auf TB untersucht worden. In der Mehrzahl der Fälle hatten die Patienten keine Risikofaktoren für latente TB oder aktive TB und präsentierten sich meist mit extra-pulmonalen Symptomen innerhalb der ersten sechs Monate der Biologika-Therapie ³¹⁷.

Tabelle 45 gibt einen Überblick über die Screening-Praxis auf der Grundlage des Reaktivierungsrisikos bei antipsoriatischen Behandlungen. Die Risikobewertung kann aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume, in denen die Fälle auftraten, verzerrt sein. Zum Zeitpunkt der Einführung von TNF-alpha-Antagonisten wurde das TBC-Screening nicht immer durchgeführt, was dazu führte, dass weniger Tests durchgeführt wurden und mehr Patienten mit einer latenten TB den entsprechenden Medikamenten ausgesetzt waren. Zusätzlich zu den berichteten Fällen von TB-Reaktivierung sprechen pathophysiologische Überlegungen zur Immunantwort auf TB für die Gruppe der Anti-IL-17 und Anti-IL-23 als Behandlungsoptionen. Es wurde berichtet, dass IL-12 bei der TB-Immunantwort eine Rolle spielt.

Tabelle 45: Übersicht der TBC-Screening Hinweise in den Fachinformationen und Darstellung der berichteten Fälle von Reaktivierung unter Therapie.

Systemische Therapien		Test in Fachinformation gefordert?	Kommentare
Konventionelle systemische Therapien	Acitretin	Nein	Es wurden keine Fälle einer Reaktivierung berichtet ³¹⁸ .
	Ciclosporin	Nein	Fälle einer Reaktivierung wurden bei Patienten, die Ciclosporin wegen einer Organtransplantation einnahmen, berichtet ³¹⁸ .
	Fumarate	Nein	Es wurden keine Fälle einer Reaktivierung berichtet ^{319,320} .
	Methotrexat	✓	Fälle einer Reaktivierung wurden berichtet ³²¹ .
Small molecules	Apremilast	Nein	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde nicht berichtet ³²² .
Anti-TNF alpha	Etanercept	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet ^{323,324} .

	Infliximab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet ^{323,324} .
	Adalimumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet ^{323,324} .
	Certolizumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet ^{318,323} .
Anti-IL 12/23	Ustekinumab	✓	Risiko einer Reaktivierung unklar (Fälle wurden berichtet) ^{318,325} .
Anti-IL 17	Secukinumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet ³²⁵ .
	Ixekizumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet ³²⁵ .
	Brodalumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet ³²⁵ .
Anti-IL 23	Guselkumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet ³²⁶ .
	Tildrakizumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet ⁵⁵ .
	Risankizumab	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet ³²⁷ .
Die berichteten Fälle müssen in Korrelation gesehen werden zum Zulassungsdatum des Medikaments (geltende Screening Regeln zu dieser Zeit zum sicheren Ausschluss einer TB?), insbesondere in Hinblick auf die Jahre und Anzahl der gegenüber dem Medikament exponierten Patienten.			

Es wird empfohlen , die Entscheidung über die Einleitung immunsuppressiver Therapien bei Patienten mit Anzeichen einer latenten Tuberkulose und die Notwendigkeit einer prophylaktischen Anti-TB-Behandlung mit einem Spezialisten für Infektionskrankheiten zu besprechen (Einzelfallbetrachtung).	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Bei Fällen einer latenten Tuberkulose kann als übliche Vorgehensweise die Einleitung einer prophylaktischen Therapie mit Isoniazid 300 mg für 9 Monate oder Rifampicin 600 mg für 4 Monate empfohlen werden , wobei die Einleitung der antibiotischen Therapie einen Monat vor Beginn der immunsuppressiven Therapie erfolgt.	↑	
TNF-Alpha-Antagonisten, als Behandlung für Patienten mit latenter TB, werden nicht empfohlen , es sei denn, es gibt keine anderen geeigneten Behandlungsmöglichkeiten.	↓↓	
Es wird empfohlen , bzgl. der Symptome und Zeichen einer Tuberkulose-Reaktivierung während der Therapie wachsam zu bleiben.	↑↑	

Für Patienten mit latenter TB, die einer systemischen Therapie bedürfen, **kann** die Auswahl einer der folgenden Optionen **empfohlen werden**: Acitretin oder Apremilast oder Fumarsäure-Ester/Dimethylfumarate oder eine Behandlung mit Medikamenten aus der Anti-IL 17- oder Anti-IL 23-Gruppe.



