

Etablierung des Schwerpunktes Psoriasis an der Universitäts-hautklinik Rostock und eine praxisbezogene Übersicht über die Biologikatherapie der Psoriasis

Establishment of the Psoriasis Center at the Rostock University Dermatological Clinic and a Practical Overview of the Biological Treatment of Psoriasis

Autoren

P. Grünwald, S. Krebs, P. Troitzsch, J. Roewer, S. Emmert, A. Thiem

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1147-4666> |

Akt Dermatol 2020; 46: 362–369

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Pavel Grünwald, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock, Stempelstraße 13, 18057 Rostock
pavel.gruenwald@med.uni-rostock.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnostik und Behandlung der Psoriasis stellt einen Schwerpunkt an der Universitätshautklinik Rostock dar. Aufgrund des breiten Spektrums verfügbarer Biologikatherapien für die Behandlung der Psoriasis werden in diesem

Artikel praxisbezogene Ratschläge für diese Therapieform gegeben. Dabei wird aufgezeigt, wie das optimale Biologikum für einen individuellen Patienten unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen, krankheitsspezifischer Aspekte und unerwünschter Wirkungen ausgewählt werden kann. Außerdem wird ein mögliches Vorgehen bei Unterbrechung, Wiederaufnahme oder Umstellung von Biologika erwähnt.

ABSTRACT

The diagnosis and treatment of psoriasis is one of the main topics of the Department of Dermatology at University Medical Center Rostock. Due to the wide spectrum of available biological therapies for psoriasis, this article provides practical guidelines for this form of treatment. Recommendations how to find the optimal agent for an individual patient are given, considering possible contraindications, disease-specific factors and side effects. Furthermore, hints for interruption, resumption and switch of biological therapies are mentioned.

Etablierung der Psoriasis-Spezialsprechstunde in Rostock

Mit der Übernahme der Klinikdirektion durch Herrn Professor Emmert im Jahr 2015 ging eine teilweise Umstrukturierung und Neuausrichtung der Rostocker Hautklinik einher. So wurde unter der oberärztlichen Leitung von Frau Dr. Birka Brauns das klinische Teilgebiet der entzündlichen Dermatosen ausgebaut und Spezialsprechstunden für Psoriasis und Neurodermitis sowie die allgemeine Kinderdermatologie etabliert. Die zunächst nur an einem festen Wochentag stattfindenden Sprechstunden mussten aufgrund des zunehmenden Bedarfs und dank der hohen Akzeptanz seitens der Patienten und der Zuweiser im Verlauf auf 2 Tage in der Woche verteilt werden.

Die konventionellen und modernen Systemtherapien stellten seither den therapeutischen Schwerpunkt des neben Frau Dr. Brauns aus 4 Assistenzärztinnen und -ärzten bestehenden „Psoriasis-Teams“ dar. Im Januar 2015 wurden mit Cosentyx® (Secukinumab) und Otezla® (Apremilast) neue Wirkstoffe in der Europäischen Union zugelassen, die auch unmittelbar in unserer Psoriasisprechstunde eingesetzt wurden, sodass wir von Anfang an umfangreiche Erfahrungen (auch im Rahmen einer multinationalen Anwendungsbeobachtungsstudie) mit neuesten Präparaten sammeln.

Dies war und ist jedoch nicht ohne die breite Unterstützung der niedergelassenen ärztlichen Kollegen möglich. Mecklenburg-Vorpommern ist zusammen mit Brandenburg seit Jahren an der Spitze der Verordnungsstatistik von Biologika unter den niedergelassenen Dermatologen [1]. Diese positive Entwick-



► **Abb. 1** Das Psoriasis-Team der Rostocker Universitätshautklinik 2020, v. l. n. r.: Dr. Susanne Krebs, Dr. Paulina Troitzsch, Gesine Bandow (Krankenschwester), Dr. Alexander Thiem, Joachim Roewer, Pavel Grünwald.

lung aufrechtzuerhalten und neue, auch interdisziplinäre Therapiewege zu ergründen hat sich das Rostocker Psoriasis-Team unter der neuen Leitung von Oberarzt Dr. Alexander Thiem auf die Fahne geschrieben (► **Abb. 1**).

Praxisbezogene Übersicht über die Biologikatherapie der Psoriasis: Einleitung

Zu Beginn des Jahres 2020 sind in Deutschland 17 Wirkstoffe zur Systemtherapie der Psoriasis vulgaris zugelassen, 13 davon als First-Line-Therapie. Auch für die Psoriasis-Arthritis sind 13 Wirkstoffe zugelassen, von denen allerdings nur 2 eine Erstlinienzulassung haben (► **Tab. 1**). Ferner stellen Kombinationen von (zumeist 2) systemischen Medikamenten keine Seltenheit in der Psoriasisstherapie dar.

