

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence Based  
Medicine der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Wirksamkeit und Sicherheit von systemischer Psoriasis-Therapie bei viraler Hepatitis, Diabetes  
mellitus oder Niereninsuffizienz. Systematische Reviews.

Effectiveness and safety of systemic treatments for psoriasis in patients with viral hepatitis,  
diabetes mellitus or renal failure. Systematic reviews.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rhea Jakubzyk

Datum der Promotion: 03.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>3</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>1. ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>2. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>3. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
EPIDEMIOLOGIE, KLINIK UND AUSWIRKUNG DER PSORIASIS AUF BETROFFENE	10
ETABLIERTE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DES SCHWEREGRADES	10
BEHANDLUNG DER PSORIASIS	11
EINFLÜSSE VON KOMORBIDITÄTEN AUF DIE BEHANDLUNG	14
ZIELSETZUNG DER ARBEIT	17
<b>4. METHODIK</b>	<b>18</b>
FRAGESTELLUNGEN	18
PICO	18
LITERATURSUCHE	20
STUDIENTYPEN	20
EINSCHLUSSKRITERIEN	20
AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
STUDIENSELEKTION UND DATENEXTRAKTION	22
METHODISCHE STUDIENQUALITÄT	22
META-ANALYSE	24
<b>5. ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
DIABETES MELLITUS	27
<i>Studienselektion</i>	27
<i>Diskussion der Studienergebnisse</i>	37
VIRALE HEPATITIS	41
<i>Studienselektion</i>	41
Hepatitis B Infektion	42
Hepatitis C Infektion	59
<i>Diskussion der Studienergebnisse</i>	70
NIERENINSUFFIZIENZ	76
<i>Studienselektion</i>	76
Ergebnisse der Datensynthese	77
<i>Einschätzung der methodischen Studienqualität</i>	86
<i>Diskussion der Studienergebnisse</i>	88
<b>6. FAZIT</b>	<b>92</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>95</b>
<b>8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>114</b>
<b>9. ANTEILSERKLÄRUNG</b>	<b>115</b>
<b>10. LEBENSLAUF</b>	<b>116</b>
<b>11. PUBLIKATIONEN</b>	<b>117</b>
<b>12. DANKSAGUNG</b>	<b>118</b>
<b>13. BESCHEINIGUNG STATISTIK</b>	<b>119</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Therapie-Algorithmus Psoriasis aus EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PSORIASISVULGARIS. SYSTEMIC TREATMENT (33) .....	13
Abbildung 2 Risiken Therapieoptionen Psoriasis auf Grundlage der EMA (74-85).....	17
Abbildung 3 Niereninsuffizienz: Datensynthese von Fallserien/-berichten .....	26
Abbildung 4 Literatursuche Diabetes mellitus .....	27
Abbildung 5 Forest-Plot der Metanalyse mit RoB2.0-Tool zum Ergebnis PASI75 .....	32
Abbildung 6 Forest-Plot der Metanalyse mit RoB2.0-Tool zum Ergebnis DLQI.....	33
Abbildung 7 Literatursuche Hepatitis B und C .....	41
Abbildung 8 Screening Hepatitis B (basierend auf den Empfehlungen der „EuroGuiDerm Guideline for the treatment of Psoriasis vulgaris. Systemic treatment.“ (34)) .....	75
Abbildung 9 Literatursuche Niereninsuffizienz .....	76
Abbildung 10 Qualitätsbewertung Fallberichte (114).....	87

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ergebnisse Patient*Innen mit Diabetes mellitus – prospektive Studien .....	29
Tabelle 2 Ergebnisse Diabetes mellitus – retrospektive Studien .....	30
Tabelle 3 Ergebnisse Diabetes mellitus - Diabetes-Parameter .....	34
Tabelle 4 Ergebnisse Psoriasis therapie bei Diabetes mellitus – unerwünschte Wirkungen .....	36
Tabelle 5 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (1/5).....	44
Tabelle 6 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (2/5).....	45
Tabelle 7 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (3/5).....	46
Tabelle 8 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (4/5).....	47
Tabelle 9 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (5/5).....	48
Tabelle 10 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (1/5) .....	49
Tabelle 11 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (2/5) .....	50
Tabelle 12 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (3/5) .....	51
Tabelle 13 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (4/5) .....	52
Tabelle 14 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (5/5) .....	53
Tabelle 15 Ergebnisse HBV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (1/3).....	56
Tabelle 16 Ergebnisse HBV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (2/3).....	57
Tabelle 17 Ergebnisse HBV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (3/3).....	58
Tabelle 18 Ergebnisse HCV – Baseline-Daten und Psoriasis-Endpunkte (1/3).....	60
Tabelle 19 Ergebnisse HCV – Baseline-Daten und Psoriasis-Endpunkte (2/3).....	61
Tabelle 20 Ergebnisse HCV – Baseline-Daten und Psoriasis-Endpunkte (3/3).....	62
Tabelle 21 Ergebnisse HCV – Viruslast, Transaminasen, HCV-Reaktivierung und andere unerwünschte Wirkungen (1/3).....	63
Tabelle 22 Ergebnisse HCV – Viruslast, Transaminasen, HCV-Reaktivierung und andere unerwünschte Wirkungen (2/3).....	64
Tabelle 23 Ergebnisse HCV – Viruslast, Transaminasen, HCV-Reaktivierung und andere unerwünschte Wirkungen (3/3).....	65
Tabelle 24 Ergebnisse HCV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (1/2).....	68
Tabelle 25 Ergebnisse HCV - Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (2/2).....	69
Tabelle 26 Niereninsuffizienz - Zusammenfassung Ergebnisse aus Fallberichten/-serien .....	77
Tabelle 27.1 Niereninsuffizienz – Baseline .....	80
Tabelle 28.1 Niereninsuffizienz - Ergebnisse.....	83

## **Abkürzungsverzeichnis**

ALT = Alanin-Aminotransferase

AST = Aspartat-Aminotransferase

BSA = Body Surface Area (engl. für "Körperoberfläche")

DAA = Direkt antivirale Medikamente (engl. Direct Acting Antivirals)

DLQI = Dermatologischer Lebensqualitätsindex (engl. Dermatology Life Quality Index)

EMA = Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)

FDA = amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (engl. U.S. Food and Drug Administration)

FPG = Nüchtern-Glucose (engl. Fasting Plasma Glucose)

HbA<sub>1c</sub> = glykosyliertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>

HBV = Hepatitis B Virus

HCC = Hepatocelluläres Karzinom (engl. hepatocellular carcinoma)

HCV = Hepatitis C Virus

HOMA-Index = engl. Homeostasis Model Assessment

HR = Hazard Rate (engl. Hazard Ratio)

HR-QOL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Health Related Quality of Life)

IS = Insulinsensitivität

KI = Konfidenzintervall

MTX = Methotrexat

n = Anzahl Patient\*Innen

PASI = engl. Psoriasis Area Severity Index

PASI50/75/90/100 = 50/75/90/100%ige PASI-Reduktion

PDE4 = Phosphodiesterase-4

RR = Relatives Risiko

TNF = Tumor Nekrose Faktor

TNFi = Tumor Nekrose Faktor Inhibitor

WHO = Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation)

# 1. Abstract

## Introduction

Diabetes mellitus (DM), viral hepatitis (VH) and renal insufficiency (RI) are common comorbidities (CM) in patients with psoriasis vulgaris (PSO). Both, the influence of antipsoriatic treatment on these CM and the influence of CM on the efficacy and safety of treatment are important factors in the choice of treatment.

## Methods

Systematic review (SR) and meta-analyses (MA) in line with Cochrane handbook. Treatment studies on PSO-patients with at least one of the above-mentioned CM were included. Efficacy, quality of life, adverse events (AE) endpoints and all reported CM-endpoints were extracted. Endpoints were compared between patients with and without CM. Relative risk (RR), mean difference (MD) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated. Random-effects MA were conducted. If data was not suitable for MA, data was summarized narratively. Methodological study quality was evaluated (for example, utilizing the risk of bias tool 2.0).

## Results

**DM:** Included were 5 prospective studies (3 RCTs) and 4 other studies with a total of 3630 PSO-patients with DM. Results show that adalimumab (ADA) was superior to placebo in these patients (PASI75: RR16.4; 95% CI [4.16; 64.5]; DLQI: MD -5.8; 95% CI [-7.94; -3.66]). There were similar effects in the MA including all PSO-patients (PASI75: RR 8.46; 95% CI [5.74; 12.47]; DLQI: MD -7.4; 95% CI [-8.46; -6.34]). Endpoints regarding the glucose metabolism were reported inadequately. In studies with apremilast, methotrexat (MTX) and tnf-inhibitors (TNFi) (small number of patients; different study types with high risk of bias) signs for relevant changes in fasting glucose, HbA<sub>1c</sub> or insulin sensitivity could not be identified.

**VH:** 27 studies, most with high risk of bias, including 1303 patients with hepatitis B (HBV) and 287 with hepatitis C (HCV) were included. The only prospective study (n=39) included did not identify any reactivation of HBV/HCV or AEs in patients treated with TNFi. One registry study found an increased risk of HBV reactivation when biologics were used; another found no increased risk of liver cirrhosis when MTX was used. The retrospective studies reported VH reactivation in 17/548 HBV-infected patients (etanercept [ETA]/secukinumab [SEC]/ustekinumab [UST]) and in 3/106 HCV-infected patients (UST/SEC). AEs were described in 6/63 HBV and 7/45 HCV patients including 6 hepatocellular carcinomas (5/6 HCV when treated with ETA/SEC/UST; 1/6 HBV when treated SEC).

**RI:** We included 28 case reports with 41 patients suffering from PSO and RI. We could not identify an increased reporting frequency regarding any particular antipsoriatic treatment or renal endpoint.

### **Discussion**

We found no difference in the efficacy of ADA between patients with and without DM. Relevant positive or negative effects on the diabetogenic metabolic state could not be identified. Data on VH and RI were too limited to draw reliable conclusions.

## 2. Zusammenfassung

### Einleitung

Diabetes mellitus (DM), virale Hepatitis (VH) und Niereninsuffizienz (NI) stellen häufige Komorbiditäten (KM) bei Patient\*Innen mit Psoriasis vulgaris (PSO) dar. Der Einfluss von PSO-Therapien auf diese KM bzw. der Einfluss der KM auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie kann ein wichtiger Faktor bei der Therapieauswahl sein.

### Methodik

Systematisches Review mit Meta-Analyse (MA) gemäß Cochrane Handbuch.

Eingeschlossen wurden Therapiestudien an PSO-Patient\*Innen mit den Komorbiditäten DM, VH oder NI; Extraktion von Endpunkten (EP) zu Wirksamkeit, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) oder genereller EP bezüglich der genannten KM. Es erfolgte ein Vergleich der EP zwischen Personen mit und ohne KM. Das relative Risiko (RR), die mittlere Differenz (MD) und ein 95% Konfidenzintervall (95% KI) wurden berechnet. Random-effects MA wurden durchgeführt. Bei unzureichender Datenlage erfolgte eine qualitative Zusammenfassung. Die methodische Studienqualität wurde mit geeigneten Checklisten evaluiert (z.B. Risk of Bias Tool 2.0).

### Ergebnisse

**DM:** 5 prospektive Studien (3 RCTs), 4 sonstige Studientypen, an 3630 PSO-Patient\*Innen mit DM wurden eingeschlossen. In dieser Gruppe zeigte sich Adalimumab (ADA) Placebo überlegen (PASI75: RR 16,4; 95% KI [4,16; 64,5]; DLQI: MD -5,8; 95% KI [-7,94; -3,66]). Die MA zeigte vergleichbare Ergebnisse für alle Patient\*Innen (PASI75: RR 8,46; 95% KI [5,74; 12,47]; DLQI: MD -7,4; 95% KI [-8,46; -6,34]). EP zum Glucosestoffwechsel wurden in diesen Studien unzureichend berichtet. In Studien zu Apremilast, Methotrexat (MTX) und TNF-Inhibitoren (TNFi) (geringe Patientenzahl, unterschiedliche Studientypen mit hohem Verzerrungsrisiko) fanden sich keine Hinweise auf relevante Veränderungen von Nüchternblutglukose, HbA<sub>1c</sub> oder Insulinsensitivität während der Behandlung.

**VH:** 27 Studien mit überwiegend hohem Verzerrungsrisiko an 1591 Patienten\*Innen mit VH wurden eingeschlossen (1304 mit Hepatitis-B [HBV], 287 mit Hepatitis-C [HCV]).

Die einzige eingeschlossene prospektive Studie (n=39) berichtete keine HBV/HCV-Reaktivierung und UE unter TNFi. Eine Registerstudie fand ein erhöhtes HBV-Reaktivierungsrisiko unter Biologika, eine weitere kein erhöhtes Risiko einer Leberzirrhose unter MTX. Die retrospektiven Studien berichteten bei 17/548 (Etanercept [ETA]/Secukinumab [SEC]/Ustekinumab [UST]) HBV- und 3/106 (UST/SEC) HCV-Infizierten eine VH-Reaktivierung. UE erlebten 6/63 mit HBV und 7/45 mit HCV – darunter 6 hepatozelluläre Karzinome (5/6 HCV unter ETA/SEC/UST; 1/6 HBV unter SEC).



**NI:** Es konnten 28 Fallberichte zu 41 Psoriatiker\*Innen mit NI eingeschlossen werden. Es fand sich keine Berichtshäufung zu einzelnen Therapieoptionen bzw. nephrologischen EP.

### **Diskussion**

Für PSO-Patient\*Innen mit/ohne DM ließ sich kein unterschiedliches Ansprechen auf ADA zeigen. Relevante Effekte auf EP einer diabetogenen Stoffwechsellage wurden nicht gefunden. Zu VH und NI war die Datenlage zu eingeschränkt, um verlässliche Schlussfolgerungen zu ziehen.

### **3. Einleitung**

#### **Epidemiologie, Klinik und Auswirkung der Psoriasis auf Betroffene**

Die Psoriasis gehört mit einer Prävalenz von 1,5 – 2% zu den häufigsten dermatologischen Erkrankungen in den westlichen Industrienationen (1, 2). In Deutschland erhalten ca. zwei Millionen Menschen eine Psoriasis-Behandlung, wobei in der Gruppe der 50- bis 79-jährigen mit 3,99 – 4,18% die höchste Ein-Jahres-Prävalenz besteht (3). Die Pathogenese der Psoriasis ist multifaktoriell – genetische Faktoren wie auch Umwelteinflüsse sind an der Immunpathologie der Erkrankung beteiligt (4, 5). Es existieren verschiedene Formen der Psoriasis, wobei die Psoriasis vulgaris mit ihren typisch monomorph-erythematösen, scharf umschriebenen und silbrig-schuppigen Plaques am häufigsten in der klinischen Praxis anzutreffen ist (6). Die Psoriasis stellt für viele Patient\*Innen eine hohe psychische Belastung durch Stigmatisierung im Alltag dar (7). Die Lebensqualität ist bei Patient\*Innen mit Psoriasis deutlich eingeschränkt (8-10). Insbesondere wenn gut sichtbare Hautareale betroffen sind, können sich psychische Probleme bis hin zu Depressionen negativ auf Alltag und Berufsleben auswirken (11, 12).

#### **Etablierte diagnostische Verfahren zur Bestimmung des Schweregrades**

Es existieren verschiedene Messinstrumente zur objektiven Einschätzung körperlicher Symptome der Psoriasis. Alle dienen als Hilfsmittel zur Einschätzung der klinischen Manifestation der Psoriasis sowie zur Therapieplanung. Allgemeingültige Definitionen von Schweregraden existieren jedoch nicht (13). Mittels des „Body Surface Area“ (BSA) kann eine einfache Darstellung der betroffenen Hautfläche in Prozent angegeben werden. Problematisch ist hier die subjektive Abschätzung der betroffenen Hautfläche, beispielsweise anhand der Handfläche des Betroffenen als Maßstab für 1% erkranktes Areal, was häufig zu einer Überschätzung der Schwere führt (14, 15).

Der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) erlaubt eine genauere Evaluation des klinischen Schweregrades. Entwickelt von Fredriksson und Petterson im Jahre 1978 stellt der PASI den Goldstandard zur Einschätzung der Psoriasis vulgaris in klinischen Studien dar (16, 17). Beurteilt wird hier der Anteil der betroffenen Haut in Prozent sowie Rötung, Dicke und Schuppung der Haut anhand einer numerischen Skala von eins bis vier für insgesamt vier anatomische Areale (Kopf, Oberkörper, Arme und Beine) durch das ärztliche Fachpersonal. Entsprechend des Anteils der eben aufgeführten Areale kann ein Punktwert von 0 bis 72 Punkten berechnet werden, wobei die Schwere der Psoriasis mit Höhe der Punktzahl steigt (15, 16).

Neben der klinischen Einschätzung ist auch die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein essentieller Faktor in der medizinischen Versorgung – das Ziel validierter Instrumente liegt in der Abbildung von Teilaspekten der Lebensqualität (18).

Einschränkungen der Lebensqualität gehen mit einem erhöhten Versorgungsbedarf einher – weshalb neben Fragebögen auch das ärztliche Gespräch in die Einschätzung der subjektiven Belastung des zu Behandelnden einfließen sollte (13, 19). Weiter empfiehlt die WHO in ihrem Global Report auch das soziale Umfeld des Betroffenen einzubeziehen (20). In der alltäglichen Versorgung wie auch in klinischen Studien hat der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) den größten Stellenwert (21-23). Anhand von zehn Fragen zu Einschränkungen verschiedener Bereiche des alltäglichen Lebens des\*der Betroffenen wird durch einen abschließenden Punktwert zwischen 0 und 30 Punkten die Einbuße an Lebensqualität durch die Erkrankung abgeschätzt (24).

Für die klinische Gesamtevaluation eines\*r Betroffenen sollte sowohl die Beurteilung des objektiven Schweregrades anhand von PASI oder BSA sowie die Veränderung der Lebensqualität im Verlauf (z.B. DLQI) einbezogen werden (13, 25). In einem europäischen Konsensusverfahren wurde 2011 eine Unterteilung in leichte und mittelschwere bis schwere Psoriasis vorgenommen, wobei jeder Wert im BSA/PASI/DLQI >10% oder >10 Punkten eine mittelschwere bis schwere Psoriasis definiert. Zusätzlich führten Hautbeteiligungen an sichtbaren Stellen wie beispielsweise der Kopfhaut, aber auch an den Genitalien, an mindestens zwei Nägeln sowie bei zusätzlicher Belastung durch starken Juckreiz zu einer höheren Einstufung des Schweregrades. (26) In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse von 2011 weiter diskutiert. Der „International Psoriasis Council“ (IPC) führte in einem modifizierten Delphi Verfahren eine Reevaluation der Schweregrade der Psoriasis durch und definierte dadurch auch die Indikationen zur systemischen Therapie neu. Präferiert ist eine Einteilung der Psoriasis-Patient\*Innen als Kandidat\*Innen für topische oder systemische Therapie - wobei systemische Therapie bei allen Patient\*Innen indiziert ist, die mehr als 10% betroffene Körperoberfläche aufweisen, oder unter einer Beteiligung spezieller Areale (beispielsweise Gesicht, Genitale) leiden oder bei welchen die topische Behandlung nicht den gewünschten Therapieerfolg zeigte. Eine Definition basierend auf absoluten Zahlen wie die des europäischen Konsensus von 2011 erhielt im Delphi-Verfahren nur moderaten Zuspruch. (27)

### **Behandlung der Psoriasis**

Für die Behandlung der Psoriasis stehen je nach Schweregrad topische und systemische Behandlungsoptionen sowie Phototherapie zur Verfügung. Bei niedergelassenen Dermatolog\*Innen besteht häufig Unsicherheit in Bezug auf systemische Therapieoptionen bei Patient\*Innen mit Psoriasis, was zur Unterversorgung von Patient\*Innen mit Indikation zur systemischen Therapie führt (28, 29). Um dem entgegenzuwirken stellen verschiedene europäische Leitlinien Therapieempfehlungen für behandelnde Dermatolog\*Innen bereit (13, 30-34). Grundlage jeder Therapieplanung sollten basistherapeutische Maßnahmen durch

Salben mit Anteilen von Harnstoff und Salizylsäure zur äußeren Anwendung sein (13). Eine Übersicht der Behandlungsoptionen entsprechend den Empfehlungen aktueller Leitlinien der Psoriasis-Therapie ist in Abbildung 1 zu sehen (33). Topische Therapien sind bei leichter Psoriasis indiziert. In der monotherapeutischen Anwendung sind Kortikosteroid-Cremes (mind. der Klasse III) und Vitamin-D3-Derivate als Präparate höchster Wirksamkeit und geringstem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu nennen (13, 35). In der Langzeittherapie sind Vitamin-D3-Derivate aufgrund des Nebenwirkungsprofils vorzuziehen (13).