3.12. Kinderwunsch/Schwangerschaft: Wie sollten Psoriasis-Patient*Innen mit aktuellem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie ^{21,86}. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

Empfehlungen:

Eine Psoriasis betrifft vielfach auch Männer und Frauen, die eine Empfängnis planen bzw. Frauen, die bereits schwanger sind. Daher ist das Verständnis der Risiken einer Therapie während Empfängnis und Schwangerschaft von entscheidender Bedeutung. Es gibt keine Hinweise, dass die Psoriasis per se einen relevanten Einfluss auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit hat. Obwohl der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Aktivität der Psoriasis individuell nicht vorhersehbar ist, gibt es einige Hinweise darauf, dass sich die Psoriasis in der Regel bessert, so berichten etwa 55% der Patientinnen von einer Verbesserung während der Schwangerschaft, 25% berichten von keiner Veränderung und bei 25% verschlechtert sich die Psoriasis ^{328,329}. Eine Verschlechterung der Psoriasis ist demgegenüber in der Zeit nach der Geburt wahrscheinlicher: etwa 65 % verschlechtern sich, 25 % zeigen keine Veränderung und 10 % verbessern sich.

Für die Entscheidung bzgl. einer optimalen Behandlung von Psoriasis-Patienten, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, ist der mütterliche und der fetale Gesundheitszustand von entscheidender Bedeutung. Obwohl die Daten begrenzt und nicht immer in allen Studien konsistent sind ³³⁰, kann sich eine unbehandelte schwere Psoriasis bei der Mutter nachteilig auf das Wohlbefinden des Fötus und den Schwangerschaftsverlauf auswirken, z.B. kann sie nachweislich mit Frühgeburten und Babys mit geringem Geburtsgewicht in Verbindung gebracht werden ^{331,332}. Das Risiko einer unbehandelten Psoriasis der Mutter in der Schwangerschaft muss daher gegen eine mögliche Schädigung des Fötus durch Medikamente abgewogen werden. Andere Faktoren, die sich auch auf den Schwangerschaftsausgang auswirken können, sind Alkoholkonsum, Rauchen und Komorbiditäten wie Adipositas und Depression (die abhängig von der Schwere der Erkrankung häufiger auftreten) ³³³. Trotz der rasch zunehmenden Anzahl der zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung stehenden Medikamente, ist das Wissen über deren Sicherheit in der Schwangerschaft nach wie vor begrenzt.

Nichtbiologische systemische Medikamente

Acitretin

Acitretin ist teratogen und kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, stillen oder eine Verhütung über drei Jahre nach der Therapie nicht sicher stellen können ³³⁴.

Apremilast

Über den Einsatz von Apremilast während der Schwangerschaft liegen nur wenige Daten vor. Vorliegende Studien an Tieren zeigten keine Zunahme von Missbildungen unter Apremilast, aber einen dosisabhängigen Verlust des Fötus und ein verringertes Geburtsgewicht. Apremilast ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert ³³⁵. Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Verhütung einer Schwangerschaft eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden und diese bis mindestens vier Wochen nach der Apremilast-Behandlung fortsetzen ³³⁵.

Apremilast wurde in der Milch von laktierenden Mäusen in Konzentrationen nachgewiesen, die etwa 1,5-mal so hoch waren wie in Blutplasma-Proben ^{336,337}. Es ist nicht bekannt, ob Apremilast oder seine Metaboliten in der menschlichen Muttermilch ausgeschieden werden, daher sollte Apremilast während der Stillzeit nicht verwendet werden ^{335,337}. Es liegen keine Daten über den Einfluss von Apremilast auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor ³³⁵.

Ciclosporin

Ciclosporin wurde in bisherigen Versionen der Leitlinie als Therapieoption für Patienten mit Psoriasis und Kinderwunsch bzw. während der Schwangerschaft empfohlen. In Anbetracht von therapeutischen Alternativen mit einem besseren Sicherheitsprofil und einer Anwendbarkeit während der Stillzeit wird Ciclosporin (kontraindiziert während der Stillzeit) nicht mehr als präferierte Therapieoption in dieser Behandlungssituation gesehen.