Diese hohe Vielfalt der mittlerweile zur Verfügung stehenden, hoch wirksamen Systemtherapien der Psoriasis kommt zweifellos allen Patienten zugute. Bei der Therapieplanung kann so auf die individuellen gesundheitlichen und sozialen Aspekte der Patienten eingegangen und im Falle von primärer Wirkungslosigkeit oder sekundärem Wirkverlust auf zahlreiche Alternativen zurückgegriffen werden. Dadurch erhöht sich auf der einen Seite die Komplexität des Fachgebietes und erfordert zunehmend eine Subspezialisierung des praktisch tätigen Dermatologen. Auf der anderen Seite ist eine stärkere interdisziplinäre Zusammenarbeit mit ärztlichen Kollegen der Allgemeinmedizin, Rheumatologie und der inneren Medizin aber auch Ophthalmologie, Orthopädie, HNO-Heilkunde, Radiologie, Psychiatrie und der Kinder- und Jugendmedizin gefordert.

Die Innovation in der Psoriasisstherapie lag in den letzten Jahren ganz überwiegend auf dem Gebiet der Biologika. Daher soll

diese Art der Systemtherapie im Folgenden unter Beachtung praxisrelevanter Aspekte beleuchtet werden.

Indikation zur Biologikatherapie

Indikationsstellung anhand des Schweregrades der Psoriasis vulgaris

Gemäß der Zulassung sind Biologika für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bzw. zur Zweitlinientherapie der Psoriasis-Arthritis indiziert. Bis heute existiert jedoch keine allgemeingültige Schweregradeinteilung der Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris). Die Krankheitsausprägung wird anhand verschiedener Scoring-Instrumente bzw. derer Kombination bestimmt. Dazu gehören üblicherweise die Body Surface Area (BSA), das Physician Global Assessment (PGA), der Psoriasis Area Severity Index (PASI) und der Dermatology Life Quality Index (DLQI). Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris ist unter Berufung auf die europäische Konsensusdefinition der Therapieziele für mittelschwere bis schwere Psoriasis von 2011 eine Plaque-Psoriasis bei $BSA > 10$ oder $PASI > 10$ und $DLQI > 10$ als mittelschwer bis schwer einzustufen [2, 3]. Zusätzlich gibt es seit 2008 in Deutschland Bestrebungen, die Kategorie einer sehr schweren Psoriasis vulgaris ($BSA, PASI$ und $DLQI \geq 20$) einzuführen [4]. Nach Erstauflage des praxisnahen Behandlungspfades zur ambulanten Therapie der Psoriasis vulgaris im Jahr 2016 scheint sich diese erweiterte Einteilung zu etablieren [5, 6].

US-amerikanische Leitlinien definieren für den klinisch tätigen Dermatologen die Krankheitsschwere lediglich anhand des BSA, wobei die Psoriasis bei Beteiligung von 3–10% der Körperoberfläche als mittelschwer und ab 10% als schwer gilt [7].

► **Tab. 1** Übersicht über die in Deutschland zugelassenen Systemtherapeutika für die Psoriasis vulgaris und die Psoriasis-Arthritis (Stand 01/2020).

Wirkgruppe	Wirkprinzip	Wirkstoff	Psoriasis vulgaris		Psoriasis-Arthritis	
			First Line	Second Line	First Line	Second Line
Nicht-Biologika	Vitamin-A-Derivat	Acitretin	☑			
	Thiol-System?	Fumarsäureester	☑			
		Dimethylfumarat	☑			
	Calcineurin-Inhibitor	Ciclosporin	☑			
	DHODH-Inhibitor	Leflunomid			☑	
	Adenosin-Agonist	Methotrexat	☑		☑	
	PDE-4-Inhibitor	Apremilast		☑		☑
JAK-Inhibitor	Tofacitinib				☑ ¹	
Biologika	Anti-CD80/CD86	Abatacept				☑
	Anti-TNF- α	Adalimumab	☑			☑
		Certolizumab Pegol	☑			☑ ¹
		Etanercept		☑		☑
		Golimumab				☑
		Infliximab		☑		☑
	Anti-IL-12/23	Ustekinumab		☑		☑
	Anti-IL-23	Guselkumab	☑			
		Tildrakizumab	☑			
		Risankizumab	☑			
	Anti-IL-17A	Secukinumab	☑			☑
		Ixekizumab	☑			☑
Anti-IL-17-Rezeptor	Brodalumab	☑				

Abkürzungen: CD: Cluster of differentiation, DHODH: Dihydroorotatdehydrogenase, IL: Interleukin, JAK: Januskinase, MTX: Methotrexat, PDE: Phosphodiesterase, TNF: Tumornekrosefaktor.

¹ In Kombination mit MTX.