Systemische Therapien sind bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu verwenden. Behandlungsoptionen der ersten Wahl sind konventionelle Medikamente wie Acitretin, Cyclosporin A, Fumarsäureester und Methotrexat. Bei nicht zufriedenstellendem Therapieerfolg, bestehenden Kontraindikationen oder identifizierbaren Faktoren eines absehbaren komplizierten Verlaufs kann eine Therapie mit Biologika begonnen werden. In erster Linie ist hier auf Interleukin-17-Antikörper (Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab), Interleukin-23-Antikörper (Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab) und bestimmte TNF-Inhibitoren (Adalimumab und Certolizumab) zurückzugreifen. In der Zweitlinientherapie können der Phosphodiesterase-4 (PDE4) -Inhibitor Apremilast oder Etanercept und Infliximab (TNF-Inhibitoren) sowie Ustekinumab (Interleukin-12/23-Antikörper) verwendet werden. (33)

Pathophysiologisch basiert die Psoriasis auf multiplen Interaktionen zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem (36, 37). Charakteristisch ist eine Proliferation von Th1, Th17 und Th22-Zellen sowie eine damit einhergehende Produktion proinflammatorischer Zytokine wie dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und verschiedenen Interleukinen (38). Sowohl in betroffenen Hautarealen als auch in der Synovialflüssigkeit betroffener Psoriasis-Arthritis Patient\*Innen finden sich erhöhte Konzentrationen von Zytokinen wie dem Tumor-Nekrose-Faktor (39, 40). Es konnte gezeigt werden, dass TNF-Inhibitoren diesen Signalweg unterbinden und so zu einer Reduktion der Zytokin-Level beitragen (41). Verschiedene Gene sind ebenfalls mit dem Auftreten von Psoriasis assoziiert – darunter einige, die die Interleukin-17/23-Achse beeinflussen (36). Eine vermehrte Synthese von Interleukin-17 ist mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, aber auch Rheumatoider Arthritis und der Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert (42). Interleukin-23 wiederum stimuliert Interleukin-17-produzierende T-Zellen (37). Die zugelassenen Biologika für die Therapie der Psoriasis greifen in diese pathophysiologischen Zusammenhänge der Immunantwort bei Psoriasis ein.

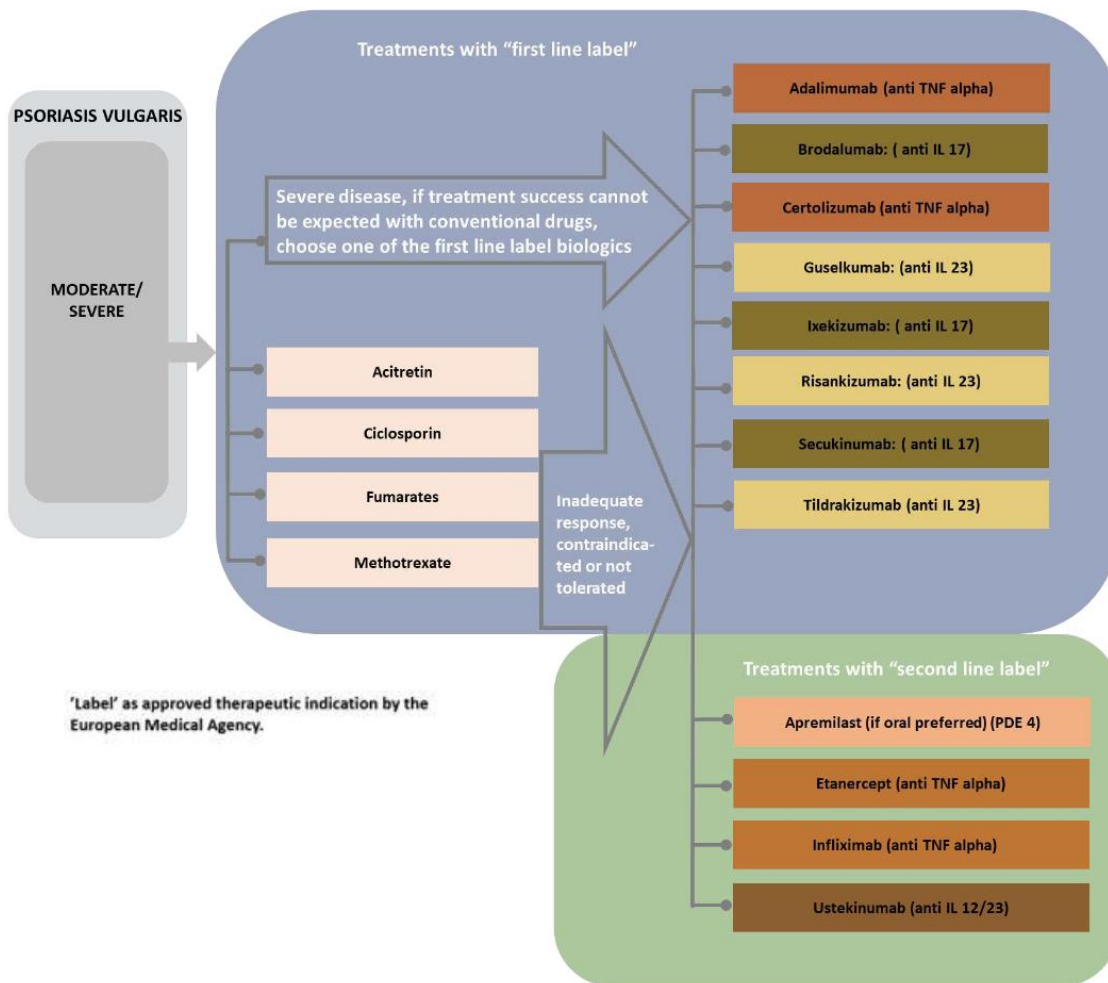


Abbildung 1 Therapie-Algorithmus Psoriasis aus EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PSORIASISVULGARIS. SYSTEMIC TREATMENT (33)

## **Einflüsse von Komorbiditäten auf die Behandlung**

Die Psoriasis ist assoziiert mit verschiedenen Komorbiditäten (20). Am häufigsten kommt es zum Auftreten einer Psoriasis-Arthritis (43). Gut erforscht ist der Zusammenhang zu Herz-Kreislaufkrankungen. Pathophysiologisch konnte ein Zusammenhang durch subklinisch verlaufende Entzündungen und Umbauprozesse der Gefäßwände nachgewiesen werden (44). Auch das metabolische Syndrom, also arterieller Hypertonus, Dyslipidämie und Diabetes mellitus, treten gehäuft bei Psoriasis-Erkrankten auf (20, 45). Das Risiko an Übergewicht zu leiden, ist unter Psoriasis Patient\*Innen ebenfalls deutlich erhöht (46-48). An 78.626 Personen mit Tätigkeit in der Krankenpflege konnte in einem Zeitraum von 14 Jahren ebenfalls gezeigt werden, dass Übergewicht und Gewichtszunahme ihrerseits Risikofaktoren für das Entstehen einer Psoriasis sind (49). Weiter besteht ein bekannter pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 (50). Weißes Fettgewebe ist nicht nur Energiespeicher, sondern besitzt endokrine Funktionen, die an Abwehr- und Entzündungsprozessen, ebenso wie an metabolischen Regulationen beteiligt sind (51, 52). Freigesetzte Mediatoren aus den weißen Fettzellen unterhalten stetig eine leichte Entzündung im Organismus bei Übergewichtigen (52). Diese Entzündungsprozesse könnten der wichtigste Faktor in der Assoziation zwischen Fettleibigkeit und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Diabetes mellitus und Psoriasis sein (53, 54).

**Diabetes mellitus** umfasst eine Gruppe metabolischer Erkrankungen, die mit erhöhten Blutglucose-Spiegeln durch Defekte bei der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung einhergehen. Die häufigste Form, der Typ 2 Diabetes zeichnet sich durch eine starke genetische Komponente aus. Beim Diabetes mellitus Typ 1 kommt es infolge einer autoimmunen Zerstörung des Pankreas zu ausbleibender Insulinsekretion (55). Auch hier besteht eine genetische Prädisposition bei erkrankten Familienmitgliedern. Diese ist jedoch, verglichen mit dem Diabetes mellitus Typ 2, wesentlich weniger ausgeprägt (55, 56). Bei allen Formen kommt es im Verlauf zu Mikro- und Makroangiopathien mit schwerwiegenden Schäden an Blutgefäßen, Herz, Nieren, Augen und Nervensystem (55-57). Die „World Health Organisation“ (WHO) schätzt die Prävalenz von Diabetes mellitus (alle Typen) in Deutschland auf insgesamt 7,4% (58). In einer Analyse der Krankenkassendaten von 65 Millionen Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit in den Jahren 2009 und 2010 wird allein von 5,8 Millionen Menschen mit Typ 2 Diabetes ausgegangen (59).

**Hepatitis B (HBV) und C (HCV)** gehören zu den häufigsten Viruserkrankungen des Menschen. Dabei wird Hepatitis B insbesondere sexuell übertragen. Ein Großteil der Infizierten erlebt eine asymptomatische bis milde akute Infektion. In nur etwa 5% der Fälle kommt es zu einer chronischen Trägerschaft oder einer chronischen Hepatitis (55, 56, 60,

61). Hier besteht im Verlauf ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines hepatischen Karzinoms. Diagnostisch steht die Bestimmung von mit dem Virus assoziierten Antigenen, Antikörpern sowie zirkulierender HBV-DNA und Transaminasen im Vordergrund (55, 56, 60, 61). Bei der Hepatitis C handelt es sich um eine durch verschiedene Genotypen des HCV-RNA-Virus ausgelöste Hepatitis mit meist chronischem Verlauf und ebenfalls erhöhtem Risiko für Leberzirrhose und hepatozelluläre Karzinome (55, 56, 62). Die Übertragung erfolgt größtenteils parenteral. Entscheidend in der Diagnostik ist der Nachweis von HCV-RNA (55, 56, 62). Die Prävalenz von Hepatitis C scheint bei Patient\*Innen mit Psoriasis höher als die der Normalbevölkerung (63). Es scheint jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Psoriasis und Hepatitis B zu geben (64). Nichtsdestotrotz geht die WHO global von 257 Millionen Hepatitis B-Infizierten und 71 Millionen Hepatitis C-Erkrankten aus (65). In Deutschland wurde anti-HCV bei 0,3% und eine akute oder chronische Hepatitis B-Infektion bei ebenfalls 0,3% nachgewiesen (66). Das Robert-Koch-Institut geht jedoch von einer weit höheren Anzahl Infizierter aus, da Risikogruppen in der untersuchten Stichprobe unterrepräsentiert waren (60, 62).

Neben Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus und Infektionen wie viralen Hepatitiden gehört eine **Niereninsuffizienz** zu den häufigen Krankheitsbildern im klinischen Alltag. Nierenfunktionsstörung treten insbesondere in höheren Altersgruppen auf (55, 56). Da die Niere sowohl die Ausscheidung als auch endokrine Funktionen reguliert, kommt es bei Fehlfunktionen zu Störungen im Elektrolyt-, Säure-Basen- und Wasserhaushalt sowie zu Anämie und Osteopathien (55, 56). Die häufigste Ursache chronischer Niereninsuffizienzen ist die diabetische Nephropathie. Ein akutes Nierenversagen ist in 60% der Fälle Ursache einer renalen Minderperfusion im Rahmen von Hypovolämien, Anämien oder Hypotonus verschiedenster Genese (55, 56). In Deutschland besteht bei 2,3% aller Erwachsenen eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von unter 60 ml/min (67).

In den letzten Jahren hat die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in den westlichen Industrienationen stetig zugenommen (68-70). Bei ständig steigender Lebenserwartung ist auch mit immer mehr Erkrankungen des höheren Lebensalters, wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Niereninsuffizienzen zu rechnen (71, 72). Auch wenn durch Einführung direkt antiviraler Medikamente in der Hepatitis-C-Therapie mit einem Rückgang der Infektionen zu rechnen ist (73), und auch effektive Therapieoptionen bei Hepatitis-B verfügbar sind, bleiben virale Hepatitiden eine große Belastung des Gesundheitssystems in Deutschland und auf globaler Ebene (61, 65). In diesem Zusammenhang sind Analysen zu möglichen Risiken systemischer Therapien bei diesen Patient\*Innengruppen als sinnvoll zu betrachten.

In Abbildung 2 sind bekannte Risiken für die hier untersuchten Komorbiditäten der einzelnen Medikamente zusammengefasst. Bis auf Acitretin wirken alle systemischen Therapieoptionen immunmodulierend (74-85). Dies könnte sowohl Einflüsse auf Patient\*Innen mit Diabetes mellitus, als auch viraler Hepatitis haben. Für einen Großteil der in Leitlinien als Therapie der ersten Wahl vorgeschlagenen Behandlungsoptionen ist ein hepatotoxisches Potential in den „Summary of product characteristics“ (Smpc) der „European Medicines Agency“ (EMA) ausgewiesen (74-77, 84-86). Insbesondere bei Therapie mit Methotrexat kann bei Langzeittherapie eine Leberfibrose und schließlich –zirrhose auftreten, vermutlich durch direkten Schaden an Leberzellen durch Inhibition der DNA/RNA-Synthese (87). Laut dem Hersteller besteht bei Therapie mit TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept und Infliximab) ein bekanntes Risiko für eine Hepatitis B-Reaktivierung (75-77). Unter Etanercept-Behandlung sind laut Fachinformation ebenfalls Fälle einer Hepatitis C-Virus-Reaktivierung beschrieben (76). Die Sicherheitshinweise des Herstellers gründen auf Berichten einzelner Fälle. Um Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag abzuleiten wären detailliertere Darstellungen von Häufigkeit und Art der Risiken notwendig. Eine Niereninsuffizienz ist bei den konventionellen, systemischen Therapieoptionen als Kontraindikation gelistet (74, 84, 85). Biologika mit einem Molekulargewicht von unter 69 kDa werden dagegen in der Regel renal ausgeschieden (88, 89). Das Molekulargewicht aller in dieser Arbeit untersuchten Biologika liegt zwischen 144 – 151 kDa, womit keine relevante Akkumulation bei Niereninsuffizienz zu erwarten ist (75-82). Inwieweit jedoch zusätzliche Sicherheitsrisiken bei Patient\*Innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei den konventionellen systemischen Therapieoptionen bestehen, bleibt auf Grundlage der aktuellen Empfehlungen unklar.



Medikamente	Immunmodulierend	AST/ALT-Erhöhung	KI Lebererkrankung	KI Infektion	HBV-Reaktivierung	HCV-Reaktivierung	KI Niereninsuffizienz
Acitretin	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja
ADA	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein
APR	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
BRO	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
CsA	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
ETA	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein
FUMA	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
GUS	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
IFX	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein
IXE	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
MTX	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
SEC	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
UST	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Abkürzungen; ADA = Adalimumab; ALT = Alaninaminotransferase; APR = Apremilast; AST = Aspartataminotransferase; BRO = Brodalumab; CsA = Cyclosporin A; ETA = Etanercept; FUMA = Fumarate; GUS = Guselkumab; IFX = Infliximab; IXE = Ixekizumab; KI = Kontraindikation; MTX = Methotrexat; SEC = Secukinumab; UST = Ustekinumab

Abbildung 2 Risiken Therapieoptionen Psoriasis auf Grundlage der EMA (74-85)

## Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit entstand im Zuge der Aktualisierungen der European Psoriasis Guideline (33, 34). Teile der vorangegangenen Leitlinie befassten sich mit Patient\*Innen mit Psoriasis und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hepatitis, Nierenfunktionsstörungen, HIV-Infektionen, Tumorerkrankungen, neurologischen, psychologischen und kardialen Erkrankungen sowie chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (90). Evidenzbasierte Empfehlungen mit Angaben zur Sicherheit der zu verwendenden Medikamente fehlen für diese Populationen derzeit in der Europäischen Union (EU), wie auch in den deutschen Leitlinien (13, 30, 90, 91). Die bestehenden Empfehlungen sind konsensbasiert, das heißt sie gründen sich auf strukturiert abgestimmte Standpunkte von Expert\*Innen der entsprechenden Fachgebiete (92, 93). Dementsprechend entstand der Bedarf einer evidenzbasierten Evaluation der Sicherheit und Effektivität von zugelassenen Psoriasis-Medikamenten bei Patient\*Innen mit Komorbiditäten. Virale Hepatitiden, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz stellen im klinischen Alltag ein häufiges Problem dar. Die Datenlage für diese Patientengruppe ist besonders schlecht, da sie auf Grund der Komorbidität teilweise von klinischen Studien ausgeschlossen werden (94, 95). Um diese Lücke zu schließen, ist es Ziel dieser Arbeit, die vorhandene Evidenz systematisch aufzuarbeiten, um damit den Expert\*Innen eine transparente Informationsgrundlage für evidenz- und konsensbasierte Handlungsanweisungen bereit zu stellen.

## 4. Methodik

Diese Arbeit besteht aus drei systematischen Reviews (mit Meta-Analyse) die nach den methodischen Empfehlungen des „Cochrane Handbooks for Systematic Reviews“ angefertigt wurden (96). Die Berichterstattung erfolgte auf Grundlage der „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Guideline“ (97). Ergänzend dazu richten sich diese Reviews nach den Vorgaben der „Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) – Guideline“, welche in insgesamt neun Punkten einen Leitfaden zur transparenten Berichterstattung bei vorrangig quantitativen Synthesemethoden in systematischen Reviews darstellt (98).

In diesem Kapitel werden die methodischen Vorgehensweisen zur Erstellung der hier durchgeführten systematischen Übersichtsarbeiten erläutert. Thematische Grundlage aller war die Evaluation von Sicherheit und Effektivität der verschiedenen Therapieoptionen der Psoriasis

1. bei Patient\*Innen mit Diabetes mellitus,
2. bei Patient\*Innen mit viraler Hepatitis
3. sowie bei Patient\*Innen mit akuter oder chronischer Nierenfunktionsstörung.

### Fragestellungen

Folgende Schlüsselfragen der „EuroGuiDerm Psoriasis Guideline“ standen im Zentrum dieser Arbeit (33, 34):

Diabetes mellitus	<i>Wie soll die Therapie der Psoriasis bei Patient*Innen mit Diabetes mellitus erfolgen?</i>
Virale Hepatitis	<i>Wann und wie sollten Psoriasis-Patient*Innen auf virale Hepatitiden untersucht werden und wie sollte das klinische Management entsprechend der Aktivitätsstadien bei positivem Testergebnis aussehen?</i>
Nierenfunktionsstörung	<i>Wie soll die Therapie der Psoriasis bei Patient*Innen mit Nierenversagen oder renalem Funktionsverlust erfolgen?</i>

### PICO

Die Erstellung einer konkreten Fragestellung als Basis für die folgende Suche ist wichtig, da die Qualität der Literatursuche maßgeblich die des Reviews bestimmt (99). Als Hilfsmittel empfiehlt Cochrane die Nutzung von PICO(s). PICO(s) steht als Akronym für „Patient-Intervention-Comparison-Outcome“ sowie zusätzlich „Study design“ und deckt damit alle

relevanten Komponenten von therapeutischen Fragestellungen ab (96, 100). Die entsprechenden Überlegungen zur Fragestellung dieser Arbeit anhand von PICO sind im Folgenden als Überblick dargestellt. Detaillierte Erläuterungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in den darauffolgenden Abschnitten dieses Kapitels.

Erwachsene mit <b>Psoriasis</b> jeden Typs und ...			
<b>Patient</b>	<b>Diabetes mellitus</b> Typ 1 oder 2	Akuter/chronischer <b>viraler Hepatitis</b> durch Hepatitis A/B/C-Virus	Akuter/chronischer <b>Nierenfunktionsstörung</b> jeder Genese
	<p><u>Topisch:</u> Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Salicylsäure, Steinkohleteer, Tazaroten, Urea sowie verschiedene Kortikosteroide und Vitamin D3-Derivate</p>		
<b>Intervention</b>	<p><u>Systemisch:</u> Acitretin, Apremilast, Cyclosporin, Fumarate, Methotrexat, Phototherapie</p> <p><u>Inklusive Biologika:</u> Adalimumab, Brodalumab, Etanercept, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab</p>		
<b>Comparison</b>	Placebo/andere Intervention/keine Vergleichsgruppe		
	<p><u>Effektivität:</u> Hautbeteiligung (PASI, BSA oder andere studienspezifische Methode); Lebensqualität (DLQI, SF-36 oder andere studienspezifische Methode)</p> <p><u>Sicherheit:</u> Art und Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen</p>		
<b>Outcome</b>	HbA1c (%), Nüchtern-Glucose (mg/dl) oder studienspezifische Ergebnisse	AST/ALT (IU/ml), Viruslast (Kopien/ml oder IU/ml), berichtete Reaktivierung entsprechend der Definition in der jeweiligen Studie	glomeruläre Filtrationsrate (ml/min), Kreatinin (mg/dl) oder andere berichtete Endpunkte
<b>Study design</b>	randomisiert kontrollierte Studien, klinische Studien (mit und ohne Vergleichsgruppe), Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien sowie Fallserien und Fallberichte		

Ein **systematisches Review** basiert auf einer konkret formulierten Fragestellung als Teil eines Protokolls, das zu Beginn der Arbeit auf öffentlich zugänglichen Plattformen registriert wird (PROSPERO 2018: CRD42018087908 (101)). Das Protokoll spezifiziert neben der Fragestellung die Suchstrategie, die weitere Suchmethodik, die Ein- und Ausschlusskriterien, die geplante Datenextraktion mit anschließender Datensynthese und die methodische Evaluation der Studien. Im Review wird Bias durch die initial festgelegten Prozesse im

Protokoll vermindert. Ein systematisches Review zeichnet sich durch autorenunabhängige Auswahl der einzuschließenden Studien, Berichterstattung und Evaluation des Risikos für Bias in allen eingeschlossenen Publikationen aus (102).

### **Literatursuche**

Die Literatursuche als wichtige Grundlage eines systematischen Reviews erfolgt standardisiert entsprechend der vorher festgelegten Suchstrategie in allen im Protokoll angegebenen Datenbanken (96). Für diese Arbeit erfolgten drei systematische Literatursuchen am 15.01.2018 in den Datenbanken MEDLINE Ovid (1946 bis 15. Januar 2018), Embase Ovid (ab 1974 bis 15. Januar 2018) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Ausgabe 1)“. Zusätzlich wurden die „WHO Health Organization International Clinical Trials Registry platform“ und das „U.S. National Institutes of Health Ongoing Trials Register“ durchsucht. Zur weiteren Identifikation relevanter Studien wurden die Referenzlisten eingeschlossener Studien geprüft. Monatliche Updates der gesamten Suche erfolgten bis einschließlich Januar 2020. Die Suchstrategie wurde initial für Embase via Ovid erstellt und dann für die verschiedenen Datenbanken modifiziert (die Suchstrategie ist auf Anfrage in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence-Based Medicine [AG Nast] einsehbar). Es wurden keine Einschränkungen bezüglich des Studientyps, des Publikationszeitraums oder der Sprache vorgenommen.