Ciclosporin passiert die Plazenta, aber es gibt keinen Hinweis auf eine Teratogenität ³³⁸. Erfahrungen mit Empfängerinnen von soliden Organtransplantaten zeigen, dass Ciclosporin die Wahrscheinlichkeit schwangerschaftsspezifischer Komplikationen wie eine Präeklampsie und ein niedriges Geburtsgewicht erhöht. Bei schwangeren Frauen mit einer Plaque-Psoriasis, die Ciclosporin erhalten, sollten die Vor- und Nachteile einer fortgesetzten Einnahme von Ciclosporin in Betracht gezogen werden. Ciclosporin sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus ³³⁸. Auch der Ethanol-Gehalt der Sandimmun Neoral-Formulierungen sollte bei schwangeren Frauen berücksichtigt werden.

Falls erforderlich, kann die Behandlung mit Ciclosporin unter engmaschigen Verlaufskontrollen, vorzugsweise zusammen mit einem/einer Geburtsmediziner-In/Gynäkologin, während der Schwangerschaft fortgesetzt werden ^{26,338}. Ciclosporin wird in die Muttermilch übertragen, daher ist die Einnahme von Ciclosporin während des Stillens kontraindiziert. Es gibt nur wenige Daten über die Wirkung von Ciclosporin auf die menschliche Fruchtbarkeit.

Fumarate

Fumarate sind kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden ³³⁹. Fumarate sollten nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, stillen oder eine Empfängnis anstreben. Es gibt keine publizierten Berichte über Patientinnen, die während der Einnahme von Dimethylfumarat schwanger wurden ³⁴⁰. Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Dimethylfumarat auf die weibliche Fruchtbarkeit vor ³³⁹. Bei Patienten mit Durchfall während der Behandlung mit Fumaraten kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduziert werden. Die zusätzliche Anwendung von Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung wird daher empfohlen ³³⁹.

Es ist nicht bekannt, ob Fumarate oder ihre Metaboliten mit der Muttermilch ausgeschieden werden, daher ist die Verwendung von Fumaraten während des Stillens kontraindiziert ³³⁹.

Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, von dem bekannt ist, dass er beim Menschen teratogen wirkt. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung wurden bei Neugeborenen nach der Einnahme von Methotrexat mütterlicherseits während der Schwangerschaft statistisch signifikant höhere Anteile von Mikrozephalie, Kraniosynostose, Fallot-Tetralogie, Pulmonalklappenatresie, Gliedmaßenreduktionsdefekten und Syndaktylie gefunden ³⁴¹. Spontanaborte wurden häufiger bei schwangeren Frauen beobachtet, die Methotrexat erhielten (weniger als 30 mg/Woche), als bei Frauen mit vergleichbaren Erkrankungen, die mit anderen Medikamenten behandelt wurden (42,5% gegenüber 22,5%) ³⁴².

Daher sollten Frauen gegebenenfalls über Schwangerschaft und Stillen beraten und während der Einnahme von Methotrexat nicht schwanger werden ³⁴². Neuere EMA-Leitlinien empfehlen, Methotrexat vor der angestrebten Empfängnis für sechs Monate abzusetzen, was eine Änderung gegenüber den früheren Empfehlungen von drei Monaten darstellt ³⁴³. Für diese Empfehlungsänderung wurden jedoch keine neuen Daten in Hinblick auf die Standarddosis von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen (5-30 mg/Woche) vorgelegt.

Die Praxis der Leitliniengruppe weicht davon zugunsten einer kürzeren Absetzdauer (3 Monate) ab. Es wird empfohlen, dass sexuell aktive Frauen vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen und während der gesamten Dauer der Methotrexat-Behandlung zwei Methoden der Empfängnisverhütung anwenden. Im Falle einer

Schwangerschaft während der Methotrexat-Therapie ist eine sofortige Überweisung an einen/eine Geburtsmediziner-In/Gynäkologin-en erforderlich ³⁴⁴. Methotrexat beeinflusst die Oogenese und kann möglicherweise die Fruchtbarkeit verringern, insbesondere in hohen Dosen. Bei den meisten Patientinnen ist dies nach dem Absetzen von Methotrexat reversibel ³⁴². Methotrexat wird in die Muttermilch ausgeschieden und sollte daher während des Stillens nicht verwendet werden.