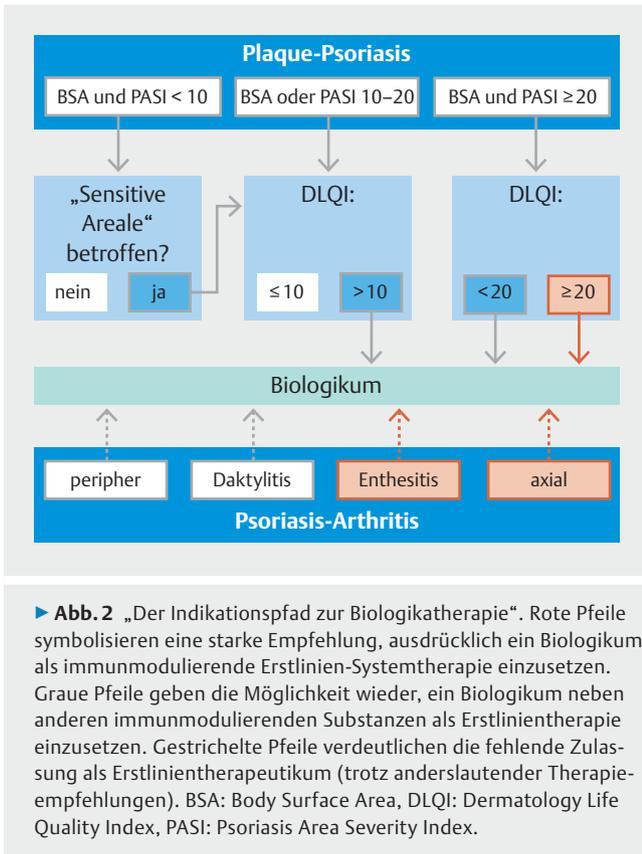
Eine therapieorientierte Einteilung der Patienten mit Plaque-Psoriasis trafen nordamerikanische Experten, indem sie „Kandidaten für die Lokaltherapie“ (BSA < 5) von „Kandidaten für die System- und/oder Phototherapie“ (BSA \geq 5) unterschieden [8].

Sowohl die europäischen als auch die US-amerikanischen Empfehlungen stimmen allerdings darin überein, dass eine Psoriasis auch dann als mittelschwer bis schwer eingestuft werden kann, wenn die somatische Ausprägung zwar gering ist (BSA und PASI \leq 10), aber bestimmte Faktoren vorliegen, die eine hohe Krankheitslast bzw. starke Verringerung der Lebensqualität implizieren (DLQI > 10). Dazu zählen die klinische Ausprägung der Psoriasis an sozial und ästhetisch wichtigen Lokalisationen, sog. „sensitiven Arealen“, wie Gesicht, Kopfhaut, Händen, Füßen und Anogenitalbereich aber auch ausgeprägtes Jucken oder Schmerzen. Die europäische Konsensusdefinition der Psoriasis-Therapieziele zählt ferner die Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens 2 Fingernägeln sowie das Bestehen therapierefraktärer Plaques hinzu [3]. Die Bedeutung

der subjektiven Krankheitswahrnehmung durch den jeweiligen Patienten wird in den aktuellen Leitlinien dadurch verstärkt, dass auch ein „Downgrading“ möglich ist – eine somatisch mittelschwer bis schwer ausgeprägte Psoriasis (BSA oder PASI > 10) kann wiederum insgesamt als mild eingestuft werden, wenn der Leidensdruck des Patienten gering ist (DLQI \leq 10) [3]. Ähnlich kann auch im Falle einer körperlich sehr schwer ausgeprägten Psoriasis bei geringem Leidensdruck die Einstufung als mittelschwer bis schwer erfolgen. Eine Zusammenfassung der Empfehlungen, wann Biologika bei Plaque-Psoriasis (oben) und Psoriasis-Arthritis (unten) als Erstlinientherapie eingesetzt werden sollten, zeigt ► **Abb. 2**.

Psoriasis-Arthritis

Unabhängig von der Schwere der Hautbeteiligung stellt die Psoriasis-Arthritis (PsA) eine Indikation zur Biologikatherapie dar – laut aktuellen Zulassungsbeschränkungen allerdings erst, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Behandlung mit



Basistherapeutika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs) unzureichend war (s. entsprechende Fachinformationen). Auch hier spielt die Definition der Erkrankung eine entscheidende Rolle, da unter dem allgemeinen Begriff „Psoriasis-Arthritis“ nicht zwischen peripherer Arthritis, axialem Befall sowie der Daktylitis und Enthesitis unterschieden wird. Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie umfasst der Begriff zusätzlich die extraartikulären Manifestationen am Auge oder Darm [2].