### **Studientypen**

Es wurden randomisiert kontrollierte Studien (RCT), klinische Studien (mit und ohne Vergleichsgruppe), Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien sowie Fallserien und Fallberichte eingeschlossen. Zum Einschluss der Studien in die einzelnen systematischen Reviews wurde ein schrittweiser Ansatz entsprechend der Evidenz-Hierarchie genutzt (103). Bei Vorhandensein von randomisiert kontrollierten Studien (Review „Diabetes mellitus“ und „virale Hepatitis“) wurde auf die Auswertung von Fallserien und -berichten verzichtet.

### **Einschlusskriterien**

Entsprechend der oben dargestellten Kriterien nach PICO wurden alle Studien an Erwachsenen mit der klinischen Diagnose einer Psoriasis jeden Typs und begleitendem Diabetes mellitus, viraler Hepatitis oder Niereninsuffizienz vor Studienbeginn eingeschlossen. Studien an Patient\*Innen mit der klinischen Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 wurden eingeschlossen. Virale Hepatitis wurde als serologischer, virologischer oder innerhalb der Studie verwendeter Nachweis von Hepatitis A, B oder C Viren definiert. Niereninsuffizienz umfasste sowohl die akute als auch chronische Verlaufsform jeglicher Genese.

Studien zu allen in den deutschen Leitlinien sowie im Update der europäischen Leitlinien berücksichtigten Therapieoptionen (Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Salicylsäure, Steinkohleteer, Tazaroten, Urea sowie verschiedene Kortikosteroide und Vitamin D3-Derivate) sowie Phototherapien und systemischen Medikamenten (Acitretin, Apremilast, Cyclosporin, Fumarate, Methotrexat) einschließlich Biologicals (Adalimumab, Brodalumab, Etanercept, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab) wurden eingeschlossen. Sowohl Studien, die eine Intervention mit einer anderen Behandlung oder Placebo verglichen als auch Studien ohne Vergleichsgruppe wurden berücksichtigt.

Mindestens eines der folgenden Ergebnisse musste berichtet werden:

1. Eine klinische Verbesserung der Psoriasis anhand etablierter Messinstrumente wie dem „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) und der „Body Surface Area“ (BSA) oder anhand anderer studienspezifisch verwendeter Methoden.
2. Eine Veränderung der Lebensqualität anhand etablierter Messinstrumente wie dem „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) oder dem „Short Form (36) Health Survey“ (SF-36) oder anhand anderer studienspezifisch verwendeter Methoden.
3. Art und/oder Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen sowie solchen, die zu einem Abbruch der Studienteilnahme führten. Ein schweres unerwünschtes Ereignis wurde, angelehnt an die Definition der „U.S. Food and Drug Administration“, als jede unerwünschte Wirkung definiert, die zu einer Behandlung im Krankenhaus führen oder diese verlängern könnte, den verlängerten Gebrauch von medizinischen Hilfsmitteln nötig machen würde oder zum Tod des Patient\*Innen führen könnte (104).
4. Auswirkung der Therapie auf die entsprechende Komorbidität, gemessen an krankheitsspezifischen Parametern.
  - I „Diabetes mellitus“: HbA<sub>1c</sub> in %, Nüchtern-Glucose im Plasma in mg/dl, andere studienspezifische Ergebnisse
  - II „virale Hepatitis“: Schädigung des Lebergewebes durch einen Anstieg von Transaminasen (AST/ALT) in IU/ml, Krankheitsaktivität anhand der Viruslast in Kopien/ml oder IU/ml, berichtete Reaktivierung der viralen Hepatitis nach studieneigenen Definitionen
  - III „Niereninsuffizienz“: Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate nach studienspezifischer Berechnungsmethode in ml/min, Kreatinin-Wert im Serum in mg/dl, anderer studienintern verwendeter Endpunkte

Wann immer möglich, wurden die oben genannten Endpunkte zu unterschiedlichen Zeitpunkten extrahiert.

## **Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Studien an Patient\*Innen < 18 Jahren sowie an Patient\*Innen mit überwiegender Psoriasis Arthritis aufgrund der abweichenden Pathophysiologie und Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung.

## **Studienselektion und Datenextraktion**

Entsprechend den Vorgaben für die Erstellung eines systematischen Reviews wurden alle durch die Suche identifizierten Studien in Titel und Abstract auf die im vorherigen Abschnitt beschriebene Kriterien geprüft. Die im Titel- und Abstract-Screening eingeschlossenen Studien wurden im nächsten Schritt im Volltext gesichtet und detailliert nach Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Ausschlussgründe für alle daraufhin nicht-inkludierten Volltexte wurden vermerkt und sind auf Anfrage in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence-Based Medicine (AG Nast) verfügbar.

Für alle drei Gruppen wurden folgende Daten extrahiert: Autor\*Innen, Jahr der Publikation, Ort, Studiendesign, Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patient\*Innen wie beispielsweise Alter und Geschlecht, Details zu der erfolgten Intervention, Details zu Co-Interventionen, Anzahl und Gründe für Studienabbruch, Art und Anzahl aufgetretener unerwünschter Ereignisse, Anzahl der Patient\*Innen mit Verschlechterung der entsprechenden Komorbiditäten, Anzahl an Patient\*Innen mit Verbesserung der Psoriasis, Anzahl an Patient\*Innen mit Verbesserung der Lebensqualität, Zeitpunkt der Endpunkterhebung und Anzahl eingeschlossener Patient\*Innen.

Für die Gruppen „virale Hepatitis“ und „Diabetes mellitus“ wurden 50% der Datenextraktion mit hoher Übereinstimmung durch einen zweiten Mitarbeitenden überprüft.

## **Methodische Studienqualität**

Für einen **Überblick** der methodischen Studienqualität wurden alle eingeschlossenen Studien initial anhand der „Levels of Evidence from the Center of Evidence Based Medicine (2011)“ eingeordnet (105). Das Tool bietet anhand kurzer Beschreibungen die Möglichkeit, Evidenz zu verschiedenen Arten von Fragestellungen in fünf Level einzuordnen, wobei Level 1 als beste Evidenz beispielsweise systematische Reviews von RCTs umfasst. Das Tool wurde vom „Center for Evidence-Based Medicine der University of Oxford“ bereitgestellt, um insbesondere Kliniker\*Innen die Möglichkeit zu geben, vorhandene Evidenzen zeiteffizient methodisch einzuordnen (106, 107). Nachteilig an diesem Tool ist die fehlende Evaluation von unterschiedlichen Bias-Arten, abgestimmt auf verschiedene Studientypen. Eine systematische Evaluation des Biasrisikos – zu Deutsch Verzerrungsrisiko – in den eingeschlossenen Studien ist ein essenzieller Teil jeden systematischen Reviews. Bias ist nicht zu verwechseln mit Ungenauigkeiten, basierend auf zufälligen Fehlern, oder mit der externen Validität eines Ergebnisses. Verzerrungsrisiken können, in verschieden starkem

Ausmaß, sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung des berichteten Effekts führen. Eingangs sollten mögliche Biasrisiken in den eingeschlossenen Studien geprüft werden, die zu einer verzerrten Ergebnisdarstellung im systematischen Review führen könnten. Auf der nächsten Ebene sollte die erfolgte Datensynthese oder Meta-Analyse an sich auf Bias, zum Beispiel durch fehlende Daten oder den Ausschluss nicht synthetisierbarer Studien, untersucht werden (108).

Die Cochrane Kollaboration empfiehlt die Verwendung evidenzbasierter Tools zur Evaluation des Risikos für Bias (108, 109). Entsprechend dieser Empfehlungen, wurden **randomisiert kontrollierte Studien** anhand des „Risk of Bias 2.0. Tool“ (RoB 2.0) untersucht (110). Das Tool evaluiert vordergründig fünf Arten von Bias umfangreich anhand mehrerer Fragestellungen. Eine abschließende Beurteilung des möglichen Verzerrungsrisikos kann anhand von Algorithmen zur Auswertung im Tool in niedriges (engl. low) Risiko, hohes (engl. high) Risiko oder „einige Bedenken“ (engl. some concerns) in Bezug auf das Risiko für Bias erfolgen. Folgende Domänen sind enthalten:

1. Bias durch Generierung der Randomisierungssequenz (engl. bias arising from the randomization process (109, 110))
2. Bias durch Abweichungen von der geplanten Intervention (engl. bias due to deviations from intended interventions (109, 110))
3. Bias durch fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (engl. bias due to missing outcome data (109, 110))
4. Bias bei der Endpunkterhebung (engl. bias in measurement of the outcome (109, 110))
5. Bias durch selektives Berichten von Endpunkten (engl. bias in selection of the reported result (109, 110))

Eine Gesamtbeurteilung aller Domänen schließt sich am Ende an (109).

Eine Evaluation **prospektiver nicht-randomisierter Studien** mit Vergleichsgruppe erfolgte anhand des „ROBINS-I-Tools“ (111). Es werden sieben Domänen untersucht :

1. Bias durch Störfaktoren (engl. bias due to confounding (111, 112))
2. Bias durch Selektion der Teilnehmer\*Innen (engl. bias in selection participants into the study (111, 112))
3. Bias durch die Erfassung der Interventionen (engl. bias in classification of interventions (111, 112))
4. Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase (engl. bias due to deviations from the intendend interventions (111, 112))
5. Bias durch fehlende Daten (engl. bias due to missing outcome data (111, 112))

6. Bias bei der Endpunkterhebung (engl. bias in measurement of outcomes (111, 112))
7. Bias durch selektives Berichten von Endpunkten (engl. bias in selection of the reported result (111, 112))

Eine Zusammenfassung erfolgt separat in jeder Domäne sowie als Gesamtbeurteilung in niedriges, moderates, ernstzunehmendes und kritisches Risiko für Bias (112, 113).

Um zusätzlich zur Evidenz auch **Fallberichte**, welche an sich ein hohes Risiko für Bias aufweisen, methodisch zu evaluieren wurden alle eingeschlossenen Studien dieser Art anhand der „Checklist for Case Reports – The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews“ (114) auf Bias geprüft und in einer Darstellung verglichen. Das Tool besteht aus acht Fragen zu vorhandenen Angaben im Fallbericht wie Patientencharakteristika (Demographie, medizinische Vorgeschichte, aktuelle Anamnese), erfolgter Diagnostik und Interventionen, Nebeneffekten der Therapie sowie aus einer abschließenden Beurteilung des Fallberichts als Ganzes. (114)

### **Meta-Analyse**

Eine Meta-Analyse wurde anhand der Vorgaben des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (96) mit dem Programm Review Manager 5.3 (115) angestrebt. Studien mit homogenem Design und vollständiger Berichterstattung des entsprechenden Ergebnisses eignen sich für die Erstellung einer gepoolten quantitativen Datenanalyse (116, 117). Je nach Studienart und berichtetem Datentyp sind verschiedene Methoden sinnvoll (118). Dichotome Endpunkte können durch Berechnung relativer Risiken oder Chancenverhältnisse (engl. Odds-Ratio) dargestellt werden (119). Engels et al. fanden bei einem Vergleich der Aussagen aus Chancenverhältnissen und Risikodifferenzen in 125 Meta-Analysen keine relevanten Unterschiede (120). Entsprechend wurden in dieser Arbeit die relativen Risiken berechnet, da diese in der Regel für die Anwender der Leitlinie intuitiv besser verständlich sind als Chancenverhältnisse (Odds-ratio). Für kontinuierliche Daten mit identischen verwendeten Skalen eignet sich die mittlere Änderung (engl. mean difference), wohingegen bei heterogenen Skalen die standardisierte mittlere Änderung (engl. standardised mean difference) zu verwenden ist (121). Bei identischen Skalen konnte in diesem Review die mittlere Änderung berechnet werden. Für eine gepoolte Zusammenfassung von relativen Risiken oder der mittleren Änderung eignen sich drei Methoden – zwei „fixed-effects“ (122) und ein „random-effects“-Modell (123). Bei nicht völlig homogenen Studien wurden die folgenden Meta-Analysen auf Basis des „random-effects-Modells“ erstellt. Durch Berechnung von Konfidenzintervallen konnten Variationen zwischen den Studien erfasst und Ergebnisse eingeordnet werden (118). Heterogenitäten der eingeschlossenen Studien können anhand des Chi<sup>2</sup>Test und der I<sup>2</sup>-Statistik abgeschätzt werden (118). Bei bestehenden Bedenken bezüglich Heterogenitäten eignen sich



Subgruppenanalysen zur weiteren Verifizierung (118). Für die vorliegende Arbeit wurde nach Cochrane Empfehlungen (118) ab einem Cut-off von  $I^2 > 40\%$  eine relevante Heterogenität angenommen. Eine moderate Heterogenität wurde bei  $I^2 < 50\%$  eingeschätzt. Bei hoher  $I^2$  ( $I^2 > 50\%$  = bedeutende Heterogenität) waren Subgruppenanalysen nach Biasrisiko geplant. Bei kleiner Studienanzahl in diesem Review (und damit größerer Wahrscheinlichkeit für relevante Heterogenität) wurden die aufgeführten Bereiche für  $I^2$  niedrig angesetzt.

Studien, die sich methodisch und/oder klinisch stark voneinander unterscheiden eignen sich nicht für die Erstellung einer Meta-Analyse (124-126). Bestehen Bedenken bezüglich nicht veröffentlichter Studien oder einzelnen Ergebnissen sollte ebenfalls auf eine Meta-Analyse verzichtet werden (117).

Meta-Analysen haben ein großes Potential irreführende Ergebnisse zu liefern - insbesondere, wenn die Durchführbarkeit im Hinblick auf das Studiendesign und mögliche Bias-Risiken keiner kritischen Evaluation unterliegt (125, 127). Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit die methodische Studienqualität immer mit den Ergebnissen zusammen berichtet.

### **Diabetes mellitus:**

Klinische Daten aus RCTs an einem Medikament im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Placebo/andere Intervention) wurden gepoolt. Für die Endpunkte PASI75 und DLQI wurde eine Meta-Analyse an Psoriasis-Patient\*Innen mit Daten aus weiteren RCTs erstellt. Ziel war ein Vergleich der Wirksamkeit einer Intervention zwischen Psoriatiker\*Innen mit und ohne Diabetes mellitus. Als Teil der „EuroGuiDerm-Leitlinie für systemische Psoriasis-Therapie“ (33, 34) greift diese Arbeit hierfür auf die dynamische Suche und Liste der eingeschlossenen Studien der Cochrane Netzwerk-Meta-Analyse (128) zurück. Nur RCTs mit identischen Endpunkten (PASI75, DLQI), gleicher Intervention (Adalimumab) und Kontrollgruppe (Placebo) wurden eingeschlossen. Für dichotome Endpunkte wurde ein relatives Risiko mit 95%igem Konfidenzintervall berechnet (PASI75, unerwünschte Ereignisse). Kontinuierliche Endpunkte (DLQI, Nüchtern glukose, HbA<sub>1c</sub>, Insulinsensitivität) wurden durch Berechnung der mittleren Differenz mit 95%igem Konfidenzintervall ausgewertet (121, 129). Die Heterogenitätsprüfung wurde durch Verwendung der  $I^2$ -Statistik durchgeführt (118). Bei Heterogenität von  $I^2 < 50\%$  waren Subgruppenanalysen nach Bias-Risiko nicht notwendig. Ein Random-Effects-Modell und Mantel-Haenszel-Test wurde (bei kleiner Studienanzahl mit nicht auszuschließender Studienheterogenität) für alle Meta-Analysen verwendet. Meta-Analysen wurden mit dem Programm Review Manager 5.3 (115) durchgeführt und Forest-Plots erstellt.

### **Virale Hepatitis:**

Bei heterogenen Studien mit vorwiegend retrospektivem Studiendesign konnte keine Meta-Analyse erstellt werden. Als Grundlage für die Berichterstattung diente die „Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) – Guideline“ (98).

Ausschließlich Studien zu Hepatitis B und C konnten identifiziert werden. Die Daten der eingeschlossenen Studien wurden in die Gruppen Hepatitis B und/oder Hepatitis C sortiert. Anschließend erfolgte eine Unterteilung nach Studiendesign in prospektive Studien und retrospektiven Register- und Kohortenstudien. Folgend wurden Einzeldaten aus retrospektiven Studien (mit Ausnahme von Studien basierend auf Krankenkassendaten) nach Medikamenten gruppiert. Innerhalb dieser Gruppen wurden relevante Endpunkte (PASI75/50, Anstieg der Transaminasen, Viruslast, Anzahl HBV/HCV-Reaktivierungen, andere unerwünschte Ereignisse) im Verhältnis zur Gesamtzahl der Gruppe dargestellt. Bei fehlenden Endpunkten wurde der entsprechende Einzeldatensatz aus der Auswertung exkludiert.

### **Niereninsuffizienz:**

Die Erstellung einer Meta-Analyse war bei heterogenem Studiendesign und vorrangig eingeschlossenen Fallserien und -berichten nicht möglich. Die Berichterstattung orientierte sich an den Empfehlungen der Vorgaben der „Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) – Guideline“ (98).

Initial erfolgte eine Gruppierung nach Studiendesign in retrospektive Kohortenstudien und Fallserien/-berichte. Folgend wurden alle extrahierten Einzeldaten aus Fallserien/-berichten nach Medikamenten gruppiert (siehe Abbildung 3). Innerhalb dieser Medikamentengruppen wurden die Ergebnisse aller relevanter Endpunkte wie PASI75, DLQI oder Rate an unerwünschten Wirkungen ins Verhältnis zu der Gesamtzahl an Patient\*Innen der Gruppe gesetzt. Fehlende Daten wurden als neutrales Ergebnis in die Auswertung einbezogen.

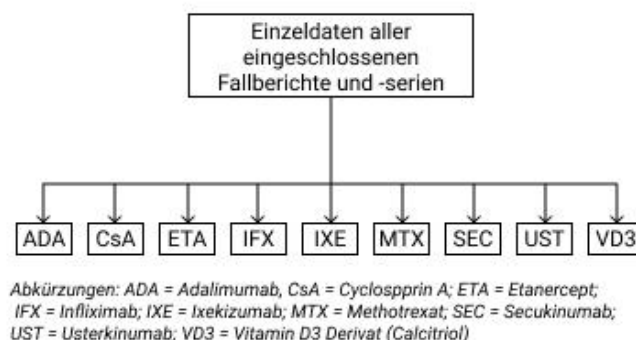


Abbildung 3 Niereninsuffizienz: Datensynthese von Fallserien/-berichten

## 5. Ergebnisse

### Diabetes mellitus

#### Studienselektion

1450 Studien wurden nach erfolgter Suche am 15.01.2018 und Aktualisierungen bis einschließlich Januar 2020 in Titel und Abstract geprüft. 215 Studien wurden im Volltext evaluiert. Final eingeschlossen wurden neun Publikationen, darunter fünf prospektive Studien (130-134), drei Studien basierend auf Register- oder Krankenkassendaten (135-137) sowie eine weitere retrospektive Studie (138). Eine detaillierte Übersicht der erfolgten Literatursuche ist in Abbildung 4 „Literatursuche Diabetes mellitus“ dargestellt. Da fünf prospektive Studien (130-134) mit Daten aus überwiegend randomisiert kontrollierten Studien (RCT) inkludiert wurden (139-148), wurde auf die Auswertung von retrospektiven Beobachtungsstudien mit weniger als 100 Patient\*Innen mit Diabetes mellitus sowie auf Fallserien und -berichte verzichtet. Eine Übersicht der ausgeschlossenen Studien mit Angabe von Ausschlussgründen nach Prüfung der Volltexte ist auf Anfrage in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence-Based Medicine (AG Nast) verfügbar.