Empfehlungen (nicht-biologische systemische Medikamente):

Zusätzlich zu den darauf folgenden Leitlinienempfehlungen wird dem Behandler geraten bei der Beratung zur Anwendung systemischer Therapien bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, auch die jeweilige Fachinformation zu beachten.

Methotrexat und Acitretin sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz wird nicht empfohlen .	↓↓	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Fumarate und Apremilast sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz kann nicht empfohlen werden .	↓	
Wir empfehlen eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung eines/einer Geburtsmediziner-In/Gynäkologin-en mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	
Wir empfehlen die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf in einem entsprechendem Register.	↑↑	

Biologika

Daten aus Studien, die über Schwangerschaftsergebnisse bei Frauen berichten, die während der Empfängnis und/oder Schwangerschaft biologischen Therapien ausgesetzt waren, wurden kürzlich im Rahmen der Leitlinien der British Association of Dermatologists für den Einsatz von Biologika bei Psoriasis ³⁴⁵ umfassend zusammengefasst. Alle derzeit für Psoriasis zugelassenen biologischen Wirkstoffe mit Ausnahme von Certolizumab-Pegol enthalten eine humane IgG1 Fc-Region und werden aktiv über neonatale Fc-Rezeptoren durch die Plazenta transportiert ^{346,347}. Man geht davon aus, dass der aktive Plazentatransfer während des ersten Trimesters, wenn die Organogenese stattfindet, sehr gering ist. Daher ist das theoretische Risiko einer Teratogenität von Biologika in dieser Zeit gering. Der aktive Transfer kann jedoch bereits nach etwa 13 Schwangerschaftswochen stattfinden und nimmt nach 20 Schwangerschaftswochen deutlich zu. Es wird angenommen, dass diese zunehmende Exposition gegenüber Biologika während des zweiten und dritten Trimesters die Entwicklung des Fötus negativ beeinflusst, was zu einem

potenziellen Risiko einer neonatalen Immunsuppression und zu einem höheren Risiko neonataler Infektionen führen könnte ³⁴⁸. Biologische Therapeutika verschwinden typischerweise innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aus dem Serum eines Säuglings.

Im Gegensatz dazu ist Certolizumab-Pegol das einzige PEGylierte humanisierte Antigen-bindende Fragment eines TNF-alpha-Antagonisten, dem eine Fc-Domäne fehlt ³⁴⁹. Daher bindet Certolizumab-Pegol nicht an den humanen neonatalen Fc-Rezeptor und es wird nicht aktiv über die Plazenta übertragen. Dies wurde durch eine Analyse von 31 Schwangerschaften, die Infliximab, Adalimumab und Certolizumab-Pegol (bei entzündlichen Darmerkrankungen) ausgesetzt waren, bestätigt. Dabei lagen der Mittelwert der Konzentrationen von Infliximab, Adalimumab und Certolizumab-Pegol im Nabelschnurblut von Säuglingen im Vergleich zu dem der Mutter bei 160%, 153% bzw. 3,9% ³⁵⁰ bzw. Infliximab und Adalimumab konnten bei den Säuglingen bis zu sechs Monate lang nachgewiesen werden. Prospektive pharmakokinetische Untersuchungen nach der Markteinführung haben bestätigt, dass kein/minimaler Transfer von Certolizumab-Pegol über die Plazenta (CRIB-Studie, n=16 ³⁵¹) und in die Muttermilch (CRADLE-Studie, n=19 ³⁵²) stattfindet.

Populationsbasierte Kohortenstudien, die über Schwangerschaftsendpunkte bei Frauen berichten, die während der Empfängnis und/oder Schwangerschaft Biologika ausgesetzt waren, beschränken sich nur auf die Exposition mit TNF-alpha-Antagonisten ³⁵³⁻³⁶⁵ (siehe entsprechende Tabelle im Methods & Evidence Report der EuroGuideDerm-Fassung der Leitlinie). Es wurden keine Evidenz bzgl. des Einsatzes von Biologika gegen IL-12/IL-23p40, IL-17 oder IL-23p19 gefunden. Insgesamt ergaben die verfügbaren Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine medikamentenspezifische Schädigung des Fötus nach Exposition mit TNF-alpha-Antagonisten im Hinblick auf angeborene Fehlbildungen, Lebendgeburten, Frühgeburten oder neonatale Infektionen ³⁵³⁻³⁶⁵. Eine Studie (bei entzündlichen Darmerkrankungen) befasste sich mit mütterlichen Infektionen, welche auf ein potenziell erhöhtes Risiko für die Mutter nach Exposition mit TNF-alpha-Antagonisten hinweist ³⁵⁷.