Die Differenzierung der o. g. Arthritis-Entitäten hat insofern einen hohen Stellenwert, als dass sich das zu erwartende Therapieansprechen der jeweiligen klinischen Erscheinungsformen auf die unterschiedlichen Systemtherapeutika deutlich unterscheidet. So ist für die Enthesitis die Wirkung von Biologika im Gegensatz zu DMARDs besser belegt [9]. In den überarbeiteten GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)-Therapieempfehlungen für die Psoriasis-Arthritis von 2015 wird der Einsatz von DMARDs bei axialer Psoriasis-Arthritis ausdrücklich nicht empfohlen [10]. Wenn demnach bei einem Patienten mit Psoriasis vulgaris und axialer Psoriasis-Arthritis die Ausprägung der Hautmanifestation – auch unter Berücksichtigung o. g. Sonderkriterien – nicht als mittelschwer bis schwer eingestuft werden kann, bleibt in der Praxis deshalb für eine gelenkwirksame immunmodulierende Erstlinientherapie lediglich der Einsatz eines Biologikums im Off-Label-Gebrauch.

Auswahl des geeigneten Biologikums

Bisher geben keine Therapieleitlinien eindeutige Empfehlungen für die Auswahl eines bestimmten Biologikums oder die Reihenfolge ihrer Anwendung. Dies ist v. a. dem Mangel direkter Vergleichsstudien der Biologika untereinander geschuldet. Angesichts hoher Therapiekosten ist allerdings auch die Wirtschaftlichkeit in der Entscheidungsfindung für oder gegen ein Biologikum zu berücksichtigen. Bei der Wahl eines Systemtherapeutikums sollte grundsätzlich das kostenmäßig günstigere Präparat nur dann eingesetzt werden, wenn die zu erwartenden Nutzen und Risiken identisch sind [11]. Dies trifft in der Biologikatherapie aktuell nur für die sog. Biosimilars der TNF- α -Blocker zu.

Die Entscheidung für ein Biologikum bei einem konkreten Patienten sollte folgende Aspekte berücksichtigen:

a) Ausschluss von Kontraindikationen

Zunächst sollten gemäß dem Nichtschadensgebot diejenigen Biologikagruppen zurückgestellt werden, für die Kontraindikationen vorliegen. **Tab. 2** fasst die relevanten, gruppenspezifischen Kontraindikationen zusammen. Da v. a. für die neueste Substanzgruppe der IL-23-Antagonisten (außer der jeweiligen Fachinformationen) noch keine allgemeingültigen deutschsprachigen Empfehlungen existieren, sind in **Tab. 2** auch die aktuelleren US-amerikanischen Leitlinien berücksichtigt [7, 12]. Allen Empfehlungen gemein ist die absolute Kontraindikation bei bestehender Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Präparates sowie bei schweren aktiven Infektionen (wie aktiver Tuberkulose oder Sepsis).

b) Krankheitsspezifische Aspekte

Nach der Indikationsstellung zur Biologikatherapie und dem Ausschluss von Kontraindikationen sollte sich das weitere Vorgehen nach der individuellen Krankheitsausprägung des jeweiligen Patienten richten. Demnach ist sinnvoll, bei einer dominierenden Psoriasis-Arthritis diejenigen Biologika zu bevorzugen, für die die höchste Wirksamkeit auf die Arthritis gezeigt werden konnte [13]. Dies sind bis dato alle TNF- α -Inhibitoren und die IL-17-Antagonisten Secukinumab und Ixekizumab [14]. Der IL-12/23-Antagonist Ustekinumab ist zwar für die PsA zugelassen, hat verglichen mit den o. g. Substanzen jedoch eine geringere Wirksamkeit [14, 15]. Bei den IL-23-Antikörpern liegen Studiendaten für Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab vor, die ebenfalls ein Ansprechen bei PsA zeigen [16–18]. Die PsA-Zulassung von Guselkumab in der Europäischen Union wird für das 3. Quartal 2020 erwartet.

Ein kürzlich erschienener Cochrane-Review untersucht als eine Netzwerkmetaanalyse aus randomisierten kontrollierten Studien die Wirksamkeit und Sicherheit von Biologika [19]. Dabei wird das PASI-90-Ansprechen (d. h. die Reduktion des Ausgangs-PASI um mindestens 90%) in der sog. Induktionsphase (den ersten 8–24 Wochen nach Therapiebeginn) gegenüber Placebo verglichen, siehe **Tab. 3**.

Die Langzeitwirkung eines Biologikums kann sich vom jeweiligen Ansprechen in der Induktionsphase jedoch deutlich unterscheiden. So können v. a. bei den TNF- α -Inhibitoren neutralisierende Anti-Drug-Antikörper zu einem sekundären Wirkverlust

► **Tab. 2** Relevante gruppenspezifische Kontraindikationen von Biologika (nach [2, 7, 12]).