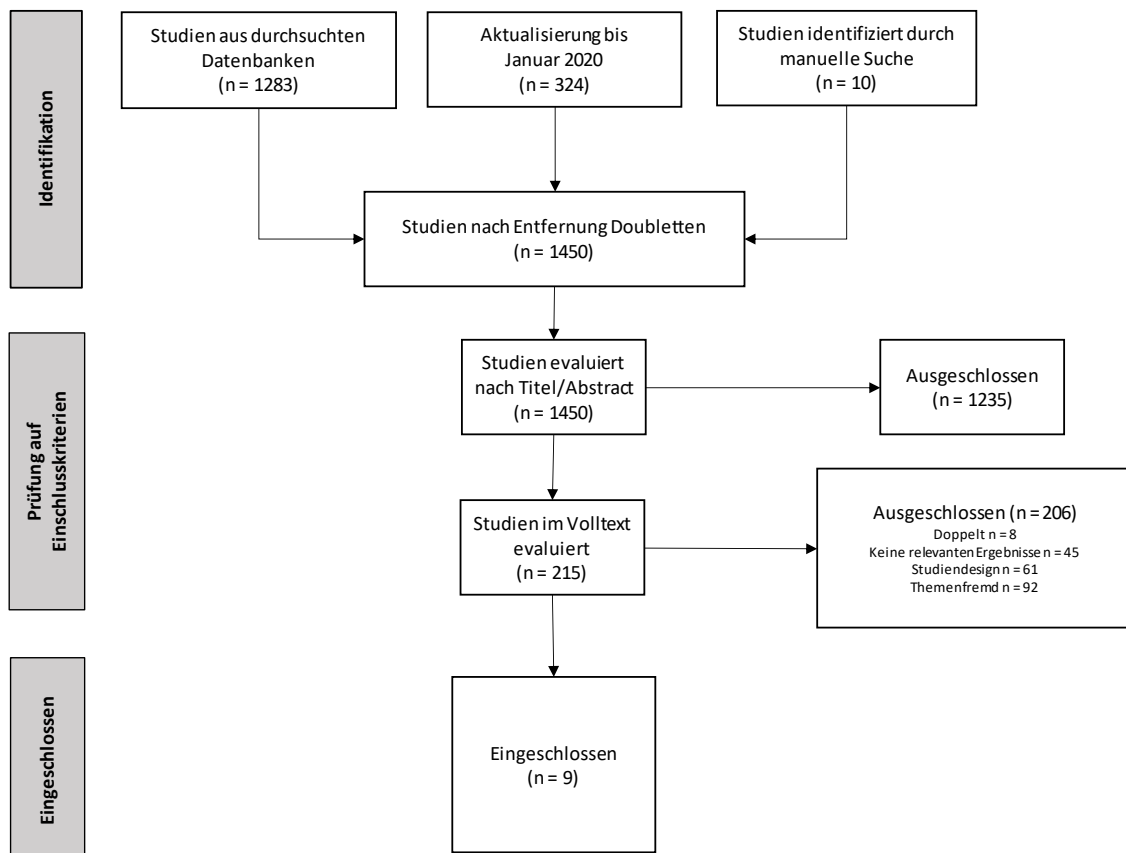


Abbildung 4 Literatursuche Diabetes mellitus

Initial erfolgte eine Aufteilung in prospektive und retrospektive Studien. Es konnten Daten für 3630 Patient\*Innen mit Psoriasis und Diabetes mellitus extrahiert werden. 16% (579/3630) dieser Patient\*Innendaten stammen aus prospektiven Studien (130-134, 139-148). Es wurde keine Studie zu topischen Therapien, Acitretin, Fumaraten, Ixekizumab oder Brodalumab gefunden.

**Interventionen:** Ein Überblick über die eingeschlossenen **prospektiven Studien** findet sich in Tabelle 1. Vier Publikationen (130, 132-134) analysierten Daten aus RCTs (139-148). Verglichen wurden Adalimumab (134, 144) und Apremilast (133, 140-142, 145-147) mit Placebo und Etanercept in verschiedener Dosierung (132, 148), wie auch Etanercept mit Secukinumab oder Ustekinumab (130, 139, 143). Eine prospektive randomisierte Studie untersuchte die Sicherheit von TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) im Vergleich zu einer Patient\*Innengruppe mit anderen systemischen und topischen Medikamenten (131).

Tabelle 2 zeigt die Interventionen der eingeschlossenen **retrospektiven Studien**. Eine Registerstudie verglich Adalimumab-, Etanercept- oder Ustekinumab-Therapie mit der Gabe von Nicht-Biologika (135). Zwei Studien auf der Basis von amerikanischen Krankenkassendaten verglichen Methotrexat mit (zusätzlicher) Biologika-Therapie oder Phototherapie (136, 137). Eine retrospektive Kohortenstudie ohne Vergleichsgruppe zur Sicherheit von Cyclosporin wurde eingeschlossen (138).

Tabelle 1 Ergebnisse Patient\*Innen mit Diabetes mellitus – prospektive Studien

Autor*Innen (J)	(Ggf. Autor*Innen der Originalpublikation)	Intervention	Dauer/ Messzeitpunkt (M)	Patient*Innen (n)	Diabetiker*Innen (n)	Ergebnisse				
						Psoriasis-Score	Mittlere Änderung HR-QOL (Ø ±SD)	Diabetes-Endpunkte Mittlere Änderung (Ø ±SD)	Unerwünschte Ereignisse	Biasrisiko (RoB2.0)
Al-Mutairi, N., Shabaan, D. (2016)		ADA, ETA, IFX	6	34	34	nv	nv	HbA <sub>1c</sub> (%) -1.3; FPG (mmol/l) -2.74±0.34; IS 1.2±0.4	nv	Hohes Risiko
		D3, CsA MTX		29	29			HbA <sub>1c</sub> (%) 0.2; FPG (mmol/l) -0.02±0.16; IS -0.3±0.12		
Kimball, A. B. et al. (2011)	(Menter, A. et al. [2008])	ADA (40mg/W)	4	814	73	PASI 75 n=46 (63%)	DLQI -7.1±6.3	Glucose (mmol/l) -0.47	SUW nicht infektiös n=2 (2.7%) SUW infektiös n= 1 (1.4%) Studienabbruch durch UW n=1 (1.4%)	Niedriges Risiko
		Placebo		398	52	PASI 75 n=2 (3.8%)	DLQI -1.3±5.8	Glucose (mmol/l) -0.65	SUW nicht infektiös n=2 (3.8%) SUW infektiös n=0 (0%) Studienabbruch durch UW n=2 (3.8%)	
Koenig, A.S. et al. (2011)	(Strohal, R. et al. [2013, Studienende 2010])	ETA (50mg/W) ETA (100mg/W)	3	273	35	nv	nv	HbA <sub>1c</sub> (%) -0.3; FPG (mmol/l) 0.1; IS 1.1	nv	Einige Bedenken (engl. some concerns)
Pinter, A. et al. (2019)	(Blauvelt, A. et al. [2017] Langley, R.G. et al. [2014])	ETA (50mg)	4	298	27	PASI100 n=1/27 (3.7%) PASI75 n=15/27 (55.6%) PASI50 n=8/27 (29.6%) <PASI50 n=3/27 (11.1%)	nv	nv	nv	Einige Bedenken (engl. some concerns)
		SEC (300mg)		867	68	PASI100 n=6/68 (8.8%) PASI75 n=50/68 (73.5%) PASI50 n=9/68 (13.2%) <PASI50 n=3/68 (4.4%)				
		UST (45/90mg)		318	97	PASI100 n=23/97 (23.7%) PASI75 n=57/97 (58.8%) PASI50 n=9/97 (9.3%) <PASI50 n=8/97 (8.2%)				
Puig, I. et al. (2019)	(Papp, K. et al. [2015] Paul, C. et al. [2015] Reich, K. et al. [2017] Kavanaugh, A. et al. [2014]; Cutolo, M. et al. [2016]; Edwards, C.J. et al. [2016])	APR	4 -13 (Messzeitpunkt: 4)	1089				HbA <sub>1c</sub> (%) -0.17		
		Placebo		719	163*	nv	nv	HbA <sub>1c</sub> (%) -0.03	nv	Hohes Risiko

Abkürzungen: \* = Patient\*Innen mit Antidiabetika; ADA = Adalimumab; APR = Apremilast; CsA = Cyclosporin A; D3 = Calcipotriol; DLQI = Dermatologischer Lebensqualitätsindex ; ETA = Etanercept; FPG = Fasting plasma glucose (Nüchternplasmaglukose); GOL = Golimumab; HbA<sub>1c</sub> = glykosyliertes Hämoglobin A1c; HR = Hazard Ratio; HR-QOL = Health related quality of life; IFX = Infliximab; IS = Insulinsensitivität (Homeostasis Modell Assessment (HOMA)); J = Jahr; M = Monat; MTX = Methotrexat; n = Anzahl; na = nicht anwendbar; nv = nicht verfügbar; Ø = Mittelwert; PASI = Psoriasis area severity index; PASI100/90/75/50 = 100/90/75/50-prozentige Reduktion des Ausgangswertes; SUW = schwere unerwünschte Wirkung; TNFi = Tumor Nekrose Faktor Inhibitor; UW = unerwünschte Wirkung; UST = Ustekinumab; W = Woche; σ = Standardabweichung

Tabelle 2 Ergebnisse Diabetes mellitus – retrospektive Studien

Autor*Innen (J)	Intervention	Studiendauer (Messzeitpunkt) M	Patient*Innen gesamt (n)	Anteil der Patient*Innen mit Diabetes n (%)	Ergebnisse		Biasrisiko (Oxford Levels of Evidence)
					Mittlere Änderung Diabetes ( $\bar{x}$ $\pm$ SD)	Unerwünschte Ereignisse	
Kalb, R. E. et al. (2015)	ADA (n=331) ETA (n=221) IFX (n=161) UST (n=440)	nv	11461	1459 (12.7% <sup>1</sup> )	nv	"presence of diabetes mellitus was found to be a significant predictor of serious infection" (HR 1.7; 95% KI, 1.25-2.23; p < 0.001)	Level 2/5
	Keine Biologika (n=204)						
Hong, J. R. et al. (2019)	CsA	3 (nv)	398	37 (9.3%)	nv	"The relative risk of a greater than 10% increase in serum creatinine levels was [...] 2.34 (HR) (95% KI, 1.59–3.45; p < 0.001) in diabetic patients" gegenüber Patient*Innen ohne DM	Level 3/5
Wu, J. J. et al. (2015)	MTX + ADA/ETA/IFX/Gol	12 (1-12)	118	99 (83.9% <sup>2</sup> )	HbA <sub>1c</sub> (%) -0.1 $\pm$ 1.0	nv	Level 2/5
			121	34 (28.1% <sup>2</sup> )	FPG (mg/dl) 3.7 $\pm$ 18.6		
	MTX		344	247 (71.8% <sup>2</sup> )	HbA <sub>1c</sub> (%) 0.0 $\pm$ 0.8		
			524	92 (17.6% <sup>2</sup> )	FPG (mg/dl) 1.3 $\pm$ 24.5		
Wu, J. J. et al. (2014)	TNFi	12 (innerhalb von 6)	1274	209/1274 (16.4% <sup>2</sup> )	FPG (mg/dl; Diabetiker*Innen n=35) 1.5 $\pm$ 40.7	nv	Level 2/5
	MTX		979	163/979 (16.7% <sup>2</sup> )	FPG (mg/dl; Diabetiker*Innen n=43) -15.6 $\pm$ 54		
	Phototherapie		4309	711/4309 (16.5% <sup>2</sup> )	na		

Abkürzungen: \* = Patient\*Innen mit Antidiabetika; ADA = Adalimumab; APR = Apremilast; CsA = Cyclosporin A; ETA = Etanercept; FPG = Fasting plasma glucose (Nüchternplasmaglukose); GOL = Golimumab; HbA<sub>1c</sub> = glykosyliertes Hämoglobin A1c; HR = Hazard Ratio; HR-QOL = Health related quality of life; IFX = Infliximab; IS = Insulinsensitivität (Homeostasis Modell Assessment (HOMA)); J = Jahr; M = Monat; MTX = Methotrexat; n = Anzahl; na = nicht anwendbar; nv = nicht verfügbar;  $\bar{x}$  = Mittelwert; TNFi = Tumor Nekrose Faktor Inhibitor; UST = Ustekinumab; W = Woche;  $\sigma$  = Standardabweichung; 1 = bezogen auf alle Patient\*Innen; 2 = bezogen auf alle Patient\*Innen einer Untergruppe

**Verbesserung der Psoriasis (PASI75):** Zwei Studien (130, 134) mit Daten aus RCTs konnten eingeschlossen werden (139, 143, 144) (siehe Tabelle 1). Pinter et al. berichteten wie viele Patient\*Innen mit Diabetes unter Etanercept ( $n_{\text{Etanercept}}= 27/192$ ), Secukinumab ( $n_{\text{Secukinumab}}= 68/192$ ) und Ustekinumab ( $n_{\text{Ustekinumab}}= 97/192$ ) eine Verbesserung des PASI zeigten (130, 139, 143). Dazu wurden Daten aus drei RCTs addiert und für jedes Medikament prozentual berichtet. Ergebnisse zu Placebo-Gruppen wurden nicht dargestellt. Eine 75%ige Verbesserung konnte bei 16/27 (59,3%) Patient\*Innen mit Etanercept, 56/68 (82,4%) Patient\*Innen mit Secukinumab und 80/97 (82,5%) Patient\*Innen in der Ustekinumab-Gruppe erreicht werden (\*) (130). Das Verzerrungsrisiko wurde als unklar (engl. some concerns) eingeschätzt (110). Grund hierfür waren Bedenken in Bezug auf die Randomisierung, Verblindung und Endpunkterhebung in zwei der zugrundeliegenden RCTs (143). Die Subgruppenanalyse von Kimball et al. verglich das Auftreten einer 75%igen PASI-Verbesserung bei Patient\*Innen mit Diabetes mellitus unter Adalimumab ( $n_{\text{Adalimumab}}= 73/125$ ) mit Placebo ( $n_{\text{Placebo}}= 52/125$ ) (134, 144). Mit einem relativen Risiko von 16,4 (95% KI [4,16; 64,5]) zeigte sich unter Adalimumab ein besseres Ansprechen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Verzerrungsrisiko wurde als niedrig eingeschätzt (110, 134, 144). Zur weiteren Einordnung dieses Ergebnisses erfolgte eine Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Adalimumab im Vergleich zu Placebo (Forest-Plot siehe Abbildung 5).

*\* Ein Vergleich zu Patient\*Innen ohne Diabetes mellitus konnte nicht erfolgen. Grund hierfür war die Unmöglichkeit der Zuordnung der berichteten Daten zu den Originalstudien sowie fehlende Daten zu Placebo-Gruppen. Anfragen beim Autor diesbezüglich blieben unbeantwortet.*

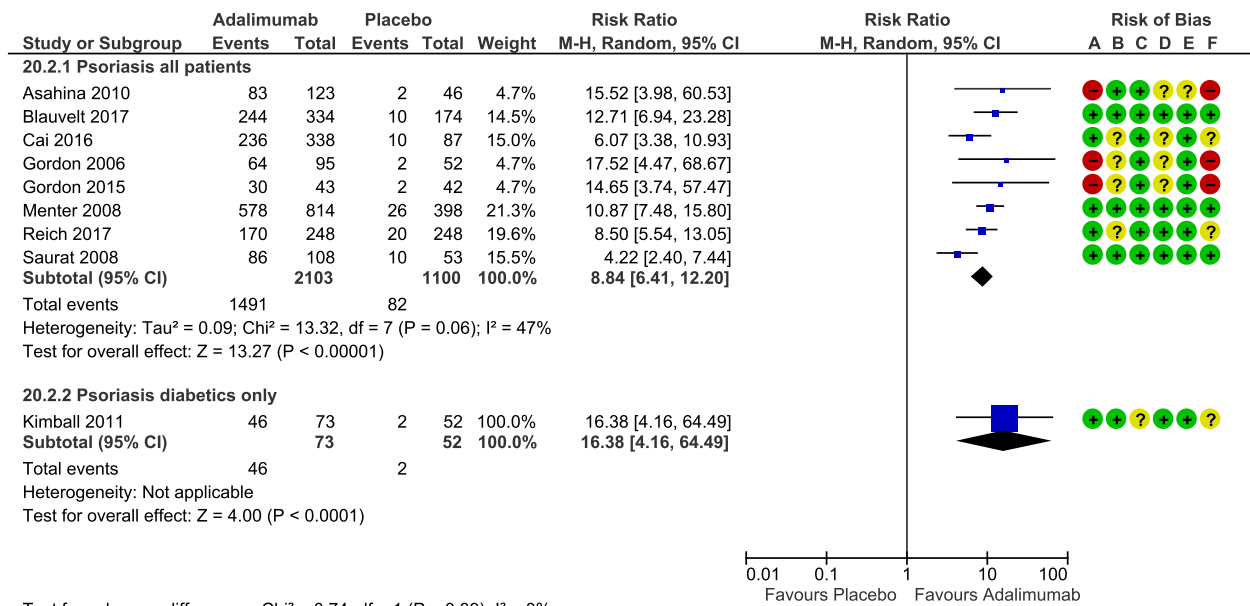


Abbildung 5 Forest-Plot der Metanalyse mit RoB2.0-Tool zum Ergebnis PASI75

Acht vergleichbare RCTs an Psoriater\*Innen wurden eingeschlossen (144, 149-155).

Für keine der Studien in der Psoriasis Meta-Analyse war Diabetes mellitus ein Ausschlussgrund (144, 149-155), weshalb auch die Daten von Menter et al. (144) (Primärpublikation der Studie von Kimball et al. (134)) in diese Auswertung einfließen. Insgesamt konnte in der Psoriasis Meta-Analyse ein relatives Risiko von 8,84 (95% KI [6,41; 12,20];  $p < 0,00001$ ) zugunsten der Intervention Adalimumab berechnet werden. In der Psoriasis Meta-Analyse kann von einer moderaten Heterogenität ( $I^2 = 47\%$ ) ausgegangen werden (118). Methodisch wurde bei drei Studien ein hohes Risiko für Bias evaluiert (fehlenden Beschreibungen zum Prozess der Randomisierung) (149, 152, 153). Unklarheiten bei Abweichungen von den geplanten Interventionen und der Messung des Outcomes „PASI75“ führten bei drei weiteren Studien zu der Einschätzung eines fraglichen Gesamtbias-Risikos (134, 151, 154). Bei zwei Studien bestanden keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungsrisiko (150, 155). (110)

Insgesamt zeigte sich bei Diabetiker\*Innen ein höheres relatives Risiko (RR 16,38; 95% KI [4,16;64,49];  $p < 0,0001$ ) einen PASI75 zu erreichen, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte und die Beurteilbarkeit im indirekten Vergleich und bei sehr breitem Konfidenzintervall eingeschränkt ist. In beiden Gruppen zeigte sich Adalimumab im Vergleich zu Placebo überlegen.

**Lebensqualität:** Kimball et al. verglichen ebenfalls Veränderungen des dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI) ( $n_{\text{Adalimumab}} = 73/125$ ;  $n_{\text{Placebo}} = 52/125$ ) (134). Unter Adalimumab



konnte eine Verbesserung des DLQI bei Psoriasispatient\*Innen mit Diabetes mellitus um durchschnittlich 5,8 Punkte (Mittlere Differenz -5,8; 95% KI [-7,94; -3,66]) berechnet werden. Das Verzerrungsrisiko wurde als niedrig eingeschätzt (110, 134, 144). Zur weiteren Einordnung dieses Ergebnisses erfolgte eine Meta-Analyse mit fünf vergleichbaren RCTs (149, 150, 152, 154, 155) (Forest-Plot siehe Abbildung 6).

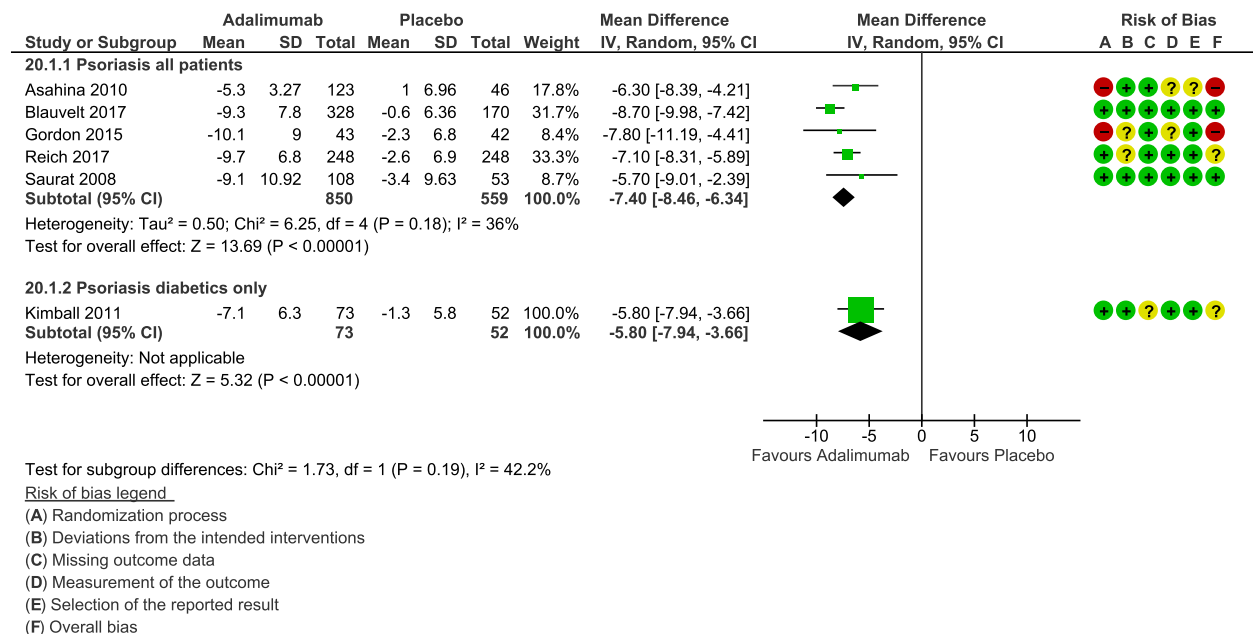


Abbildung 6 Forest-Plot der Metanalyse mit RoB2.0-Tool zum Ergebnis DLQI

In der Meta-Analyse wurde eine Verbesserung von durchschnittlich 7,4 Punkten (Mittlere Änderung -7,4; 95% KI [-8,46; -6,34]; p < 0,00001) unter Adalimumab im Vergleich zu Placebo in der gemischten Studienpopulation berechnet. Die Heterogenität ist als niedrig einzuschätzen (I<sup>2</sup> = 36%) (118). Methodisch bestanden bei zwei Studien (149, 152) Unklarheiten bezüglich der erfolgten Randomisierung und Verblindung, weshalb das Risiko für Bias als hoch eingeschätzt wurde. In den weiteren Studien dieser Gruppe (150, 154, 155) fanden sich keine Hinweise, die auf ein hohes Verzerrungsrisiko hindeuteten.

Bei einem Vergleich der beiden Subgruppen (allgemeine Studienpopulation versus nur Diabetiker\*Innen) lassen sich bei überlappenden Konfidenzintervallen keine sicheren Hinweise auf einen geringeren Therapieerfolg bei Diabetiker\*Innen ableiten. Insgesamt zeigte sich Adalimumab in beiden Gruppen überlegen gegenüber Placebo.