Die Datenlage ist insgesamt begrenzt, da die meisten Studien kleine Kohorten einschlossen, die möglicherweise nicht ausreichend waren, kleine, aber relevante Risiken im Zusammenhang mit den Behandlungen zu detektieren. Die meisten Daten beziehen sich zudem auf Frauen mit anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Arthritis und nicht speziell auf Psoriasis. Einige der Ergebnisse waren schlecht definiert und heterogen, was es erschwerte, festzustellen, ob ein Muster spezifischer Geburtsfehler auftrat oder nicht. Es gibt zudem auch nur unzureichende Daten über Langzeitergebnisse bei Kindern, die von Frauen geboren wurden, die Biologika erhielten.

Empfehlungen (Biologika):

Zusätzlich zu den darauf folgenden Leitlinienempfehlungen wird dem Behandler geraten bei der Beratung zur Anwendung systemischer Therapien bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, auch die jeweilige Fachinformation zu beachten.

Alle derzeit für Psoriasis zugelassenen biologischen Arzneimittel (mit Ausnahme von Certolizumab-Pegol) werden während des zweiten und dritten Trimesters aktiv auf den Fötus übertragen: Die Auswirkungen dieser Übertragung auf die Entwicklung des Neugeborenen und das Infektionsrisiko (für Mutter und Kind) sind noch nicht ausreichend untersucht worden.

Es kann empfohlen werden , eine Biologika Therapie im zweiten und dritten Trimester zu unterbrechen (mit Ausnahme von Certolizumab-Pegol), um die Exposition des Fötus zu minimieren und damit das potenzielle Infektionsrisiko für das Neugeborene begrenzt wird.	↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder für die eine Therapie im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft erforderlich wird, kann Certolizumab-Pegol als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden (wenn die Behandlung mit einem Biologikum als essentiell erachtet wird).	↑	
Die Verwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Säuglingen (bis zum Alter von 6 Monaten), deren Mütter über die 16. Schwangerschaftswoche hinaus eine biologische Therapie erhalten haben, nicht empfohlen werden , es sei denn, der Nutzen der Impfung überwiegt eindeutig das theoretische Risiko der Verabreichung.	↓	
Wir empfehlen eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung eines/einer GeburtshelferIn/Gynäkologin-en mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	
Wir empfehlen die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf in einem entsprechenden Register.	↑↑	

Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Beendigung der Biologika

Es gibt keinen Konsens darüber, wie lange die Empfängnisverhütung nach der Beendigung einer Behandlung mit einem Biologikum fortgesetzt werden muss. Tabelle 46 gibt einen Überblick über die empfohlene minimale Zeitspanne zwischen der Beendigung einer Biologika Therapie

und der Empfängnis, wie sie in den entsprechenden Fachinformationen angegeben ist. Bei Behandlungen mit einem Biologikum mit gutem Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft ist die Fortsetzung der Empfängnisverhütung unmittelbar nach Abbruch der Behandlung möglicherweise nicht so relevant, wie bei Therapeutika mit einem unbekannten oder weniger günstigen Sicherheitsprofil. Bemerkenswert ist, dass der aktive Plazentatransfer von Biologika um die 13. Schwangerschaftswoche beginnt und nach 20 Schwangerschaftswochen signifikant zunimmt. Die spezifischen Halbwertszeiten der jeweiligen Medikamente wirken sich zu diesen Zeitpunkten auf den verbleibenden Medikamentenspiegel aus.