	Anti-TNF- α^1		Anti-IL-12/23		Anti-IL-23		Anti-IL-17 ²	
	D	US	D	US	D	US	D	US
Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV	X	X	☑	☑	–	☑	☑	☑
Demyelinisierende Erkrankungen	X	X	☑	☑	–	☑	☑	☑
Chronische entzündliche Darmerkrankungen	☑	☑	☑	☑	–	☑	X	X
Malignome (v. a. lymphoretikulär)	X?	(☑)	☑?	(☑)	–	?	☑?	☑?
Schwere Lebererkrankungen	X	–	–	–	–	–	–	–
Latente Tuberkulose	(☑)	(☑)	(☑)	(☑)	–	?	(☑)	☑

X: kontraindiziert, ☑: Einsatz möglich, (☑): Einsatz unter bestimmten Umständen (z. B. nach einer Prophylaxe) möglich, ?: nicht genügend Daten/uneindeutige Empfehlungen, –: keine Angaben, D: Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris 2017, IL: Interleukin, NYHA: New York Heart Association, US: US-amerikanische Leitlinien (Joint AAD-NPF guidelines).

¹ Nicht aufgeführt ist die in der deutschen S3-Leitlinie angegebene relative Kontraindikation von Infliximab bei Autoimmunerkrankungen.

² Nicht aufgeführt ist die nur für Brodalumab in der US-Leitlinie beschriebene Kontraindikation bei Suizidgedanken.

► **Tab. 3** Vergleich der in Deutschland zugelassenen Biologika anhand des PASI-90-Ansprechens gegenüber Placebo 8–24 Wochen nach Therapiebeginn (nach [19]).

Biologikum	PASI-90-Ansprechen (RR [95 %-CI])
Etanercept	9,72 (8,12; 11,63)
Certolizumab Pegol	12,11 (8,78; 16,71)
Tildrakizumab	17,08 (12,93; 22,56)
Ustekinumab	17,17 (14,44; 20,42)
Adalimumab	17,82 (14,62; 21,72)
Brodalumab	21,96 (18,17; 26,53)
Secukinumab	23,97 (20,02; 28,70)
Guselkumab	25,84 (20,90; 31,95)
Risankizumab	27,67 (22,86; 33,49)
Ixekizumab	28,12 (23,17; 34,12)
Infliximab	29,52 (19,94; 43,70)

CI: Konfidenzintervall, PASI: Psoriasis Area Severity Index, RR: Relatives Risiko.

führen [20]. Präventiv kann daher eine Kombinationstherapie des Biologikums mit Methotrexat erwogen werden. Dieses Vorgehen ist allerdings bei der Psoriasis – anders als bei anderen immunvermittelten Erkrankungen – noch nicht durch randomisierte Studien gestützt [7]. Besonders die Gruppe der IL-23-Inhibitoren, aber auch die der IL-17-Inhibitoren, zeichnen sich durch einen langen Wirkerverhalt, auch nach einem Therapieabbruch, aus [21, 22]. Diese Tatsache kann nicht durch die Halbwertszeit der Medikamente (vgl. auch ► **Tab. 4**) erklärt werden, sodass das „Konzept einer Krankheitsmodifikation durch Beeinflussung hautansässiger T-Gedächtniszellen (sog. Memory T cells)“ und Angleichung der Genexpression erkrankter Zellen

an diejenige gesunder Hautzellen diskutiert wird [23]. Bei klinischer Vollremission (absoluter PASI=0) ist allerdings bisher nicht empfohlen, eine Biologikatherapie zu beenden [24].

Bez. der Wirkung auf die Nagelpsoriasis scheinen sich die unterschiedlichen Biologika nicht wesentlich zu unterscheiden [25]. Bei der Auswahl eines Biologikums in dieser Indikation sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es Hinweise darauf gibt, dass eine Nagelpsoriasis mit einer (subklinischen) Enthesitis des distalen Interphalangealgelenkes assoziiert zu sein scheint [26]. Eine Erklärung dafür liefert eine direkte fibröse Verbindung zwischen der Fingerstrecksehnenenthesen und der Nagelwurzel [27]. Somit kann eine Nagelbeteiligung durchaus als ein Frühsymptom einer Psoriasis-Arthritis aufgefasst und die Systemtherapie entsprechend darauf ausgerichtet werden [28, 29].

Während für die Therapie der hyperkeratotischen Form der palmoplantaren Psoriasis gute Belege für die Wirksamkeit von Adalimumab, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab und Guselkumab existieren, liegen zur Biologikatherapie einer Psoriasis pustulosa palmoplantaris, welche zunehmend als palmoplantare Pustulose (PPP) bezeichnet wird, keine qualitativ hochwertigen Studienergebnisse vor [30]. Zusätzlich erschwert der Mangel allgemein gültiger Scoring-Instrumente der PPP die Vergleichbarkeit der wenigen, bisher publizierten Arbeiten. Lediglich die Wirkung von Secukinumab und Guselkumab auf die PPP in der für die Plaque-Psoriasis zugelassenen Dosis ist hinreichend belegt [31]. Naheliegender ist, eine Effektivität in der Behandlung der PPP auch für die übrigen Wirkstoffe aus den Gruppen der IL-17- und IL-23-Inhibitoren anzunehmen [32].