**Diabetes mellitus:** Zwei prospektive Studien (131, 133), darunter eine Subgruppenanalyse von RCTs (133, 140-142, 145-147) sowie zwei retrospektive Publikationen (136, 137) berichteten diabetes-relevante Endpunkte (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Ergebnisse Diabetes mellitus - Diabetes-Parameter

Endpunkt	Autor*Innen (J)	Intervention	Patient*Innen (n)	Studiendauer (Messzeitpunkt)	Errechnete mittlere Differenz zwischen den Gruppen (95% KI)	Biasrisiko RoB2.0 <sup>1</sup> : OLoE <sup>2</sup> :
FPG (mg/dl)	Al-Mutairi, N., Shabaan, D. (2016) <sup>I</sup>	TNFi	34	6 Monate	-2,72 (-2,85; -2,59)	Hohes Risiko (RoB2.0)
		Konventionell (z.B. MTX)	29			
	Wu, J. J. et al. (2015) <sup>II</sup>	TNFi + MTX	34	12 (1-12) Monate	2,4 (-5,61; 10,41)	Level 2/5 (OLoE)
		MTX	92			
Wu, J. J. et al. (2014) <sup>II</sup>	TNFi	35	12 (<6) Monate	17,1 (-3,93; 38,13)	Level 2/5 (OLoE)	
	MTX	43				
HbA <sub>1c</sub> (%)	Al-Mutairi, N., Shabaan, D. (2016) <sup>I</sup>	TNFi	34	6 Monate	1,5**	Hohes Risiko (RoB2.0)
		Konventionell (z.B. MTX)	29			
	Puig, I. et al. (2019) <sup>I</sup>	APR	163	4-13 (4) Monate	0,14**	Hohes Risiko (RoB2.0)
		Placebo				
Wu, J. J. et al. (2015) <sup>II</sup>	TNFi + MTX	99	12 (1-12) Monate	-0,1 (- 0,45; 0,25)	Level 2/5 (OLoE)	
	MTX	247				
IS	Al-Mutairi, N., Shabaan, D. (2016) <sup>I</sup>	TNFi	34	6 Monate	1,5 (1,36; 1,64)	Hohes Risiko (RoB2.0)
		Konventionell (z.B. MTX)	29			

Abkürzungen: 1 = Tool für prospektive Studien; 2 = Tool für retrospektive Studien; \* = Standardabweichungen beim Autor erfolglos angefragt; \*\* = Berechnung von Standardabweichung oder Konfidenzintervall nicht möglich; ADA = Adalimumab; APR = Apremilast; ETA = Etanercept; FPG = Fasting Plasma Glucose (Nüchtern glukose); HbA<sub>1c</sub> = glykosyliertes Hämoglobin A1c; IS = Insulinsensitivität (Homeostasis Model Assessment (HOMA)); MTX = Methotrexat; n = Anzahl Patient\*Innen; na = nicht anwendbar bei retrospektivem Studiendesign; OLoe = Oxford Levels of Evidence; Ø ±SD = Mittelwert ± Standardabweichung; RoB2.0 = Risk of Bias 2.0; TNFi = Tumor Nekrose Faktor Inhibitor; I = prospektive Studie; II = retrospektive Studie

Die Konzentration von Glucose im Plasma nach Nahrungskarenz (**Nüchtern glukose**, engl. fasting plasma glucose [FPG]) ist ein wichtiger diagnostischer und verlaufstherapeutischer Parameter für Diabetes mellitus, wobei Werte über 110 mg/dl eine pathologische Glukosemetabolisation anzeigen und Werte > 125 mg/dl beweisend für einen Diabetes mellitus sind (56).

Al-Mutairi und Shabaan verglichen in ihrer randomisierten Studie TNF-Inhibitoren (n<sub>TNFi</sub>= 34/63) mit konventionellen Therapieoptionen (n<sub>konventionell</sub>= 29/63) (131). Unter TNF-Inhibitoren konnte nach einem Zeitraum von 6 Monaten eine Verbesserung um 2,72 mg/dl gegenüber den mit konventionellen Medikamenten wie MTX behandelten Patient\*Innen berechnet werden (Mittlere Differenz: -2,72; 95% KI [-2,85; -2,59]). Methodisch kann von einem hohen Verzerrungsrisiko ausgegangen werden (110). Wu et al. publizierten zwei retrospektiven Kohortenstudien auf der Basis von nord- und südkalifornischen Krankenkassendaten (Kaiser Permanente Northern/Southern California [KPNC/KPSC]) (136, 137). Als Ergebnis der KPSC-Daten (n<sub>KPSC</sub>=

78) (137) zeigten sich TNF-Inhibitoren ( $n_{\text{TNFi}} = 35/78$ ) gegenüber Methotrexat ( $n_{\text{MTX}} = 43/78$ ) unterlegen in Bezug auf eine Reduktion der Nüchtern glukose (Mittlere Differenz: 17,1; 95% KI [-3,93; 38,13]). Bei weitem Konfidenzintervall ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren. Auf Basis der KPNC-Daten ( $n_{\text{KPNC}} = 126$  [ $n_{\text{TNFi+MTX}} = 34/126$ ;  $n_{\text{MTX}} = 92/126$ ]) (137) konnte bei weitem Konfidenzintervall kein relevanter Unterschied zwischen TNF-Inhibitoren alleinig und TNF-Inhibitoren plus MTX in Bezug auf die Nüchtern glukose berechnet werden (Mittlere Differenz: 2,4; 95% KI [-5,61; 10,41]). Methodisch können beide Studien nach den Oxford Levels of Evidence als Level 2/5 eingeordnet werden (105, 107).

Insgesamt fanden sich keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen der Nüchtern glukose in Patient\*Innen mit Diabetes mellitus unter Therapie mit Methotrexat oder TNF-Inhibitoren.

Der **HbA<sub>1c</sub>** dient ebenfalls zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus und eignet sich sowohl zur Diagnosestellung als auch als Langzeitparameter für den Therapieverlauf. Werte < 5,7% sind als normal einzuordnen. Ein Diabetes mellitus kann bei Messungen von > 6,4% diagnostiziert werden. (56)

Im bereits vorgestellten RCT von Al-Mutairi und Shabaan ( $n_{\text{gesamt}} = 63$ ) (131) zeigte sich für TNF-Inhibitoren gegenüber konventioneller Therapie eine mittlere Änderung des HbA<sub>1c</sub> von 1,5 nach 6 Monaten. Ein Konfidenzintervall konnte bei fehlenden Standardabweichungen nicht berechnet werden, weshalb hier keine Wertung des Ergebnisses erfolgen kann. Das Verzerrungsrisiko wurde als hoch eingeschätzt (110).

In einer RCT-Subgruppenanalyse ( $n_{\text{gesamt}} = 163$ ) (133, 140-142, 145-147) konnte unter Apremilast im Vergleich zu Placebo eine mittlere Differenz des HbA<sub>1c</sub> von 0,14 berechnet werden. Analog zu Al-Mutairi und Shabaan war die Berechnung eines Konfidenzintervalls nicht möglich. Das Risiko für Bias wurde ebenfalls als hoch eingestuft (110).

Auf Basis der bereits vorgestellten KPNC-Daten von Wu et al. ( $n_{\text{KPNC}} = 346$  [ $n_{\text{TNFi+MTX}} = 99/346$ ;  $n_{\text{MTX}} = 247/346$ ]) (137) konnte kein relevanter Unterschied berechnet werden (Mittlere Differenz: - 0,1; 95% KI [- 0,45; 0,25]) (Oxford Levels of Evidence: Level 2/5 (105, 107)).

Zusammenfassend konnten weder für Apremilast und Methotrexat noch für TNF-Inhibitoren gemessen an den Endpunkten Nüchtern glukosewert und HbA<sub>1c</sub> sichere Hinweise auf eine mögliche langfristige Erhöhung oder Reduktion des Blutzuckerspielgels bei Diabetiker\*Innen unter der antipsoriatischen Therapie gefunden werden – wobei dieses Ergebnis bei hohem Risiko einer verzerrten Ergebnisdarstellung weiterer Investigation bedarf.

Der **HOMA-Index** (Homeostasis Model Assessment) wird auf Grundlage von Nüchternblutzucker und Nüchtern-Insulinspiegel zur Einschätzung der Insulinresistenz verwendet, wobei bei normaler Pankreasfunktion Werte von < 2 zu erwarten sind. Höhere

Werte deuten auf Insulinresistenzen hin, wobei Diabetiker\*Innen oft Werte > 5 aufweisen. (156, 157)

Nur Al-Mutairi und Shabaan ( $n_{\text{gesamt}}= 63$ ) (131) berichteten Daten zu diesem Endpunkt. Bei einer mittleren Differenz von 1,5 (95% KI [1,36; 1,64]) zeigten sich TNF-Inhibitoren überlegen (RoB2.0: hohes Risiko (110)).

**Unerwünschte Wirkungen (UW)** (während der Therapie der Psoriasis bei Patient\*Innen mit Diabetes mellitus): Kimball et al. ( $n_{\text{gesamt}}= 125$  [ $n_{\text{Adalimumab}}= 73/125$ ;  $n_{\text{Placebo}}= 52/125$ ]) berichteten in ihrer RCT-Subgruppenanalyse bei drei Patient\*Innen mit Diabetes mellitus über schwere UW unter Adalimumab-Therapie, davon erlitt ein\*e Patient\*In ein infektiöses Ereignis (134, 144) (siehe Tabelle 1). Im Vergleich zu Placebo konnte ein relatives Risiko von 1,068 (95% KI [0,185; 6,17]) für schwere UW unter Adalimumab errechnet werden (siehe Tabelle 4). Methodisch ist von einem geringen Verzerrungsrisiko auszugehen (110, 134, 144). Bei weitem Konfidenzintervall und fehlenden Vergleichsstudien kann kein abschließendes Fazit zum Risiko von UW getroffen werden.

Zwei retrospektive Studien berichtete weitere Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen bei Biologika- und Cyclosporin-Therapie. Kalb et al. konnten in einer Registerstudie des „PSOLAR-Registry“ ( $n_{\text{gesamt}}= 1459$ ) das Vorhandensein eines Diabetes als Risikofaktor für schwere Infektionen unter Therapie mit Biologika identifizieren (HR 1,7; 95% KI (1.25-2.23);  $p < 0.001$ ) (135) (siehe Tabelle 2). Die methodische Evaluation ergab eine Einstufung als Level 2/5 (105, 107). Hong et al. beschrieben in einer retrospektiven Kohortenstudie ( $n_{\text{gesamt}}= 37$ ) einen negativen Einfluss von Diabetes auf Parameter der Nierenfunktion unter Cyclosporin (HR 2.34; 95% KI [1.59–3.45];  $p < 0.001$ ) (138) (siehe Tabelle 2). Methodisch ist diese Studie als Level 3/5 einzuordnen (105, 107).

Tabelle 4 Ergebnisse Psoriasis therapie bei Diabetes mellitus – unerwünschte Wirkungen

Autor*Innen (J) <sup>+</sup>	Originalstudie (J)	Intervention	SUW	keine SUW	Errechnetes relatives Risiko (95% KI)	Biasrisiko (RoB 2.0)
Kimball, A. B. et al. (2011)	Menter, A. et al. (2008) <sup>l</sup>	ADA Placebo	3 2	70 50	1,068 (0,185-6,17)	Niedriges Risiko

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; n = Anzahl Patient\*Innen; RoB 2.0 = Risk of Bias 2.0; SUW = schwere unerwünschte Wirkung; J = Jahr

## **Diskussion der Studienergebnisse**

Zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Psoriasis-Medikamenten in Hinblick auf die Therapie der Psoriasis, wie auch in Hinblick auf Endpunkte in der Behandlung des Diabetes mellitus bei vordiagnostizierten Diabetiker\*Innen wurde ein systematisches Review erstellt. Als Ergebnis der Suche konnten fünf prospektive Studien (ein RCT, vier Studien auf Basis von RCTs) und drei retrospektive Studien auf der Grundlage von Register- oder Krankenkassendaten sowie eine retrospektive Kohortenstudie inkludiert werden.

### ***Verbesserung der Psoriasis und Lebensqualität***

Zwei RCTs berichteten Ergebnisse zum Endpunkt „PASI75“ bei Patient\*Innen mit Diabetes mellitus. Adalimumab zeigte sich in der Meta-Analyse wirksamer als Placebo bei Patient\*Innen mit Psoriasis. Direkte Vergleichsstudien zu Patient\*Innen ohne Diabetes mellitus lagen nicht vor. Ein indirekter Vergleich über eine Meta-Analyse mit einer gemischten Population (Diabetiker\*Innen und nicht Diabetiker\*Innen) zeigte keinen relevanten Unterschied im Ansprechen bei Psoriasispatient\*Innen mit oder ohne Diabetes. Als wesentliche methodische Limitation ist das Fehlen weiterer RCTs an Patient\*Innen mit Diabetes mellitus zu nennen. RCTs zu anderen Medikamenten im Vergleich zu Placebo konnten ebenfalls nicht gefunden werden, was eine Beurteilung einer möglicherweise reduzierten Wirksamkeit der Medikamente bei Diabetikern weiter erschwerte.

Ein RCT präsentierte Ergebnisse zur Wirksamkeit von Secukinumab, Ustekinumab und Etanercept bei Diabetiker\*Innen. Analog zu den eben genannten methodischen Limitationen fehlten auch hier weitere RCTs an Diabetiker\*Innen. Ein Vergleich zu einer gemischten Population konnte bei fehlenden Informationen aus der Datengrundlage nicht gezogen werden. Für eine fundierte Evaluation möglicher Einflüsse einer diabetischen Stoffwechsellage oder den Spätkomplikationen der Erkrankung auf die Wirksamkeit von Psoriasis-Medikamenten wären weitere RCTs an Diabetiker\*Innen notwendig.

### ***Veränderung von HbA<sub>1c</sub>, Nüchtern glukose und Insulinsensitivität***

In diesem systematischen Review zeigten sich keine Hinweise auf erhöhte Nüchtern glukose im Serum, gestiegene HbA<sub>1c</sub>-Werte oder verminderte Insulinsensitivität unter Therapie mit Apremilast, Methotrexat oder TNF-Inhibitoren bei Diabetiker\*Innen. Kritisch zu betrachten ist die Heterogenität der eingeschlossenen Studien sowie die Bedenken in Bezug auf ein hohes Bias-Risiko in den prospektiven Studien, die einen wichtigen Teil dieser Einschätzung bilden. Für eine abschließende Beurteilung der Sicherheit wären weitere vergleichbare Studien zu dieser Thematik nötig.

Insgesamt ist zu bedenken, dass es sich bei dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus um eine Gruppe von Erkrankungen des Glukosestoffwechsels mit sowohl immunologischen, als auch genetischen Ursachen handelt (55, 56) – ein Einfluss von immunmodulatorischen

Medikamenten (74-85) auf den Zuckerstoffwechsel könnte also im Gegensatz zu den Resultaten dieses Reviews vermutet werden. Pathophysiologisch ist bekannt, dass eine erhöhte Konzentration von TNF-alpha in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Insulinresistenz steht (158, 159). Das ließe schlussfolgern, dass sich TNF-Inhibitoren (also Adalimumab, Etanercept und Infliximab) sogar positiv auf Parameter des Glukosestoffwechsels auswirken könnten. In der Literatur konnten – im Einklang mit den Ergebnissen dieses Reviews – zwei prospektive Studien an neun beziehungsweise zwölf Patient\*Innen mit rheumatischen Erkrankungen gefunden werden, die keinen negativen Einfluss von TNF-Inhibitoren auf die Glukosewerte oder Insulinsensitivität zeigen konnten (160, 161). Eine weitere retrospektive Studie an 210 Patient\*Innen mit Psoriasis Arthritis konnte sogar erniedrigte Glukosewerte unter Adalimumab- und Etanercept-Therapie erheben (162). An 29 beziehungsweise 89 Psoriasis-Patient\*Innen konnte in zwei prospektiven Studien ebenfalls eine Verbesserung oder keine Verschlechterung der Insulinsensitivität unter TNF-Inhibitor-Therapie – darunter speziell Etanercept – nachgewiesen werden (163, 164). Bei einer vergleichenden Einschätzung all dieser Studien mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist jedoch kritisch zu betrachten, dass keine der Studien Patient\*Innen mit Psoriasis und Diabetes mellitus untersuchte. Nur zwei Studien schlossen Patient\*Innen mit bestehenden Risikofaktoren (wie z.B. Übergewicht oder dem metabolischen Syndrom) ein (161, 164). Übergewicht an sich ist einer der führenden Risikofaktoren für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus (50, 56) – und auch hier finden sich in der publizierten Literatur Hinweise auf eine Gewichtszunahme unter Therapie mit TNF-Inhibitoren (165, 166). Bei anderen Biologika, wie Ustekinumab, ist dieser Effekt jedoch nicht bekannt (167).

Obwohl sich in diesem Review keine sicheren Hinweise auf einen Einfluss der untersuchten Medikamente auf den Stoffwechsel von Diabetiker\*Innen zeigten, wäre eine weitere Evaluation in Anbetracht der bestehenden und teils kontroversen Ergebnisse der angeführten Studien, für den klinischen Alltag von großer Bedeutung.

### ***Unerwünschte Wirkungen (UW)***

In diesem Review konnte bei heterogener Datengrundlage keine abschließende Beurteilung bezüglich eines erhöhten Auftretens von UW bei Diabetiker\*Innen erfolgen. Aus den Ergebnissen einer prospektiven Studie, welche das Auftreten von schweren (auch infektiologischen) UW untersuchte, ließ sich bei weitem Konfidenzintervall und fehlenden vergleichbaren Studien zu dieser Thematik kein Ergebnis ableiten. Eine inkludierte retrospektive Registerstudie an 1459 Patient\*Innen kam zu dem Schluss, dass es unter Biologika-Therapie (TNF-Inhibitoren und Ustekinumab) zu einem vermehrten Auftreten schwerer Infektionen bei Patient\*Innen mit Diabetes komme. Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko, sowohl für schwere systemische Infektionen als auch für Hautinfektionen, assoziiert (168, 169).

Gleichzeitig sind viele Biologika laut der „European Medicine Agency“ (EMA) ebenfalls mit einem erhöhten Infektionsrisiko in Verbindung zu bringen (75-82) – was für Patient\*Innen mit Diabetes mellitus eine höhere Komplikationsrate bedeuten könnte.

Eine retrospektive Kohortenstudie dieses Reviews deutete auf einen Anstieg der Serum-Kreatinin-Werte unter Therapie mit Cyclosporin bei Diabetiker\*Innen hin (138). Eine Kreatinin-Erhöhung wiederum kann möglicher Ausdruck einer Nierenfunktionsstörung sein (56). In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass Nephropathien im Rahmen eines Diabetes mellitus zu den häufigsten Ursachen für chronisches Nierenversagen zählen (55, 56). Eine Erhöhung des Kreatinins unter Cyclosporin – auch bei nicht-Diabetiker\*Innen – ist eine häufige und bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung der Therapie (74, 170). Eine veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Nierenfunktionseinschränkungen kann sowohl in einer Akkumulation des Wirkstoffs und damit Wirkverstärkung als auch in einer Wirkverminderung resultieren (171). Auch hier wäre weiterführende Investigation dieser Thematik von großem Wert für den klinischen Umgang mit Diabetiker\*Innen.

### ***Topische Therapien***

Durch fehlende Studien zu dieser Thematik konnten keine Rückschlüsse auf die Wirkung topischer Medikamente bei Diabetiker\*Innen gezogen werden. Eine bekannte Spätfolge des Diabetes mellitus sind mikrovaskuläre Angiopathien, die sich neben retinalen und renalen Pathologien auch in einer Verschlechterung der kutanen Durchblutung manifestieren können (55, 56).

### ***Limitierende Faktoren***

Insgesamt neun Studien an Diabetiker\*Innen konnten in dieses Review inkludiert werden, weshalb nur begrenzt Aussagen zur Sicherheit und Effektivität der Interventionen ableitbar waren. Eine der Ursachen für die geringe Zahl gefundener Studien mag die Tatsache sein, dass Patient\*Innen mit Diabetes mellitus häufig initial von Phase III Studien ausgeschlossen werden (95). Zusätzlich erschwerte die Heterogenität der Studien in Bezug auf das Studiendesign und die erfolgten Interventionen eine sinnvolle Auswertung. Weiter ist zu bedenken, dass die ableitbaren Ergebnisse bei insgesamt kleiner Zahl an Diabetiker\*Innen in den einzelnen Studien als nur begrenzt extern valide zu betrachten sind.

### ***Anwendbarkeit der Ergebnisse im klinischen Alltag***

Teile der Ergebnisse dieses systematischen Reviews waren Basis für das Kapitel „Diabetes: How should psoriasis patients with diabetes mellitus be managed?“ der „EuroGuiDerm Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris. Systemic treatment.“ (33, 34). Ein Expert\*Innen-Gremium entschied sich aufgrund bekannter negativer renaler Einflüsse von Cyclosporin und Methotrexat gegen deren Einsatz als Medikamente der ersten Wahl bei Diabetiker\*Innen (Empfehlungsstärke: schwach; Konsensstärke: 89%) (34). Ein erhöhtes Risiko

für systemische und lokale Infektionserkrankungen kann bei bekannter Prädisposition durch die Grunderkrankungen Diabetes mellitus (168, 169) und Psoriasis (172) in Kombination mit potenziell immunkomprimierenden Medikamenten (74-85) auf Grundlage dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden. Gleichzeitig ist der Einfluss einer möglichen vaskulär bedingten renalen Funktionsstörung auf die Wirkung systemischer Medikamente nicht abschließend zu beurteilen.