Tabelle 46: Übersicht über die Mindestzeit zwischen Behandlungsende und Empfängnis, wie von der jeweiligen Fachinformation angegeben

Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Apremilast*
6 Monate ¹³³	5 Monate ³²	3 Wochen ³⁸²	15 Wochen ⁸⁸	20 Wochen ⁸⁰	Keine Angabe in der Fachinformation. 28 Tage vom Hersteller Celgene als Information erhalten

Ixekizumab	Certolizumab	Brodalumab	Tildrakizumab	Guselkumab	Risankizumab
10 Wochen	5 Monate *	12 Wochen	17 Wochen	12 Wochen	21 Wochen

* Hinweis: Certolizumab ist das empfohlene Biologikum für Frauen die eine Empfängnis planen oder schwanger sind und die einer systemische Therapie bedürfen (siehe entsprechendes Kapitel).

Anwendung beim Mann

Für Männer, die die Zeugung eines Kindes planen, sind die Auswirkungen systemischer Medikamente sowohl auf die Fruchtbarkeit als auch auf die Entwicklung des Fötus wichtige Überlegungen. Es gibt jedoch nur sehr wenige Daten über die Auswirkungen der Exposition des Vaters gegenüber systemischen Medikamenten, insbesondere im Hinblick auf deren Teratogenität und langfristigen Folgeerscheinungen.

Acitretin

Acitretin hat keine bekannte Wirkung auf die männliche Fruchtbarkeit ³⁶⁶. Es wurden Spuren von Acitretin im männlichen Sperma berichtet, jedoch gibt es keinen Beweis für eine Teratogenität bei der Empfängnis, da die Hauptrisikoperiode 4-6 Wochen später liegt ³⁶⁷. Obwohl eine anhaltende Exposition durch direkten Kontakt mit dem Sperma während des ungeschützten Geschlechtsverkehrs nach der Empfängnis nur ein geringes Risiko darstellt, sollte eine Barriere-Methode zur Reduktion einer Spermaexposition der Frau nach der Empfängnis in Erwägung gezogen werden ³³⁶.

Apremilast

Es gibt keine verfügbaren Daten zu den Auswirkungen einer Exposition des Vaters gegenüber Apremilast auf die männliche Fruchtbarkeit oder auf den Schwangerschaftsverlauf. In Tierversuchen an Mäusen (mit dreifach erhöhten Expositionsniveaus gegenüber der klinischen Exposition ²¹) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen Mäusen beobachtet.

Ciclosporin

Es gibt keine Belege dafür, dass die Einnahme von Ciclosporin väterlicherseits die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt, aber es gibt nur wenige Studien zu diesem Thema ^{336,368,369}. Jüngste systematische Übersichtsarbeiten von Daten aus Kohortenstudien zeigten keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang ^{336,368}. Dazu gehören Daten aus einer dänischen Registerstudie mit 247 Kindern, die unter der Einnahme von Ciclosporin gezeugt wurden, die keinen Zusammenhang zwischen der väterlichen Exposition gegenüber Ciclosporin und einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen fand ³⁷⁰.

Fumarate

Ein kürzlich abgehaltenes europäisches Konsensus-Treffen kam zu dem Schluss, dass Empfängnisverhütung für Männer, die Fumarate erhalten, nicht erforderlich ist, obwohl es dazu nur wenig Daten gibt ³³⁹.

Methotrexat

Fruchtbarkeit

Eine kürzlich durchgeführte systematische Übersicht identifizierte 48 Methotrexat-Expositionen bei Männern ³⁶⁸, von denen es zwei isolierte Fallberichte über Oligospermie gab (einer reversibel und einer irreversibel) ^{371,372}. Weitere fünf Publikationen, die die verbleibenden 46 Expositionen umfassten, kamen zu dem Schluss, dass Methotrexat keinen Einfluss auf die männliche Fruchtbarkeit hat ³⁶⁸. Eine Fallserie von 26 Männern, die Methotrexat erhielten und deren Sperma unter Verwendung von radioaktivem Phosphor für die Hodenhistologie und die spermatogene Funktion untersucht wurde, zeigte keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität ³⁷³. Eine andere Studie verglich die Spermaparameter von zehn Männern, die wegen einer schweren Psoriasis mit Methotrexat behandelt wurden, mit denen von zehn Männern, die topische Glukokortikosteroide erhielten, und es stellte sich heraus, dass bei denjenigen, die Methotrexat einnahmen, die Wahrscheinlichkeit, normalwertige Spermaparameter zu haben, signifikant höher war ³⁷⁴.