Nicht zuletzt ist bei der Auswahl des geeigneten Biologikums die Präferenz des Patienten wichtig. In einer gemeinsamen Entscheidungsfindung sollten bspw. die Applikationsintervalle (► **Tab. 4**) und Nebenwirkungsprofile der infrage kommenden Wirkstoffe mit dem Patienten besprochen und gewertet werden.

► **Tab. 4** Applikationsintervalle der Biologika in der Erhaltungstherapie für die Plaque-Psoriasis (nach der entsprechenden Fachinformation).

Biologikum	Applikationsintervall (Wochen)
Adalimumab	2
Certolizumab	2
Etanercept	1
Infliximab	8
Ustekinumab	12
Guselkumab	8
Tildrakizumab	12
Risankizumab	12
Secukinumab	4
Ixekizumab	4
Brodalumab	2

Das Applikationsintervall von Adalimumab kann bei unzureichendem Ansprechen bei Erwachsenen auf 1 × wöchentlich reduziert werden.
Die wöchentliche Etanercept-Dosis kann bei Erwachsenen alternativ auf 2 Einzelgaben innerhalb einer Woche verteilt werden.

c) Unerwünschte Wirkungen

Nach Ausschluss von Kontraindikationen stellen Biologika grundsätzlich Arzneimittel mit einem sehr günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis dar. Provokant formuliert ist, aufgrund ihres hohen Preises, die schwerwiegendste Nebenwirkung einer Biologikatherapie eine ökonomische.

Dennoch unterscheiden sich die Biologika in einigen Sicherheitsaspekten erheblich. Naturgemäß hängt die Menge der vorliegenden Daten zu unerwünschten Wirkungen von der bisherigen Erfahrung mit der zugelassenen Substanz ab. Ältere Wirkstoffe (wie die TNF- α -Inhibitoren) sind aufgrund ihres Wirkmechanismus potenziell risikoreicher, da sie eine breitere Immunmodulation/-suppression bewirken. Auf der anderen Seite existieren deutlich längere Erfahrungen mit den TNF- α -Inhibitoren, sodass z. B. Adalimumab als einziges Biologikum sowohl ab dem vierten Lebensjahr im Kindes- und Jugendalter als auch bei dringender Therapienotwendigkeit in der Schwangerschaft zugelassen

ist. Ein weiteres Präparat, das in der Schwangerschaft bei entsprechender klinischer Notwendigkeit zugelassen ist, ist Certolizumab Pegol, bei dem in prospektiven Studien ein geringer bis nicht vorhandener diaplazentarer Transfer nachgewiesen wurde [33, 34].

Die häufigste Nebenwirkung von Biologika im Allgemeinen sind leichte Infektionen, besonders des oberen Respirationstraktes [35]. Interessanterweise konnten einige der unerwünschten Wirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden (z. B. eine erhöhte Malignomrate unter TNF- α -Inhibitoren), durch sog. Real-Life-Daten bisher nicht bestätigt werden [12, 35–37]. ► **Tab. 5** fasst klinisch-relevante unerwünschte Wirkungen der unterschiedlichen Biologikaklassen zusammen.

Unterbrechung, Wiedereinleitung und Umstellung der Biologikatherapie

Im Folgenden werden aktuelle Empfehlungen zur Unterbrechung, Wiedereinleitung und Umstellung von Biologika genannt, die praxisrelevant sind, auf die die aktuelle deutsche S3-Leitlinie jedoch nicht eingeht:

Unterbrechung einer Biologikatherapie

Während einer fieberhaften Erkrankung wird empfohlen, die Biologikatherapie zu unterbrechen, besonders wenn eine antibiotische Therapie erforderlich ist. Die Fortführung kann nach dem Abklingen der Symptome bzw. Beendigung der antibiotischen Therapie erfolgen [7, 39].

Ferner können geplante Operationen eine Therapieunterbrechung bedingen. Dies trifft jedoch nur für Eingriffe mit mittlerem bis hohem Infektionsrisiko zu, bei denen der Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt eröffnet wird. Dabei sollte das Biologikum (abhängig vom individuellen Operationsrisiko) etwa 3–4 Halbwertszeiten (► **Tab. 6**) prä- und 1–2 Wochen postoperativ pausiert werden [7, 13, 40]. Bei Operationen mit geringem Infektionsrisiko, also allen endoskopischen, dermatochirurgischen, ophthalmologischen und orthopädischen Eingriffen, ist keine Biologika-Unterbrechung erforderlich, solange sterile Kautelen nicht schwerwiegend verletzt werden [7]. Aus pragmatischer Sicht bietet es sich somit an, eine Operation mit geringem Infektionsrisiko in der Mitte des unveränderten Applikationsintervalls durchzuführen.