In diesem Zusammenhang sind zusätzlich zu den Empfehlungen der Leitlinie auch nicht-medikamentöse Behandlungsansätze, gegebenenfalls additiv zur systemischen Therapie zu erwägen. Eine Gewichtsreduktion kann beispielsweise die Wirksamkeit systemischer Psoriasis-Medikamente wie Cyclosporin bei übergewichtigen Psoriasis-Patient\*Innen verbessern (173). Insgesamt kann eine reduzierte Kalorienzufuhr sowie sportliche Betätigung zu einer Verbesserung des PASI und der Lebensqualität bei übergewichtigen Psoriatiker\*Innen ohne zusätzliche medikamentöse Therapie führen (174, 175).

In Anbetracht der hohen Prävalenz des Diabetes mellitus in der Bevölkerung und bekannter Assoziation mit Psoriasis (50, 176) könnten die Ergebnisse von weiteren Studien, insbesondere zur Sicherheit der Medikamente, einen entscheidenden Einfluss auf die Therapiewahl einer Vielzahl von Patient\*Innen nehmen.



## Virale Hepatitis

### Studienselektion

Die Suche am 15.01.2018 mit Aktualisierungen bis einschließlich Januar 2020 ergab insgesamt 1650 Ergebnisse, von denen 27 Studien die Einschlusskriterien erfüllten (177-203) (siehe Abbildung 7). Hierbei handelte es sich um eine prospektive Studie (177), drei Studien auf der Basis von Register-Daten (196, 200, 202) sowie 23 weitere retrospektiven Studien (178-195, 197-199, 201, 203). Eine detaillierte Darstellung der Literatursuche ist in Abbildung 7 dargestellt. Aufgrund einer vorhandenen prospektiven Studie und Daten aus Registerstudien wurde auf den Einschluss von Fallserien und Fallberichten verzichtet.

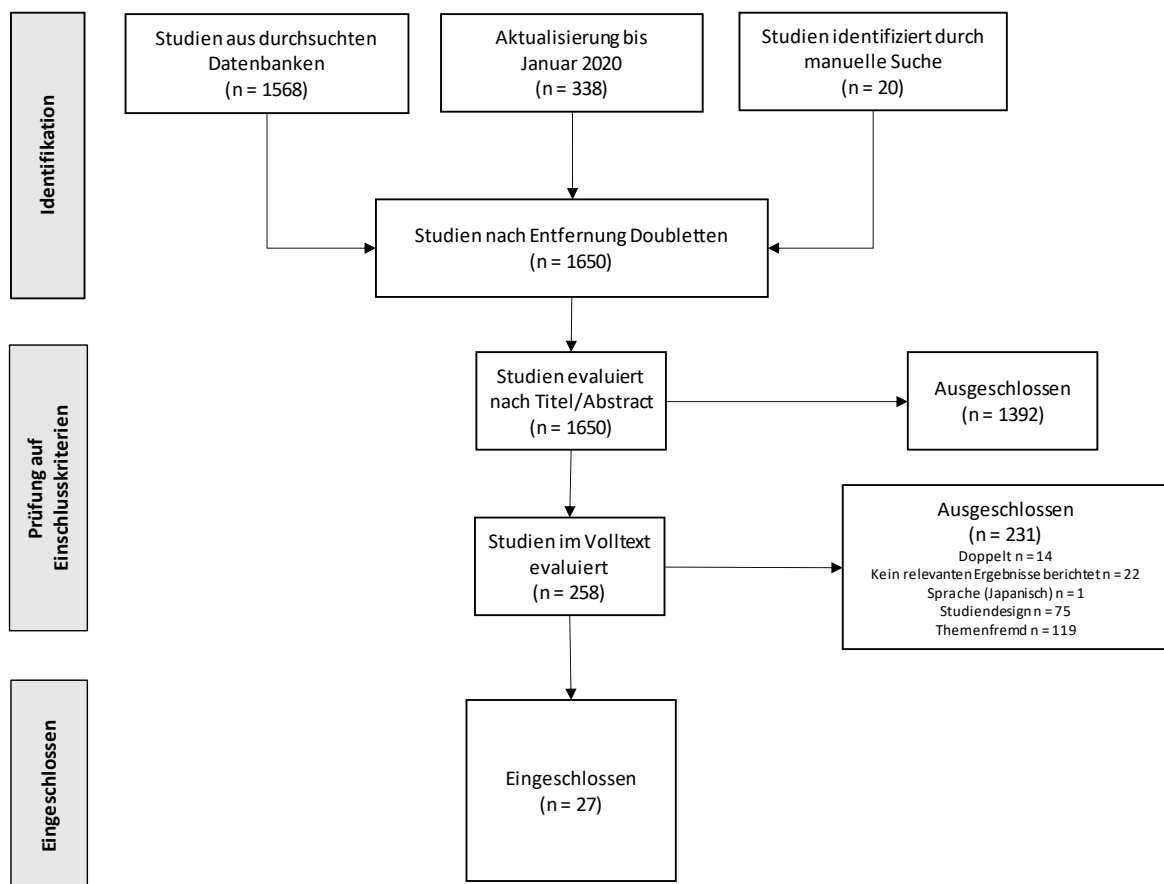


Abbildung 7 Literatursuche Hepatitis B und C

Insgesamt konnten Daten für 1591 Psoriasis-Patient\*Innen studienübergreifend identifiziert werden. 1304 (82%) dieser Patient\*Innen wiesen eine Hepatitis B-Virus (HBV) Infektion auf; 287 (18%) eine Hepatitis C-Virus (HCV) Infektion. Studien an Patient\*Innen mit Hepatitis A wurden nicht gefunden. Keine Studie zu topischen Behandlungsmöglichkeiten, Phototherapie oder systemischer Therapie mit Acitretin, Apremilast, Brodalumab, Fumaraten oder Ixekizumab erfüllte die Einschlusskriterien. Ergebnisse zur Lebensqualität wurden nicht berichtet.

### **Hepatitis B Infektion**

Für die Gruppe „Hepatitis B“ konnten insgesamt 25 Studien inkludiert werden, darunter eine prospektive Studie (177), drei Publikationen basierend auf Registerdaten (196, 200, 202) und 21 weiteren retrospektive Studien (178-182, 184, 186-195, 197-199, 201, 203). Eine tabellarische Übersicht aller inkludierten Studien ist in Tabelle 5 bis Tabelle 14 zu sehen.

Es konnten Daten für insgesamt 1304 Psoriasis-Patient\*Innen mit Hepatitis B Infektion extrahiert werden. Die Angaben zum **Stadium der HBV-Infektion** waren in der Mehrzahl der Studien unvollständig oder unklar, weshalb eine Aufschlüsselung der Ergebnisse entsprechend dem Infektionsstadium in akut, ausgeheilt, chronisch oder asymptomatische Trägerschaft nicht möglich war. Insgesamt war innerhalb der Gruppe mit vorhandenen serologischen Daten die Mehrheit der Patient\*Innen Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) positiv.

Es konnte eine **prospektive Studie** eingeschlossen werden. AlMutairi und Abouzaid stellten in ihrer prospektiven kontrollierten Studie ( $n_{\text{HBV-gesamt}} = 32$ ) keinen relevanten Anstieg der Transaminasen, der Viruslast oder eine Hepatitis-Reaktivierung unter Biologika-Therapie (Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab) fest. Eine Gruppierung der Patient\*Innen erfolgte abhängig vom Infektionsstatus in ausgeheilte HBV-Infektionen und inaktive HBV-Träger\*Innen. Vier Patient\*Innen insgesamt erhielten eine antivirale Therapie (Lamivudin) im Studienzeitraum (177). Methodisch wurde ein hohes Verzerrungsrisiko evaluiert (offene Randomisierung anhand Infektionsstatus, unklare Endpunkterhebung) (110).

Bei der Studie mit der größten Anzahl an Patient\*Innen handelt es sich um eine Auswertung taiwanesischer **Krankenkassendaten** (Taiwan National Health Insurance Research Database) von 2417 Patient\*Innen mit Psoriasis und Hepatitis B Infektion (200). Verglichen wurde das Auftreten von Leberzirrhose unter Methotrexat-Therapie (MTX) mit Patient\*Innen ohne MTX-Behandlung. Von 370 Patient\*Innen mit MTX entwickelten 4% (15/370) eine Leberzirrhose. In der Gruppe ohne MTX konnte eine Leberzirrhose bei 5% (110/2047) festgestellt werden. Insgesamt war kein relevanter Zusammenhang feststellbar (Oxford Levels of Evidence: Level 2/5 (105, 107)) (200).

Wu et al. untersuchten ebenfalls auf Grundlage nationaler taiwanesischer Krankenkassendaten (Taiwan National Health Insurance Research Database) das Risiko einer Hepatitis B-

Reaktivierung ( $n_{\text{gesamt}} = 1062$ ). Verglichen wurde das Risiko unter Therapie mit TNF-Inhibitoren mit dem Risiko unter herkömmlichen antirheumatischen Medikamenten. Wu et al. konnten ein erhöhtes Risiko einer HBV-Reaktivierung in der Gruppe mit TNF-Inhibitoren (HR 2,10; 95% KI [1,3;3,3];  $p < 0,001$ ) feststellen (202). Methodisch wurde die Studie als Level 2/5 eingeschätzt (105, 107).

Tabelle 5 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (1/5)

Studien- design	Bias	Studie	Autor*Innen (J)	Patient*Innen HBV (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer M (Ø ±SD)	Psoriasis (PASI)			
								Studienbeginn	Studienende	PASI75	
PROSPEKTIV	Hohes Risiko (RoB2.0)	Safety of biologic agents for psoriasis in patients with viral hepatitis	Al Mutairi, N. and Abouzaid, H.A. (2018)	28 (Chronische Infektion)	51 ±13.2	ADA (11) ETA (10) UST (8)	14.7 (±12.3) 21.7 (±25.3) 30 (±14.7)	14.2 ±1.5	/	28/28	
				4 (HBV Träger)	49 ±15.6	ADA (3) ETA (4) UST (1)	15.4 (±11.7) 18.5 (±23.6) 28 (±11.9)			4/4	
KRANKENKASSEN- und REGISTERDATEN	Level 2/5 (OLoE)	Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan	Tang, K. T. et al. (2018)	370	42.6 ±13.2	MTX: < 1.5g (311/370) 1.5-3.0g (37/370); > 3g (22/370); Biologika (27/370): Kortikoide (112/370)	/	/	/	/	
	Level 3/5 (OLoE)	Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus Infection in Psoriasis Patients Treated With Biologics: A Retrospective Analysis of 20 Cases From the BIOBADADERM Database	Sanz-Bueno, J. (2015)	20	n/a	ADA (13) ETA (7) UST (6) IFX (7)	13 16 18 22	/	/	/	
	Level 2/5 (OLoE)	Hepatic B flares in rheumatoid arthritis and psoriasis patients taking tumor necrosis factor blockers: A nationwide cohort study	Wu, C. Y. et al. (2015)	354	/	ADA ETA IFX	/	/	/	/	
PROSPEKTIV	Level 3/5 (OLoE)	Anti-tumor necrosis factor treatment in occult hepatitis B virus infection: a retrospective analysis of 62 patients with psoriatic disease	Cassano N. et al. (2010)	62	54 (28- 76)	ETA (44) ADA (10) IFX (8)	/	15.3 (10.2- 39.9)	/	/	
	Level 3/5 (OLoE)	Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C	Chiu, H. Y. (2018)	25/49 (Chronische Infektion) 24/49 (HBV-Träger)	49.7 ±8.6 54.7 ±13.4	SEC	7.7 ±3.8 8.7 ±3.7	13.4 ±8.2 20.1 ±8.3	"Improvement in PASI" 76.1 ±18.2 81.5 ±15.6		
RETROSPEKTIV	Level 3/5 (OLoE)	The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C	Chiu, H.Y. et al. (2013)	14	52	52	UST	8	14.8		Nein
					42	42		10	30.4		Ja
					45	45		5	7		Nein
					49	49		4	16		Ja
					52	52		14	3.5		Nein
					56	56		7	10.5		Ja
					38	38		10	5.6	/	Nein
					46	46		39	5.2		Nein
					37	37		4	17.2		Ja
					43	43		7	5.9		Nein
					30	30		9	2.6		Ja
41	41	7	16.5	Nein							
50	50	4	37.2	/							
56	56	4	23.7	/							

Tabelle 6 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (2/5)

Studien- design	Bias (OL oE)	Studie	Autor*Inne n (J)	Patient*Innen HBV (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer M (Ø ±SD)	Psoriasis (PASI)			
								Studienbeginn	Studienende	PASI75	
RETROSPEKTIV	Level 3/5	Use of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in hepatitis B virus carriers with psoriasis or psoriatic arthritis: a case series in Taiwan	Cho, Y.T. et al. (2012)	7/7	48	ETA	45	/			
					44	ADA	27				
					39	ETA	35				
					48	ETA	24				
					38	ETA	17				
					40	ETA	14				
					41	ETA	14				
	Level 3/5	Patients with Resolved Hbv Infection (Anti-Hbc+, Hbsag-) on Anti-Tnf Therapy Have a Low Rate of Reactivation	Clarke, W. T. et al. (2018)	17/120	56/47-62) <sup>1</sup>	ADA, ETA, GOL, IFX	/	/			
	Level 3/5	Safety of anti-tumour necrosis factor-alpha agents in psoriasis patients who were chronic hepatitis B carriers: a retrospective report of seven patients and brief review of the literature	Fotiadou, C. et al. (2011)	7	44	ADA	15	12.1	2	Ja	
					34	ETA	24	14.5	3.3	Ja	
					54	ETA	6	11.6	3.1	Ja	
					48	IFX	10	20.2	2.2	Ja	
					52	ADA	9	14.1	2.1	Ja	
	61	ETA	9	10.3	2.6	Ja					
Level 3/5	Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative HBcAb-positive patients with psoriasis undergoing immunosuppressive therapy	Granata, R. et al. (2014)	59/225	/	CsA, MTX, ADA, IFX, ETA, GOL, UST	/	/				
											68/117 (Z.n. HBV-Infektion)
Level 3/5	Lack of evidence of viral reactivation in HBsAg-negative HBcAb-positive and HCV patients undergoing immunosuppressive therapy for psoriasis	Morisco, F. et al. (2014)	23 (nur Anti-HBc +)	66 ±10.6	ADA, ETA, UST, IFX	/	/				
											36 (Z.n. HBV-Infektion)
Level 3/5	Outcome of patients with serology suggestive of past hepatitis B virus infection during antitumor necrosis factor therapy for psoriasis	Navarro, R. et al. (2014)	13/13	71	IFX	13	/				
				61	ETA	86					
				80	ETA	23					
				53	ETA	24					
				61	IFX	38					
				34	ETA	38					
				74	ADA	11					
				77	ETA	9					
				47	IFX	27					
				63	IFX	24					
57	ETA	45									
68	ADA	26									
62	ETA	9									

Tabelle 7 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (3/5)

Studien design	Bias (OL oE)	Studie	Autor*Innen (J)	Patient*Innen HBV (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer M (Ø ±SD)	Psoriasis (PASI)		
								Studienbeginn	Studienende	PASI75
RETROSPEKTIV	Level 3/5	Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting	Navarro, R. et al. (2013)	5	43	ETA	9	16.8		Ja
					56	UST	7	17.6		Ja
					36	IFX	37	22.2	/	Nein
					31	ETA	25	17		Ja
					57	ETA	47	25.2		Nein
	Level 3/5	Safety of antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriatic patients with hepatitis B virus infection	Nosotti, L. et al. (2010)	7	52	ETA	4	12.5		
					58	ADA	6	27.9		
					44	ETA	8	4.5		
					59	ADA	8	5.4	/	
					58	ETA	17	2.7		
	Level 3/5	Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-TNFalpha agents for immune-mediated inflammatory diseases	Pereira, R. et al. (2018)	26	52.65	ETA (12/26)	37.2			
					±14.12	ADA (8/26)	50.4		/	
						IFX (6/26)	58.8			
						> 1 (13/26)	/			
	Level 3/5	Use of ustekinumab in five psoriatic patients with hepatitis B virus infection	Piaserico, S. et al. (2017)	5	74		60			
					58		40			
					39	UST	78		/	
					68		51			
					38		57			
	Level 3/5	Adalimumab is a safe option for psoriasis patients with concomitant hepatitis B or C infection: a multicentre cohort study of 37 patients and review of the literature	Piaserico, S et al. (2017)	17/37	49			19	0	Ja
					51			35	4	Ja
					34			20	2	Ja
					44			15	2	Ja
					62			18	3	Ja
					57			22	6	Nein
					48			12	2	Ja
					69	ADA	27 (3-72)	25	4	Ja
65							29	2	Ja	
25							16	2	Ja	
52							21	3	Ja	
54							22	0	Ja	
66							15	2	Ja	
61			18	0	Ja					
36			28	2	Ja					
36			33	0	Ja					
54			12	0	Ja					

Tabelle 8 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (4/5)

Studien design	Bias (OL oE)	Studie	Autor*Innen (J)	Patient*Innen HBV (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer M (Ø ±SD)	Psoriasis (PASI)		
								Studienbeginn	Studienende	PASI75
RETROSPEKTIV	Level 3/5	TNF antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C	Prignano, F. et al. (2011)	11	61.4	ETA	8.6		/	
					28			BSA 35	BSA 10	
					42			6	3	
					23			10	1	
					58			30	5	
	Level 3/5	Ustekinumab use in patients with severe psoriasis co-infected with hepatitis B and/or C	Siegel, S.A.R. et al. (2019)	10 /18 (HCV-Koinfektion 3/10)	43	UST	/	25	0	/
					49			6	0	
					59			5	0	
					60			20	1	
					60			8	1	
					55			55	11	
	Level 3/5	Secukinumab treatment of individuals with psoriasis infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus	Siegel,S.A. R. et al.(2017)	2/5 (HCV-Koinfektion 1/5)	54-64	SEC	/		/	
					55	ADA		12	26.1	
					44	ETA, ADA, UST		72	BSA 50	
					69	ADA		72	BSA 50	
					66	ETA, ADA, GOL, UST		96	BSA 50	
					73	ETA		60	BSA 50	
					57	ETA		108	BSA 50	
					47	ALE, IFX, UST, ETA		132	22	
					54	ETA		120	BSA 50	
				57	ETA, ADA, SEC		72	BSA 50		
				66	UST, ETA, ADA		72	13.2		
				52	ETA, ADA, UST		54	22.2		
				80	ETA, ADA		48	20.1		
Level 3/5	Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature	Snast, I. et al. (2017)	26	63	ETA		96	BSA 50	PASI50: 17/26	
				61	ETA, ADA, UST, IFX		96	BSA 50	/	
				55	ETA, ADA, UST, IFX		120	BSA 50		
				43	ETA, ADA, IFX, UST		42	14.1		
				58	ETA, ADA, UST		24	27		
				65	ETA, UST, SEC		36	19.2		
				43	ETA, ADA		36	n/a		
				53	ETA, UST		36	BSA 70		
				67	ETA		24	22.6		
				34	ETA		12	21.6		
				62	ETA		12	18		
				48	ETA		14	17		
				34	ADA, ETA		96	40		
				59	ETA, ADA, IFX, UST		96	32		

Tabelle 9 Ergebnisse HBV – Baseline und Psoriasis-Endpunkte (5/5)

Studien design	Bias (OLoE)	Studie	Autor*Innen (J)	Patient*Innen HBV (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer M (Ø ±SD)	Psoriasis (PASI)		
								Studienbeginn	Studienende	PASI75
RETROSPEKTIV	Level 3/5 (OLoE)	Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab	Ting, S. W. et al. (2018)	6 (nur Anti-HBc +)	54 ±8	UST	/			/
				38 (Z.n. HBV-Infektion)	44 ±9					
				10 (HBV-Träger)	44 ±9					
	Level 3/5 (OLoE)	Safety and effectiveness of biologic therapy in psoriasis patients with viral hepatitis B or C	Zarei, M. et al. (2014)	3/5	54.5	ADA (n=1) ETA (n=4)	/			/

Abkürzungen: / = nicht verfügbar/nicht anwendbar; \* = vor Interventionsbeginn; \*\* = während der Intervention; 1 = bezogen auf die gesamte Studienpopulation; ADA = Adalimumab; ADE = Adenofovir; ALT = Alaninaminotransferase; Anti-HBc = Hepatitis B "core" Antikörper; AST = Aspartataminotransferase; BSA = Body surface area; CsA = Cyclosporin A; DAA = Direct acting antivirals; ENT = Entecavir; ETA = Etanercept; GOL = Golimumab; HBV = Hepatitis B virus; HCV = Hepatitis C virus; IFN = Interferon; IFX = Infliximab; J = Jahr; M = Monat; MTX = Methotrexate; n = Anzahl Patient\*Innen; OLoE = Oxford Levels of Evidence; Ø ±SD = Durchschnitt ± Standardabweichung; PASI = Psoriasis area severity index; PASI-75-response = 75%-ige Reduktion des PASI; RIB = Ribavirin; RoB2.0 = Risk of Bias Tool 2.0; SEC = Secukinumab; UST = Ustekinumab



Tabelle 10 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (1/5)