Ergebnisse der Schwangerschaft

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Methotrexat-Einnahme väterlicherseits eine Teratogenität oder nachteilige Schwangerschaftsausgänge verursacht. Eine kürzlich erschienene systematische Übersicht, mit 1511 Methotrexat-Expositionen bei Vätern in der Phase der Konzeption, kam zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen diesen Methotrexat-Expositionen und nachteiligen Schwangerschaftsergebnissen oder angeborenen Missbildungen gibt ³⁶⁸. Die größten Kohortenstudien, die nationale Registerdaten ^{370,375,376} und längerfristige Ergebnisse ³⁷⁷ umfassten, zeigten kein erhöhtes Risiko einer Methotrexat-Exposition väterlicherseits für den Schwangerschaftsausgang.

Obwohl die oben genannten Daten die Notwendigkeit einer Auswaschungsphase für Methotrexat nicht belegen, sind weitere Daten erforderlich, bevor dies so empfohlen werden könnte. Neuere EMA-Leitlinien empfehlen, Methotrexat vor dem Versuch des Zeugens eines Kindes für sechs Monate abzusetzen, was eine Änderung gegenüber den früheren Empfehlungen von drei Monaten darstellt ³⁴³. Für diese Empfehlungsänderung wurden jedoch keine neuen Daten in Hinblick auf die Standarddosis von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen (5-30 mg/Woche) vorgelegt. Die Praxis der Leitliniengruppe weicht davon zugunsten einer kürzeren Absetzdauer (3 Monate) ab.

Biologika

Obwohl nur begrenzt Daten verfügbar sind, fanden Kohortenstudien von TNF-alpha-Antagonisten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit unter deren Anwendung ^{336,369}. In einer systematischen Übersicht wurde hervorgehoben, dass sich die Spermienmotilität und -vitalität unter der Therapie mit TNF-Antagonisten sogar verbessern könnte, möglicherweise aufgrund einer Abnahme der Krankheitsaktivität ³⁷⁸. Kohortenstudien (insgesamt 60 Expositionen mit in 28 Fällen dokumentierten Outcome-Ereignissen) mit einer Reihe von TNF-Antagonisten (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab) zeigten ebenfalls keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen beeinträchtigtem Schwangerschaftsausgang und der Anwendung der TNF-Antagonisten-Therapie bei Vätern zum Zeitpunkt der Empfängnis ^{336,368,378}.

Es gibt keine Studien, in denen die potenziellen Auswirkungen der Exposition gegenüber anderen biologischen Wirkstoffen wie IL-12/IL-23p40-Inhibitoren, IL-17-Inhibitoren oder IL-23p19-Inhibitoren auf die männliche Fertilität oder den Schwangerschaftsausgang untersucht wurden.

Wir empfehlen , dass Männer Methotrexat drei Monate vor dem Versuch der Empfängnis absetzen. *	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
<small>*EMA empfiehlt sechs Monate als Vorsichtsmaßnahme, die Praxis der Leitliniengruppe weicht davon ab.</small>		
Als Vorsichtsmaßnahme kann empfohlen werden , dass Männer, die Acitretin einnehmen, nach der Empfängnis Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung verwenden, um die Exposition durch einen direkten Kontakt mit dem Sperma während der Schwangerschaft zu begrenzen.	↑	
Wir empfehlen die Erhebung von Daten über die Exposition von Vätern gegenüber Arzneimitteln während der Empfängnis und über den Schwangerschaftsausgang (soweit verfügbar) in nationalen Sicherheitsregistern.	↑↑	

3.13. Impfungen: Wie sollten Impfungen bei Psoriasis-Patienten unter systemischer Behandlung gehandhabt werden?

Im November 2019 wurde ein narrativer Literatur-Review durchgeführt.

Ergebnisse/Empfehlungen:

Bei Psoriasis-Patienten kann die Impfung mit Tot- und Lebendimpfstoffen jederzeit durchgeführt werden, es sei denn, es wird eine systemische Behandlung durchgeführt, die eine andere Strategie erforderlich macht. Psoriasis allein sollte nicht als Grund dafür angesehen werden, von den Standardimpfempfehlungen abzuweichen.

Vor Beginn einer systemischen Behandlung sollte der Impfstatus überprüft und wenn möglich vervollständigt werden. Besonders empfehlenswert sind eine jährliche Gripeschutzimpfung und die Impfung gegen Pneumokokken (für Personen über 60 Jahre und älter). Die nationalen Empfehlungen für Impfungen sollten befolgt werden ³⁷⁹.