► **Tab. 5** Klinisch-relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Biologika (nach [7, 12, 14, 35, 38]).

Anti-TNF- α	Anti-IL-12/23	Anti-IL-23	Anti-IL-17
Leichte Infektionen	Leichte Infektionen	Leichte Infektionen	Leichte Infektionen
Schwere Infektionen	–	–	Mukokutane Candida-Infektionen
Medikamenten-induzierter Lupus erythematodes	–	–	Chronische entzündliche Darmerkrankungen (selten)
Demyelinisierende Erkrankungen (selten)	–	–	Ixekizumab: Lokalreaktionen
Infliximab: Infusionsreaktionen	–	–	–

IL: Interleukin, TNF: Tumornekrosefaktor

► **Tab. 6** Halbwertszeiten von Biologika (nach [7]).

Biologikum	Halbwertszeit (Tage)
Etanercept	3,5
Infliximab	10
Adalimumab	14
Certolizumab	14
Ustekinumab	21
Secukinumab	27
Ixekizumab	13
Brodalumab	11
Guselkumab	18
Tildrakizumab	23
Risankizumab	11

Angegeben ist die ungefähre mittlere Eliminationshalbwertszeit.

Wiedereinleitung eines Biologikums nach Therapieunterbrechung

Im Falle einer Therapieunterbrechung für mehr als 3–4 Halbwertszeiten des Biologikums (► **Tab. 6**), kann eine Wiederholung der Initialdosis erwogen werden; besonders wenn zwischenzeitlich eine Verschlechterung der Psoriasis eingetreten ist [7].

Umstellung auf ein anderes Biologikum bei sekundärem Wirkverlust

Bei sekundärem Wirkverlust eines Biologikums ist ein Wechsel auf ein anderes – auch innerhalb der jeweiligen Substanzklasse – in vielen Fällen erfolgsversprechend, besonders wenn es sich um eine Umstellung auf ein potenziell wirksameres Folgepräparat handelt [6, 41–44]. Dabei herrscht international Einigkeit darüber, dass nicht auf die maximale Verschlechterung der Erkrankung gewartet wird, sondern die Schwere der Psoriasis vor Ersteinstellung als Referenz herangezogen werden sollte [11, 13]. Unklar ist jedoch, ob dabei eine „Auswaschphase“ von 3–4 Halbwertszeiten des abgesetzten Medikamentes erfolgen muss [7]. Anders als bei einem Therapiewechsel aufgrund von unerwünschten Wirkungen ist bei einem reinen Wirkverlust das Risiko potenzieller Nebenwirkungen einer überlappenden Therapie gering, sodass nach einem europäischen Konsensus von 2014 die Initialdosis des Folgebiologikums anstatt der nächsten regelhaften Applikation des abgesetzten Präparates erfolgen kann (für Ustekinumab kann dabei aufgrund des langen Intervalls eine Verkürzung auf 2–4 Wochen erwogen werden) [24]. Die Leitlinie der British Association of Dermatologists zur Biologikatherapie der Psoriasis von 2017 empfiehlt hingegen ein einheitliches Mindestintervall von 4 Wochen bzw. 1 Dosierungsintervall, falls dieses länger als 4 Wochen beträgt [13].

In Zukunft wird mit zunehmender praktischer Erfahrung und neuen Forschungsergebnissen die Biologikatherapie der Psoria-

sis einem hoch-individualisierten Behandlungskonzept näherkommen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Augustin M. Versorgung der Psoriasis in Deutschland. 11. Nationale Konferenz zur Versorgung der Psoriasis (05.04.2019). Im Internet (27.04.2020): <https://www.psonet.de/2019/10/28/patientenveranstaltung-zum-welt-psoriasistag-2019/>
- [2] Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017. [AWMF-Register Nr. 013/001] 2017
- [3] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1–10. doi:10.1007/s00403-010-1080-1
- [4] Augustin M, Krüger K, Radtke MA et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; 216: 366–372. doi:10.1159/000119415
- [5] von Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen H et al. Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris. Aktualisierte Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis-Patienten. *Der Deutsche Dermatologe* 2016; 5: 1–16
- [6] von Kiedrowski R, Dirschka T, Krähn-Sentleben G et al. Aktualisierter praxisnaher Behandlungspfad. Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis vulgaris. Im Internet (30.09.2019): https://www.onkoderm.de/wp-content/uploads/sites/109/2019/09/onkoderm_Behandlungspfad_Psoriasis_2019_E3.pdf
- [7] Menter A, Strober BE, Kaplan DH et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1029–1072. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.057
- [8] Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007; 143: 239–242. doi:10.1001/archderm.143.2.239
- [9] Orbai A-M, Weitz J, Siegel EL et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41: 2290–2294. doi:10.3899/jrheum.140878
- [10] Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060–1071. doi:10.1002/art.39573
- [11] Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R et al. Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. *PsoNet Magazin* 2017; 4 (Suppl. 01): 1–28
- [12] Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1073–1113. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.058
- [13] Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177: 628–636. doi:10.1111/bjd.15665
- [14] Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 27–40. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.057