Autor*Innen (J)	Viruslast		Transaminasen (U/l)				HBV-Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Ereignisse	
	Einheit	Studienbeginn	Studienende	AST		ALT				
				Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende			
Al Mutairi, N. and Abouzaid, H.A. (2018)	/	"undetectable" "undetectable"		22 (17– 25.75)	21 (17.13– 26.41)	23 (12.25– 28.75)	23 (14.67– 25.34)	0	Keine LAM (4/4)**	Keine
Tang, K. T. et al. (2018)		/				/		/	48/370	Leberzirrhose (15/370)
Sanz-Bueno, J. (2015)		"undetectable"				"unchanged"		0	Keine	/
Wu, C. Y. et al. (2015)		/				/		"patients in the biologics cohort had significantly higher risk of HBV hepatitis flare (adjusted HR 2.10, 95% KI 1.3-3.3, P<0.001)"		/
Cassano N. et al. (2010)	/	"undetectable"	"undetectable"	"normal value"	"unchanged"	"normal value"	"unchanged"	0	LAM** (1/62)	/
Chiu, H. Y. (2018)	IU/ml	188,861.7 ± 813,454.3 10.8 ± 10.2	/	/		43.7 ±42.2 41.1 ±28.0	/	6/25 1/24	3/25 11/24	HCC /
Chiu, H.Y. et al. (2013)	IU/ml	< 50x10 <sup>3</sup> (10/14)	"increased" (4/14)			"unchanged"		Nein	Keine	Keine
								Nein	ENT**	
								Nein	ENT**	
								Nein	Keine	
								Nein	Keine	
								Nein	Keine	
								Nein	Keine	
								Nein	Keine	
								Nein	ENT**	
								Nein	ENT**	
Nein	Keine									
Nein	Keine									

Tabelle 11 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (2/5)

Autor*Innen (J)	Viruslast		Transaminasen (U/l)				HBV-Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Ereignisse	
	Einheit	Studienbeginn	Studienende	AST		ALT				
				Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn				Studienende
Cho, Y.T. et al. (2012)	Kopien/ml	13600	305000	17	30	8	12	Ja	LAM**	Keine
		2100	2100	15	46	22	34	Nein	Keine	
		115	1320	86	30	76	41	Ja	Keine	
		400	600	36	51	48	93	Nein	Keine	
		0	2050	26	30	21	36	Ja	Keine	
		632	775	30	35	25	32	Nein	LAM/ENT**	
		82000	130000	12	37	22	68	Nein	Keine	
Clarke, W. T. et al. (2018)	/	/	/	/	/	/	0	/	/	
Fotiadou, C. et al. (2011)	IU/ml	"undetectable"	"undetectable"	20	24	22	24	0	LAM**	/
		"undetectable"	"undetectable"	17	19	20	21			
		"undetectable"	"undetectable"	17	20	21	24			
		"undetectable"	"undetectable"	16	17	17	19			
		"undetectable"	600	25	30	31	40			
		"undetectable"	"undetectable"	21	20	20	19			
Granata, R. et al. (2014)	/	/	/	/	/	/	0	0	/	
Hsieh, T. Y. et al. (2018)	/	"no viral, biochemical or clinical breakthrough events"				0	Keine	/		
		"detectable" (4/7)	"increase > 1 log“(2/7)	/	/	2	Unbekannt* 2/2	/		
Morisco, F. et al. (2014)	IU/ml	<20	<20	/	"unchanged"	27 (2.3) 24 (3.2)	"unchanged"	0	Keine	/
Navarro, R. et al. (2014)	/	/	/	30	53	47	26	0	Keine	/
				41	37	54	14			
				64	81	79	70			
				35	33	60	41			
				30	24	32	15			
				18	23	11	14			
				17	19	20	20			
				33	29	50	36			
				17	19	11	10			
				37	27	31	28			
				30	21	29	34			
9	21	14	43							
23	19	25	21							

Tabelle 12 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (3/5)

Autor*Innen (J)	Viruslast		Transaminasen (U/l)				HBV-Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Ereignisse	
	Einheit	Studienbeginn	Studienende	AST		ALT				
				Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn				Studienende
Navarro, R. et al. (2013)	Kopien/ml	<2000	<2000	29	31	47	30		ADE/ENT	
		2000	0	32	35	16	15		ENT	
		0	<15	42	52	64	62	0	LAM	
		394	37	32	42	49	52		LAM	
		11	0	24	60	43	55		LAM	
Nosotti, L. et al. (2010)	Kopien/ml	"undetectable"		28		31			Keine	
		"undetectable"		12		22			Keine	
		"undetectable"		22		35			Keine	
		"undetectable"	"undetectable"	12	"normal range"	14	"normal range"	0	Keine	/
		"undetectable"		21		24			Keine	
		"undetectable"		15		20			Keine	
Pereira, R. et al. (2018)	/	"undetectable"	/	"no rise"	/	"no rise"	0	/	/	
Piaserico, S. et al. (2017)	IU/ml	<10	<10	28	30	24	30		LAM*	
		"undetectable"	"undetectable"	18	31	16	33		Keine	
		<10	<10	45	38	54	74	0	LAM*	
		<2000	<2000	35	40	42	44		LAM*	
		600	/	18	20	20	28		LAM*	
Piaserico, S et al. (2017)	Kopien/ml	146.6	124	30	26	31	38		LAM/ENT*	
		231	109	28	21	42	27		LAM*	
		211	23	39	42	77	105		LAM*	
		2220	0	24	24	7	19		LAM*	
		476	392	72	54	84	48		LAM*	
		562	498	88	92	76	84		LAM*	
		188	98	37	49	35	42		LAM*	
		342	320	96	94	92	88		LAM*	
		298	297	66	58	58	66	0	LAM*	
		0	0	27	37	19	55		Keine	
		0	0	20	27	41	36		Keine	
		0	0	35	64	28	79		Keine	
		0	0	14	21	10	15		Keine	
		0	0	18	16	8	8		Keine	
0	0	26	18	21	8		Keine			
0	0	21	16	18	9		Keine			
0	0	20	27	28	36		Keine			

Tabelle 13 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (4/5)

Autor*Innen (J)	Viruslast		Transaminasen (U/l)				HBV- Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Ereignisse	
	Einheit	Studienbeginn	Studienende	AST Studienbeginn	Studienende	ALT Studienbeginn				Studienende
Prignano, F. et al. (2011)		"unchanged"					0	Keine	/	
		>170000000	6700000							
		1100	4900							
		1700	/							
		860	860							
Siegel, S.A.R. et al. (2019)	IU/ml	/	/	/		"no significant elevation in liver enzymes, as defined by...threefold increase ALT"	0	Unbekannt 3/10	/	
		/	/							
		/	/							
		300	/							
		/	/							
		/	/							
Siegel, S. A. R. et al. (2017)		/		"no evidence of significant elevations"			0	Unbekannt 2/2	/	
		/	<20	35	29	34	42	Keine	Keine	
		/	0	22	34	26	28	Keine	Atemwegsinfektion	
		/	0	19	17	24	14	Keine	Pneumonie	
		/	0	24	22	28	13	Keine	Keine	
		/	<20	18	21	14	11	Keine	Keine	
		/	0	22	22	27	19	Keine	Keine	
		0	0	32	16	30	14	Keine	Erythem	
		/	0	21	21	33	26	Keine	Keine	
		0	<20	20	27	12	23	Keine	Keine	
		<60	<20	23	28	24	28	Keine	Keine	
		<60	<20	14	22	15	20	Keine	Keine	
		<60	<20	/	/	/	/	Keine	Keine	
Snast, I. et al. (2017)	IU/ml	/	<20	23	/	21	/	Keine	Keine	
		<20	<20	23	22	17	6	0	LAM*	Erythem
		<20	<20	34	24	28	20	Keine	Keine	
		<20	<20	28	34	30	43	Keine	Keine	
		<20	<20	26	26	28	30	Keine	Keine	
		<20	<20	19	/	17	/	Keine	Keine	
		<20	<20	21	19	23	23	Keine	Keine	
		/	<20	20	22	18	17	Keine	Keine	
		<20	<20	67	36	36	33	Keine	Keine	
		/	<20	18	16	16	15	Keine	Keine	
		122	<20	17	17	13	13	LAM*	Keine	
		<20	<20	35	/	32	/	Keine	Keine	
		<60	<20	19	16	8	14	Keine	Keine	
		<60	/	15	17	18	10	Keine	Myokardinfarkt	

Tabelle 14 Ergebnisse HBV – Viruslast, Transaminasen, HBV-Reaktivierung, Antivirale Therapie und andere unerwünschte Ereignisse (5/5)

Autor*Innen (J)	Viruslast		Transaminasen (U/l)				HBV-Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Ereignisse	
	Einheit	Studienbeginn	Studienende	AST		ALT				
				Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende			
								0	Keine	
Ting, S. W. et al. (2018)				/				1 (2.7%)	Keine	/
								2 (20%)	ENT* (n=2) LAM** (n=1)	
Zarei, M. et al. (2014)		/			"normal limits or stable"			0	/	/

Abkürzungen: / = nicht verfügbar/nicht anwendbar; \* = vor Interventionsbeginn; \*\* = während der Intervention; 1 = bezogen auf die gesamte Studienpopulation; ADA = Adalimumab; ADE = Adenofovir; ALT = Alaninaminotransferase; Anti-HBc = Hepatitis B "core" Antikörper; AST = Aspartataminotransferase; BSA = Body surface area; CsA = Cyclosporin A; DAA = Direct acting antivirals; ENT = Entecavir; ETA = Etanercept; F/f= engl. female (weiblich); GOL = Golimumab; HBV = Hepatitis B virus; HCC = Hepatocelluläres Carcinom; HCV = Hepatitis C virus; IFN = Interferon; IFX = Infliximab; J = Jahr; M = Monat; MTX = Methotrexate; n = Anzahl Patient\*Innen;  $\bar{x} \pm SD$  = Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung; PASI = Psoriasis area severity index; PASI-75-response = 75%-ige Reduktion des PASI; RIB = Ribavirin; SEC = Secukinumab; UST = Ustekinumab

## ***Datensynthese retrospektiver Studien***

Für alle retrospektiven Studien erfolgte eine Gruppierung der extrahierten Daten nach erfolgter Intervention. Um ein Verzerrungsrisiko durch eine zusammenfassende Auswertung von Studien unterschiedlichen Designs und Teilnehmer\*Innenzahl zu minimieren, wurden die bereits vorgestellten Studien basierend auf taiwanesischen Krankenkassendaten nicht eingeschlossen. Insgesamt konnten Daten von 548 Patient\*Innen aus 22 retrospektiven Studien (178-182, 184, 186-199, 201, 203) extrahiert werden. Eine Übersicht der Gruppierung ist in Tabelle 15 bis Tabelle 17 zu sehen.

Interventionen: 286/548 (52,2%) Patient\*Innen wurden mit **einem** Medikament im Studienzeitraum behandelt. Die Mehrheit darunter erhielt Ustekinumab ( $n_{\text{Ustekinumab}} = 159/286$ ; 55,6%) (179, 187, 190, 193, 197, 201), gefolgt von Secukinumab ( $n_{\text{Secukinumab}} = 51/286$ ; 17,8%) (180, 198) und den TNF-Inhibitoren Etanercept ( $n_{\text{Etanercept}} = 42/286$ ; 14,7%) (181, 184, 189-191, 195, 199), Adalimumab ( $n_{\text{Adalimumab}} = 28/286$ ; 9,8%) (181, 184, 189, 191, 194, 199) und Infliximab ( $n_{\text{Infliximab}} = 6/286$ ; 2,1%) (184, 189, 190). 262/548 (47,8%) Patient\*Innen erhielten mehr als ein Medikament, darunter verschiedene Biologika und/oder andere systemische Medikamente wie beispielsweise MTX (178, 182, 188, 192, 196, 199, 203).

Verbesserung der Psoriasis: Die Mehrheit der inkludierten Studien berichtete keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Eine **Verbesserung des PASI** um 75% konnte bei 28/39 Patient\*Innen festgestellt werden ( $n_{\text{Adalimumab}} = 19/20$  (184, 194);  $n_{\text{Etanercept}} = 3/3$  (184);  $n_{\text{Infliximab}} = 1/2$  (184, 190);  $n_{\text{Ustekinumab}} = 5/14$  (179)). Bei weiteren 22/30 Patient\*Innen konnte eine Verbesserung des PASI um 50% erreicht werden ( $n_{\text{Adalimumab}} = 2/2$  (199);  $n_{\text{Etanercept}} = 10/11$  (190, 199);  $n_{\text{Ustekinumab}} = 1/1$  (190);  $n_{>1\text{Medikament}} = 9/16$  (199)).

Leberfunktion (Transaminasen): Bei 369 Patient\*Innen wurden Daten (numerisch und narrativ) berichtet (178-181, 184, 188-191, 193-197, 199, 201, 203). Werte bis 35 IU/ml bei Frauen und > 50 IU/ml bei Männern wurden im Vorfeld als Normwerte festgelegt. Eine relevante Erhöhung der Transaminasen wurde als Verdopplung der gemessenen Werte zu Studienbeginn definiert. Bei keinem\*keiner Patienten\*Patientin trat eine relevante Erhöhung auf (0/369).

Hepatitis-B-Infektion: Daten zur **Viruslast** (numerisch und narrativ) wurden bei 276 Patient\*Innen berichtet (178, 179, 181, 184, 188, 190-197, 199). Werte über 2000 IU/ml wurde bei 4/276 Patient\*Innen zu Studienbeginn erhoben (181, 190). 2/4 Patient\*Innen stagnierten bei erhöhten Werten unter Therapie mit Etanercept (181). Eine „Erhöhung der Viruslast“ wurde narrativ bei 4/276 Patient\*Innen berichtet. Alle vier erhielten Ustekinumab (179).

Eine **HBV-Reaktivierung** (definiert nach studieninternen Kriterien) wurde bei 17/548 (3,1%) Patient\*Innen berichtet (179-181, 187, 201). Davon erhielten 3/17 Etanercept (181), 7/17

Secukinumab (180) und 7/17 Ustekinumab (179, 187, 201). In Bezug auf die Medikamentengruppen traten unter Etanercept 3/42 (7,1%) HBV-Reaktivierungen auf (181). 7/51 (13,7%) Reaktivierungen wurden unter Secukinumab berichtet (180). 7/159 (4,4%) erlebten eine Reaktivierung bei Ustekinumab-Therapie (179, 187, 201).

In den Medikamentengruppen „Adalimumab“ ( $n_{\text{HBV-Reaktivierung}} = 0/28$ ), „Infliximab“ ( $n_{\text{HBV-Reaktivierung}} = 0/6$ ) und in der Gruppe mit mehr als einem Medikament ( $n_{\text{HBV-Reaktivierung}} = 0/262$ ) kam es zu keiner HBV-Reaktivierung (177, 178, 181, 182, 184, 186, 188-192, 194, 196, 199, 203).

52/502 (10,4%) Patient\*Innen erhielten **antivirale Therapie** ( $n_{\text{prophylaktisch}} = 28/52$ ;  $n_{\text{während Intervention}} = 21/52$ ;  $n_{\text{Zeitpunkt unbekannt}} = 3/52$ ) (178-181, 184, 189-191, 194, 197-199). Eingesetzte Substanzen waren Nukleosid- und Nukleotitanaloga, vorrangig Lamivudin und Entecavir. Drei Studien berichteten nicht, welches Medikament verwendet wurde (187, 197, 198). Für eine klare Zuordnung erfolgter HBV-Prophylaxe oder -Therapie bei den berichteten Fällen von HBV-Reaktivierungen fehlte die Datengrundlage. Entsprechende Anfragen bei den Autor\*Innen blieben ohne Antwort.

Weitere unerwünschte Ereignisse (UE): Bei 6/63 Patient\*Innen traten unerwünschte Ereignisse auf (180, 181, 190, 199). Unter Adalimumab wurde ein Fall von Pneumonie berichtet ( $n_{\text{UE-Adalimumab}} = 1/3$ ) (199). Ein hepatozelluläres Karzinom trat unter Secukinumab auf ( $n_{\text{UE-Secukinumab}} = 1/25$ ) (180). In der Gruppe mit mehr als einem Medikament wurden zwei Fälle von Erythemen, ein Infekt der oberen Atemwege sowie ein Myokardinfarkt gefunden ( $n_{\text{UE->1Medikament}} = 4/16$ ) (199). In den Medikamentengruppen Etanercept, Infliximab und Ustekinumab traten keine UE auf ( $n_{\text{UE-Etanercept}} = 0/17$ ;  $n_{\text{UE-Infliximab}} = 0/1$ ;  $n_{\text{UE-Ustekinumab}} = 0/1$ ) (181, 190, 199).

### ***Methodische Studienqualität***

Methodisch wurden 19/22 Studien (178-182, 184, 186-192, 194-197, 199, 201) als Level 3/5 der „Oxford Levels of Evidence“ (105, 107) evaluiert – das heißt ein hohes Biasrisiko bedingt durch die retrospektive Datenerhebung und fehlende Kontrollgruppen ist anzunehmen. Bei kleiner Patient\*Innenzahl ( $n \leq 5$ ) und reduzierter Ergebnisdarstellung erfüllten 3/22 Studien die Kriterien des Level 4/5 (193, 198, 203). In Level 4/5 ist analog zur Risikobewertung bei Fallserien von einem im Vergleich zu Level 3/4 noch höheren Verzerrungsrisiko auszugehen. Insgesamt sind die Ergebnisse bei hohem Biasrisiko in allen inkludierten Studien mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 15 Ergebnisse HBV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (1/3)

Autor*Innen (J)	Patient* Innen (n)	Behandlungs- zeitraum (M) Ø ±SD	Psoriasis-Schweregrad (z.B. PASI)		Transaminasen (U/l)				Viruslast >2000 IU/ml		Antivirale Therapie	HBV Reaktivierung (n) <sup>4</sup>	Andere unerwünschte Ereignisse
			Studienbeginn Ø ±SD	Studienende z.B. PASI-75 (n)	AST Ø ±SD		ALT Ø ±SD		Studienbeginn (n)	Studienende (n)			
					Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende					
ADA													
Piaserico, S et al. (2017)	17	27*	21.2 ±6.9	16/17	39 ±25.4	40.4 ±25	39.7 ±27.8	44.9 ±30.4	0	0	LAM <sup>1</sup> (8/17) LAM/ENT <sup>1</sup> (1/17)	0	/
Fotiadou, C. et al. (2011)	3	12 ±3	14.1 ±2	3/3	19.3 ±2.1	20.7 ±1.2	21 ±2.6	21.3 ±2.5	0	0	Keine	0	/
Nosotti, L. et al. (2010)	3	9.1 ±3.7	12.1 ±13.7	/	13 ±1.7	18.7 ±4.2	"unchanged"	"unchanged"	0	0	Keine	0	/
Navarro, R. et al. (2014)	2	11 26	/	/	17 9	19 21	20 14	20 43	/	/	Keine	0	/
Snast, I. et al. (2017)	2	12 72	26.1 BSA 50	2/2 PASI50	35 19	29 34	34 24	42 14	0	0	Keine	0	Pneumonie (1/2)
Cho, Y.T. et al. (2012)	1	27	/	/	15	46	22	34	0	0	Keine	0	Keine
ETA													
Prignano, F. et al. (2011)	11	8.6*	/	/	"unchanged"				0	0	Keine	0	/
Snast, I. et al. (2017)	8	55.2 ±46.3	19.8 ±2.7 BSA 50 (4/8)	8/8 PASI50	27.6 ±16.8	22.2 ±7.2	24 ±9.2	19.5 ±8.5	0	0	LAM <sup>2</sup> (1/8)	0	Keine
Navarro, R. et al. (2014)	7	28.7 ±20.7	/	/	34.9 ±14.9	34.7 ±21.4	44 ±23.4	32.6 ±19.6	/	/	Keine	0	/
Cho, Y.T. et al. (2012)	6	24.8 ±12.7	/	/	34.5 ±26.7	35.5 ±8.2	33.3 ±24.6	47 ±28.9	2	2	LAM <sup>2</sup> (1/6) LAM/ENT <sup>2</sup> (1/6)	3/6	Keine
Nosotti, L. et al. (2010)	4	10.5 ±5.7	7.4 ±4.6	/	23.5 ±3.1	28.3 ±5.7	"unchanged"	"unchanged"	0	0	LAM <sup>2</sup> (1/4)	0	/
Fotiadou, C. et al. (2011)	3	12.1 ±5.9	12.1 ±2.2	3/3	17.3 ±1.5	18.3 ±1.5	20.3 ±3.1	22.7 ±3.2	0	0	LAM <sup>2</sup> (1/3)	0	/
Navarro, R. et al. (2013)	3	27 ±19	19.7 ±4.8	2/3 PASI50	28.3 ±4	44.3 ±14.6	46.3 ±3	45.7 ±13.7	1	0	ADE/ENT <sup>2</sup> (1/3) LAM <sup>2</sup> (2/3)	0	Keine



Tabelle 16 Ergebnisse HBV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (2/3)

Autor*Innen (J)	Patient* Innen (n)	Behandlungs- zeitraum (M) Ø ±SD	Psoriasis-Schweregrad (z.B. PASI)		Transaminasen (U/l)				Viruslast >2000 IU/ml		Antivirale Therapie	HBV Reaktivierung (n) <sup>4</sup>	Andere unerwünschte Ereignisse
			Studienbeginn Ø ±SD	Studienende z.B. PASI-75 (n)	AST Ø ±SD		ALT Ø ±SD		Studienbeginn (n)	Studienende (n)			
					Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende					
IFX													
Navarro, R. et al. (2014)	4	25.5 ±10.3	/	/	28.5 ±8.3	30.8 ±15.2	30.3 ±14.8	19.8 ±8.7	/	/	Keine	0	/
Fotiadou, C. et al. (2011)	1	10	20.2	1/1	25	30	31	40	0	0	Keine	0	/
Navarro, R. et al. (2013)	1	37	22.2	0	42	52	64	62	0	0	LAM <sup>2</sup>	0	Keine
SEC													
Chiu H. Y. et al. (2018)	25	7.7 ±3.8	13.4 ±8.2	/	/	/	43.7 ±42.2	/	/	/	3/25 <sup>1</sup>	6/25	HCC
	24	8.7 ±3.7	20.1 ±8.3	/	/	/	41.1 ±28.0	/	/	/	11/24 <sup>1</sup>	1/24	/
Siegel, S. A. R. et al. (2017)	2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2 <sup>2</sup>	0	/
UST													
Ting, S. W. et al. (2018)	54	/	/	/	/	/	"none had liver failure"	/	/	/	ENT <sup>1</sup> (1/54) LAM <sup>2</sup> (1/54)	3/48	/
Hsieh, T. Y. et al. (2018)	75	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/75 <sup>2</sup>	2/75	/
Chiu, H.Y. et al. (2013)	14	9.4 ±9	/	5/14	/	/	"unchanged"	/	/	"increased" (4/14)	ENT <sup>2</sup> (4/14)	2/14	/
Siegel, S.A.R. et al. (2019)	10	/	BSA 20 ±16.5	BSA 5.6±9	/	/	"no significant elevation"***	/	/	"no significant increase"***	3/10	0	/
Piaserico, S. et al. (2017)	5	57.2 ±13.9	/	/	28.8 ±11.6	31.8 ±7.9	31.2 ±16.2	41.8 ±19	0	0	LAM <sup>1</sup> (4/5)	0	/
Navarro, R. et al. (2013)	1	7	17.6	1/1 PASI50	32	16	35	15	1/1	0	ENT <sup>2</sup>	0	Keine