Totimpfstoffe können unter allen verfügbaren systemischen Therapien verabreicht werden, allerdings kann die Impfreaktionen nachfolgend vermindert sein. Daher wird empfohlen, Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen zwei Wochen vor Beginn der systemischen Therapie und Impfungen mit attenuierten Varizella-Lebendimpfstoff 2-4 Wochen vor Beginn der systemischen Therapie durchzuführen. Bei Patienten, die bereits eine systemische/immunsuppressive Therapie erhalten, sollten inaktivierte Impfstoffe ohne Behandlungsunterbrechung verabreicht werden ³⁸⁰.

Lebendimpfstoffe (einschließlich Masern-Mumps-Röteln, Varizellen) können bei Patienten, die Acitretin, Apremilast und Fumarate erhalten, eingesetzt werden. Lebendimpfstoffe sind bei Psoriasis-Patienten kontraindiziert, die mit Ciclosporin, MTX, TNF-alpha - Antagonisten sowie den Interleukin-17A-Antikörpern Ixekizumab und Secukinumab und dem Interleukin-17RA-Antikörper Brodalumab behandelt werden (bzgl. Interleukin 23-Antikörper siehe unten).

Generell sollten vor der Verabreichung eines Lebendimpfstoffs nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie die Halbwertszeit des Medikaments (konkret die Zeit von fünf Halbwertszeiten) und der Wirkmechanismus berücksichtigt werden. Für die folgenden Medikamente gibt die jeweilige Fachinformation Empfehlungen hinsichtlich des Zeitpunkts, zu dem sie verabreicht werden können:

Guselkumab: Zwischen letzter Gabe und der Impfung mindestens 12 Wochen Abstand, nach der Impfung mindestens 2 Wochen Abstand. ³⁸¹

Risankizumab: Zwischen letzter Gabe und der Impfung mindestens 21 Wochen Abstand, nach der Impfung mindestens 4 Wochen Abstand. ⁷³

Ustekinumab: Zwischen letzter Gabe und der Impfung mindestens 15 Wochen Abstand, nach der Impfung mindestens 3 Wochen Abstand. ³⁸²

Tildrakizumab: Zwischen letzter Gabe und der Impfung mindestens 17 Wochen Abstand, nach der Impfung mindestens 4 Wochen Abstand. ⁸¹

Zu Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Säuglingen (bis zu sechs Monaten), deren Mütter über die 16. Schwangerschaftswoche hinaus eine biologische Therapie erhielten, siehe Kapitel Schwangerschaft.

3.14. Immunogenität: Entwicklung von Antikörpern gegen die zielgerichteten Therapien bei Psoriasis

Im Laufe der Entwicklung der Leitlinie wurde ein Mangel an ausreichend vergleichbaren Daten über die Bildung von anti-drug-Antikörpern gegen gezielte Therapien bei Psoriasis festgestellt. Im Rahmen der vorliegenden Fassung der Leitlinie war eine vollständige systematische Suche nach den verfügbaren Erkenntnissen nicht realisierbar, und es konnte kein Konsens über zu empfehlende Maßnahme erzielt werden. Die Autorengruppe erkennt an, dass es Hinweise auf einen positiven Effekt der Kombination von Methotrexat mit Adalimumab bei Psoriasis-Patienten und MTX mit Infliximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn zur Verringerung der Bildung von ADA gibt.

Die Leitliniengruppe ermutigt Wissenschaftler, weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der „anti drug antibodies“ durchzuführen und Daten zu generieren, die einen Vergleich zwischen verschiedenen Medikamenten ermöglichen und die zu klinisch relevanten Empfehlungen führen können.

Die Autoren ermutigen zu weiteren „Opinion Papers“, narrativen oder vorzugsweise systematischen Übersichtsarbeiten, um die Diskussion über Immunogenität weiter voranzutreiben. ³⁸³⁻³⁸⁶

3.15. Covid-19: Leitlinien für die systemische Therapie der Psoriasis während der Covid-19-Pandemie

Ende April 2020 wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur durchgeführt. Die aktuellste Version dieses Kapitels ist neben dem Haupt-Leitliniendokument auf der EDF-Website zu finden.