- [15] McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382: 780–789. doi:10.1016/S0140-6736(13)60594-2
- [16] Deodhar A, Helliwell P, Boencke W et al. Guselkumab, an Anti-interleukin-23p19 Monoclonal Antibody, in Patients with Active Psoriatic Arthritis Who Were Biologic-Naïve or Prior TNF α Inhibitor-Treated: Week 24 Results of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (Suppl. 10): 805–809
- [17] Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Phase 2b Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab, a High-Affinity Anti-Interleukin-23P19 Monoclonal Antibody, in Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (Suppl. 10): 78–79. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.8669
- [18] Mease PJ, Kellner H, Morita A et al. Efficacy and safety of risankizumab, a selective IL-23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: results from a phase 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 200–201. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.2140
- [19] Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub3
- [20] Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2014; 170: 261–273. doi:10.1111/bjd.12654
- [21] Reich K, Armstrong AW, Foley P et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 418–431. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.042
- [22] Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1551–1560. doi:10.1056/NEJMoa1607017
- [23] Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol* 2014; 192: 3111–3120. doi:10.4049/jimmunol.1302313
- [24] Mrowietz U, Jong EMGJ de, Kragballe K et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 438–453. doi:10.1111/jdv.12118
- [25] Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs* 2016; 76: 675–705. doi:10.1007/s40265-016-0564-5
- [26] Klaassen KMG, Ploegmakers MJM, van de Kerkhof PCM et al. Subklinische Enthesitis bei Nagelpsoriasis-Patienten: eine Fall-Kontroll-Studie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 405–413. doi:10.1111/ddg.13222_g
- [27] McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage—implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009; 218: 97–102. doi:10.1159/000182250
- [28] Tan AL, Benjamin M, Toumi H et al. The relationship between the extensor tendon enthesitis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis—a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 253–256
- [29] Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF et al. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1328–1333
- [30] Sanchez IM, Sorenson E, Levin E et al. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatol Ther* 2017; 7: 425–446. doi:10.1007/s13555-017-0207-0
- [31] Obeid G, Do G, Kirby L et al. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD011628. doi:10.1002/14651858.CD011628.pub2
- [32] Kamel J, Routt E. Successful Treatment of Recalcitrant Palmoplantar Pustulosis with Ixekizumab. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2016; 2: 9–10
- [33] Mariette X, Förger F, Abraham B et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 228–233. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212196
- [34] Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* 2016; 116: 7–12. doi:10.1016/j.jri.2016.04.284
- [35] Lockwood SJ, Prens LM, Kimball AB. Adverse Reactions to Biologics in Psoriasis. In: Puig L, Gulliver W. *Adverse reactions to biologics. Volume 53. Current problems in dermatology.* Basel: S. Karger; 2018: 195–199
- [36] Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 1441–1448
- [37] Bonovas S, Minozzi S, Lytras T et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15 (Suppl. 01): 35–54. doi:10.1080/14740338.2016.1238458
- [38] Loft ND, Vaengebjer S, Halling A-S et al. Adverse events with IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of phase III studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019. doi:10.1111/jdv.16073
- [39] Kolios AGA, Yawalkar N, Anliker M et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 2016; 232: 385–406. doi:10.1159/000445681
- [40] Choi YM, Debbaneh M, Weinberg JM et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 798–805.e7. doi:10.1016/j.jaad.2016.06.014
- [41] Sherman S, Solomon Cohen E, Amitay-Laish I et al. IL-17A Inhibitor Switching – Efficacy of Ixekizumab Following Secukinumab Failure. A Single-center Experience. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 769–773. doi:10.2340/00015555-3200
- [42] Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A et al. Biologic switching between interleukin 17A antagonists secukinumab and ixekizumab: a 12-week, multicenter, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: e7–e8. doi:10.1111/jdv.15100
- [43] Costa L, Perricone C, Chimenti MS et al. Switching Between Biological Treatments in Psoriatic Arthritis: A Review of the Evidence. *Drugs R D* 2017; 17: 509–522. doi:10.1007/s40268-017-0215-7
- [44] Conti A, Peccerillo F, Amerio P et al. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponder patients with psoriasis: results from a multicentre experience. *Br J Dermatol* 2019; 180: 1547–1548. doi:10.1111/bjd.17580