Tabelle 17 Ergebnisse HBV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (3/3)

Autor*Innen (J)	Patient*Innen (n)	Medikamente (n)	Behandlungs- zeitraum (M) Ø ±SD	Psoriasis-Schweregrad (z.B. PASI)		Transaminasen (U/LI)				Viruslast >2000 IU/ml		Antivirale Therapie	HBV Reaktivierung (n) <sup>d</sup>	Andere unerwünschte Ereignisse	
				Studienbeginn Ø ±SD	Studienende z.B. PASI-75 (n)	AST Ø ±SD	ALT Ø ±SD	Studien- beginn	Studien- ende	Studien- beginn	Studien- ende				Studien- beginn (n)
> ein Medikament															
Cassano N. et al. (2010)	62	ETA (44) ADA (10) IFX (8)	27.8* 19* 28.8*	15.3 (10.2-39.9)	/	"normal value"				"undetectable"		LAM <sup>2</sup> (1/62)	0	/	
Morisco, F. et al. (2014)	23 36	ADA, CsA, ETA, MTX, UST, IFX	/	/	/	"unchanged"		27 ±2.3 24 ±3.2	"unchanged"		0	0	Keine	0	/
Granata, R. et al. (2014)	59	ADA, CsA, ETA, GOL, IFX, MTX, UST	/	/	/	/				/		Keine	0	/	
Pereira, R.et al. (2018)	26	ETA (12) ADA (8) IFX (6) >1 (13)	37.2 50.4 58.8 /	/	/	/				"undetectable"		/	0	/	
Sanz-Bueno, J. (2015)	20	ADA (13) ETA (7) UST (6) IFX (7)	13 16 18 22	/	/	"unchanged"				0	0	Keine	0	/	
Clarke, W. T. et al. (2018)	17	ADA, ETA, GOL, IFX	/	/	/	/				/	/	/	0	/	
Snast, I. et al. (2017)	16	ETA (16), ADA (14), IFX (5), UST (12), SEC (3), GOL (1), ALE (1)	70.8 ±32.4	23.3 ±8.6 BSA 50 (5/16) BSA 70 (1/16)	9/16 PASI50	22.7 ±5.6	21.9 ±8.3	21.5 ±7	19.3 ±10.7	0	0	LAM <sup>2</sup> (1/16)	0	Infekt obere Atemwege (1/16), Myokardinfarkt (1/16) Erythem (2/16)	
Zarei, M. et al. (2014)	3	ADA, ETA	/	/	/	"normal limits or stable"				/	/	/	0	/	

Abkürzung: 1 = antivirale Prophylaxe; 2 = Antivirale Therapie im Behandlungszeitraum; 3 = kein Unterschied im Auftreten von Leberzirrhose zwischen einer Gruppe mit Methotrexat-Therapie und einer Kontrollgruppe ohne Methotrexat ; 4 = nach studieninterner Definition am Ende des Beobachtungszeitraums; Ø ±SD = Mittelwert ± Standardabweichung; \* = Mittelwert (SD nicht anwendbar/vorhanden); \*\* = definiert als dreifacher Transaminasenanstieg oder 10facher Anstieg der Viruslast

ADA = Adalimumab; ADE = Adefovir; ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BSA = Body Surface Area; CsA = Cyclosporin A; ENT = Entecavir; ETA = Etanercept; HBV = Hepatitis B Virus; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; IFN = Interferon; IFX = Infliximab; J = Jahre; LAM = Lamivudin; M = Monate; MTX = Methotrexate; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RIB = Ribavirin; SEC = Secukinumab; UST = Ustekinumab

### **Hepatitis C Infektion**

Für die Gruppe „Hepatitis C“ konnten insgesamt 14 Studien inkludiert werden, darunter eine prospektive Studie (177), eine Studie basierend auf Krankenkassendaten (200) und 12 retrospektive Studien (179, 180, 183, 185, 188, 190, 194, 195, 197-199, 203). Eine Übersicht aller inkludierten Studien ist in Tabelle 18 bis Tabelle 23 dargestellt. Daten für insgesamt 287 Psoriasis-Patient\*Innen mit Hepatitis C Infektion konnten extrahiert werden. Die Diagnose der Hepatitis C erfolgte vorwiegend serologisch durch den Nachweis von HCV-RNA. Genotypen wurden nur in Einzelfällen berichtet.

Insgesamt konnte **eine prospektive Studie** eingeschlossen werden (177). AlMutairi und Abouzaid untersuchten in einer prospektiven kontrollierten Studie ( $n_{\text{HCV-gesamt}} = 7$ ) die Endpunkte PASI75, Transaminasen, Viruslast und unerwünschte Wirkungen (UW) (177). Ein Vergleich wurde zu HBV-positiven Patient\*Innen gezogen. 7/7 Patient\*Innen erreichen eine 75%ige PASI-Reduktion. Transaminasen und Viruslast zeigten sich unverändert. Keine HCV-Reaktivierung wurde berichtet (177). Methodisch wurde für alle Endpunkte ein hohes Biasrisiko evaluiert (offene Randomisierung, Unklarheiten Endpunkterhebung) (110).

Die Studie mit den meisten Patient\*Innen präsentierte eine Auswertung von taiwanesischen **Krankenkassendaten** (Taiwan National Health Insurance Research Database) an 1127 Patient\*Innen mit Hepatitis C und Psoriasis (200). Tang et al. stellten bei 19/174 Patient\*Innen mit MTX-Therapie und bei 109/953 Patient\*Innen ohne MTX eine Leberzirrhose fest. Insgesamt wurden 120 Fälle von Leberzirrhose beschrieben (\*\*). Zusammenfassend konnte kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Leberzirrhose unter Methotrexat-Behandlung festgestellt werden (HR 0,96; 95% KI [0,58; 1,57]) (200) (Oxford Levels of Evidence: Level 2/5(105, 107)).

*\*\* Die angegebenen Daten sind entsprechend der Publikation wiedergegeben. Eine Anfrage beim Autor bezüglich der Unstimmigkeit in den berichteten Ergebnissen blieb unbeantwortet.*

Tabelle 18 Ergebnisse HCV – Baseline-Daten und Psoriasis-Endpunkte (1/3)

Studien design	Bias	Studie	Autor*In (J)	HCV pos. (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer (M) Ø ±SD	Psoriasis (z.B. PASI)		
								Baseline	Ende Beobachtungszeitraum	PASI75-Antwort (j/n)
Prospektiv	Hohes Risiko (RoB2.0)	Safety of biologic agents for psoriasis in patients with viral hepatitis	Al Mutairi, N. and Abouzaid, H.A. (2018)	7	54 ±12.9	ADA (7) ETA (1)	13.7 ±10.4 20	/	14.2 ±1.5	7/7
KK-Daten	Level 2/5 (OLoE)	Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan	Tang, K. T. et al. (2018)	174	50.4 ±12.6	MTX: <1.5g (142/174); 1.5-3.0g (17/174); >3g (15/174) Biologika: (15/174) Kortikosteroide: (52/174)	/	/	/	/
	Level 3/5 (OLoE)	Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B/C	Chiu, H. Y. et al. (2018)	14	53.9 ±12.7	SEC	8.6 ±3.4	/	"Improvement in PASI": 77.7 ±18.5	
	Level 3/5 (OLoE)	Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature	Snast, I. et al. (2017)	4	78 64 38 69	ETA, ADA ETA ETA ETA	36 26.04 19 8	BSA: 50 27 17.4 14	/	n n n /
	Level 3/5 (OLoE)	Lack of evidence of viral reactivation in HBsAg-neg./HBcAb-pos. and HCV patients undergoing immunosupp. therapy for psoriasis	Morisco, F. et al. (2014)	15	62 ±11.8	ADA, ETA, UST, IFX	/	/	/	
	Level 3/5 (OLoE)	Etanercept therapy in patients with psoriasis and concomitant HCV infection	Garavaglia, M.C. et al. (2010)	5	72 62 49 65 47	ETA (50mg/W)	24 14 10 8 22	22.50 18.30 23.80 22.40 27.30	0 0 3.7 0 8.3	j j j j n
Retrospektiv					52			15	0	j
					50			11	4	n
					43			30	7	j
					62			14	4	n
					69			10	4	n
					49			17	0	j
					57			12	0	j
					41			10	7	n
					52			24	8	n
	Level 3/5 (OLoE)	Adalimumab is a safe option for psoriasis patients with concomitant hepatitis B or C infection: a multicentre cohort study of 37 patients and review of the literature	Piaserico, S et al. (2017)	20	58 72 49 47 62 38 51 38 31 42 32	ADA	40 (12-72)	20 8 19 16 28 11 21 14 16 10 10	2 0 1 3 0 4 0 0 2 0 1	j j j j j n j j j j j

Tabelle 19 Ergebnisse HCV – Baseline-Daten und Psoriasis-Endpunkte (2/3)

Studien- design	Bias	Studie	Autor*In (J)	HCV pos. (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer (M) Ø ±SD	Psoriasis (z.B. PASI)		
								Baseline	Ende Beobachtungs- zeitraum	PASI75- Antwort (j/n)
Retrospektiv	Level 3/5 (OLoE)	Tumour necrosis factor-alpha antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 17 patients	Prignano, F. et al. (2011)	5	50.4 (mean)	ADA (2/5), ETA (3/5)	ETA 8.6 ADA 6		/	
	Level 3/5 (OLoE)	The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C	Chiu, H.Y. et al. (2013)	4	53 81 66 59	UST (4/4)	9 5 11 7	32.4 5.7 4.4 28.7	/	/
	Level 3/5 (OLoE)	Safety of etanercept treatment in psoriatic patients with chronic hepatitis c infection: Preliminary data from a clinical and virological study in five patients	Di Nuzzo, S. et al. (2013)	5	60 (56-74)	ETA	12 (6-26)		/	
					80	ETA	23	15.2		n
					65	ADA	2	15.6		n
					72	ETA	9	21.8		j
					49	ETA	24	15.6		j
					55	ETA	16	8.8		n
					42	ETA	12	22		n
					43	ETA	9	6.7		n
						ADA	11	6.6		n
					50	ETA	13	1.2		j
						ADA	5	7.8		j
					45	UST	16	18.6		j
	Level 3/5 (OLoE)	Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting	Navarro, R. et al. (2013)	20	46	ETA	5	21.6		j
						UST	17	24.8		j
					39	ETA	45	17.3	/	n
						ADA	4	19.4		n
					21	ETA	6	23.7		n
						IFX	8	17.4		n
				48	ETA	8	24.8		n	
				45	ETA	21	18.2		j	
				44	ETA	12	9.8		j	
				40	ETA	22	19.4		j	
				45	ETA	12	34		/	
				47	ETA	12	19.8		j	
				48	UST	18	11.3		j	
				69	ETA	48	13		j	

Tabelle 20 Ergebnisse HCV – Baseline-Daten und Psoriasis-Endpunkte (3/3)

Studien- design	Bias	Studie	Autor*In (J)	HCV pos. (n)	Alter (J)	Intervention	Behandlungsdauer (M) Ø ±SD	Psoriasis (z.B. PASI)		
								Baseline	Ende Beobachtungs- zeitraum	PASI75- Antwort (j/n)
Retrospektiv	Level 3/5 (OLoE)	Ustekinumab use in patients with severe psoriasis co-infected with hepatitis B and/or C	Siegel, S.A.R. et al. (2019)	11/18 (3/10 HBV- Koinfektion)	60	UST	/	BSA	BSA	/
					20			1		
					60			8	1	
					55			55	11	
					53			30	3	
					52			60	16	
					53			30	10	
					60			3	2	
					58			50	5	
					40			50	20	
51	60	20								
55	35	30								
Level 3/5 (OLoE)	Secukinumab treatment of individuals with psoriasis infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus	Siegel, S. A. R. et al. (2017)	3/5 (HBV-Koinfektion n=1)	54-64	SEC	/	/	/		
Level 3/5 (OLoE)	Safety and effectiveness of biologic therapy in psoriasis patients with viral hepatitis B or C	Zarei, M. et al. (2014)	2/5	54.5	ADA (n=1) ETA (n=4)	/	/	/		

Abkürzungen: / = nicht verfügbar/nicht anwendbar; \* = vor Interventionsbeginn; \*\* = während der Intervention; ADA = Adalimumab; ADE = Adenofovir; ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BSA = Body surface area; CsA = Cyclosporin A; DAA = Direct acting antivirals; ENT = Entecavir; ETA = Etanercept; f= engl. female (weiblich); GOL = Golimumab; HBV = Hepatitis B virus; HCC = Hepatocelluläres Carcinom; HCV = Hepatitis C virus; IFN = Interferon; IFX= Infliximab; j = ja ; J = Jahr; KK-Daten = Krankenkassen-Daten; M = Monat; m = engl. male (männlich); MTX = Methotrexate; n = Anzahl Patient\*Innen; n = nein; OLoE = Oxford Levels of Evidence; Ø ±SD = Durchschnitt ± Standardabweichung; PASI = Psoriasis area severity index; PASI-75-response = 75%-ige Reduktion des PASI; RIB = Ribavirin; RoB2.0 = Risk of Bias Tool 2.0; SEC = Secukinumab; UST = Ustekinumab

Tabelle 21 Ergebnisse HCV – Viruslast, Transaminasen, HCV-Reaktivierung und andere unerwünschte Wirkungen (1/3)

Autor*In (J)	Einheit	Viruslast		Transaminasen (U/l)				HCV-Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Wirkungen
		Baseline	Ende Beobachtungszeitraum	AST		ALT				
				Baseline	Ende Beobachtungszeitraum	Baseline	Ende Beobachtungszeitraum			
Al Mutairi, N. and Abouzaid, H.A. (2018)	/	"detectable level" (2/4 [ADA])	"detectable level" (2/4 [ADA])	22 (17–25.75)	21 (17.13–26.41)	23 (12.25–28.75)	23 (14.67–25.34)	0	/	Keine
Tang, K. T. et al. (2018)	/	/	/	/	/	/	/	/	42/174	Leberzirrhose (19/174)
Chiu, H. Y. et al. (2018)	IU/ml	1,770,739.5 ±3,908,098.4 (Ø ±SD)	"no significant differences"	/	/	48.4 ±50.1	"no significant differences"	/	IFN/RIB 4/14 * DAA 1/14**	HCC
Snast, I. et al. (2017)	Kopien/ml	4281177	n/a	68	32	74	32	0	Keine	Keine
		25020	64856	43	75	54	98			
		854720	1085470	45	45	65	65			
		656522	0	57	41	57	54			
Morisco, F. et al. (2014)	/	HCV-RNA + (9/15)	"unchanged"	/	/	25 ±2.1	"unchanged"	0	/	/
Garavaglia, M.C. et al. (2010)	IU/ml	6500000	400000	65	32	63	32	0	Keine	Keine
		0	0	28	30	35	28			
		2500000	2250000	36	36	49	41			
		4750000	450000	47	32	54	42			
		2250000	2750000	38	85	44	119			
		1286	68 846	35	64	28	79			
		4129	409	74	76	87	61			
		/	/	53	56	47	45			
		2844	2312	21	65	28	118			
		3743	43 363	17	24	23	29			
<12	/	38	72	31	76					
3952	24 000	26	33	29	44					
Piaseirico, S. et al. (2017)	IU/ml	/	/	24	152	29	143	0	Keine	Keine
		5832	5911	35	66	51	100			
		5832	5911	21	25	11	15			
		/	/	20	21	26	18			
		648	702	66	90	49	81			
		510	562	36	35	18	27			
		1002	936	96	88	78	92			
		78	162	40	40	32	36			
		372	298	68	64	74	70			
		216	432	38	34	42	40			
122	96	28	22	26	20					
176	142	26	24	28	24					
376	211	28	26	22	28					

Tabelle 22 Ergebnisse HCV – Viruslast, Transaminasen, HCV-Reaktivierung und andere unerwünschte Wirkungen (2/3)

Autor*In (J)	Einheit	Viruslast		Transaminasen (U/l)				HCV-Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Wirkungen
		Baseline	Ende Beobachtungszeitraum	AST	ALT	Baseline	Ende Beobachtungszeitraum			
Prignano, F. et al. (2011)		"unchanged"		"unchanged"				0	Keine	/
Chiu, H.Y. et al. (2013)	/	"increased" (3/4)		"slightly increased" (3/4)				0	Keine	Keine
								1	IFN/RIB *	HCC Rezidiv
								0	Keine	Keine
								0	Keine	Keine
Di Nuzzo, S. et al. (2013)		"unchanged"		"increased" (2/5)				0	/	HCC (1/5)
Navarro, R. et al. (2013)	IU/ml	78500	1 740 000	64	81	79	70	0	Keine	Bronchitis
		1290000	1 330 000	20	30	34	55		Keine	Apoplex cerebri
		/	/	52	46	71	52		Keine	HCC
		3220000	0	133	46	150	42		IFN/RIB**	Keine
		/	/	31	70	32	43		Keine	Keine
		/	/	133	69	115	29		Keine	Keine
		3760000	5 916 262	87	118	103	131		Keine	Keine
				118	89	131	124			
		0	0	32	62	23	57		Keine	Keine
				62	47	48	74			
		400000	90 000	42	70	52	85		Keine	Keine
		670000	0	249	387	197	168			
		0	0	250	187	246	115		Keine	Keine
				81	121	79	90			
		/	/	121	259	90	190		Keine	Keine
		/	/	48	52	75	74			
/	/	52	37	74	56	Keine	Keine			
/	/	61	142	107	94					
993	0	139	38	160	23	IFN/RIB**	Keine			
3190000	0	46	30	57	29	IFN/RIB**	Keine			
/	/	53	70	68	56	Keine	Keine			
234 230	238 632	65	43	84	76	Keine	Keine			
/	/	134	46	46	70	Keine	HCC			
/	/	64	132	88	162	Keine	Keine			
1 370 000	209892	37	28	23	8	Keine	Herzversagen			



Tabelle 23 Ergebnisse HCV – Viruslast, Transaminasen, HCV-Reaktivierung und andere unerwünschte Wirkungen (3/3)

Autor*In (J)	Einheit	Viruslast		Transaminasen (U/L)				HCV-Reaktivierung (n)	Antivirale Therapie	Andere unerwünschte Wirkungen
		Baseline	Ende Beobachtungszeitraum	AST		ALT				
				Baseline	Ende Beobachtungszeitraum	Baseline	Ende Beobachtungszeitraum			
Siegel, S.A.R. et al. (2019)	IU/ml	2500000	3200000					0		
		4400000	6130000					0		
		900000	1600000					HCV-Reaktivierung		
		2600000	1400000					0		
		548000	890000					0		
		21000000	12000000	/		"no significant elevation in liver enzymes, as defined by...threefold increase ALT"		0	3/11 (Medikament unbekannt)	/
		240000	240000					0		
		/	/					0		
		/	/				0			
		/	90				0			
		/	/				0			
Siegel, S. A. R. et al. (2017)		/			"no evidence of significant elevations"			0	0	/
Zarei, M. et al. (2014)		/			"normal limits or stable"			0	/	/

Abkürzungen: / = nicht verfügbar/nicht anwendbar; \* = vor Interventionsbeginn; \*\* = während der Intervention; ADA = Adalimumab; ADE = Adenofovir; ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BSA = Body surface area; CsA = Cyclosporin A; DAA = Direct acting antivirals; ENT = Entecavir; ETA = Etanercept; f= engl. female (weiblich); GOL = Golimumab; HBV = Hepatitis B virus; HCC = Hepatocelluläres Carcinom; HCV = Hepatitis C virus; IFN = Interferon; IFX= Infliximab; j = ja ; J = Jahr; M = Monat; m = engl. male (männlich); MTX = Methotrexate; n = Anzahl Patient\*Innen; n = nein; Ø ±SD = Durchschnitt ± Standardabweichung; PASI = Psoriasis area severity index; PASI-75-response = 75%-ige Reduktion des PASI; RIB = Ribavirin; SEC = Secukinumab; UST = Ustekinumab

### ***Datensynthese retrospektiver Studien***

Im Anschluss erfolgte (analog zum Vorgehen für HBV) eine Gruppierung der Einzeldaten aller retrospektiven Studien nach Intervention. Um das Verzerrungsrisiko durch eine gemeinsame Auswertung von Studien unterschiedlichen Designs und stark differierender Teilnehmer\*Innenzahl zu minimieren wurde auch hier die Studie auf Basis von Krankenkassendaten nicht eingeschlossen. Insgesamt wurden Daten von 106 Patient\*Innen aus 12 retrospektiven Studien (179, 180, 183, 185, 188, 190, 194, 195, 197-199, 203) inkludiert (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

Interventionen: 78/106 (73,6%) Patient\*Innen wurden mit nur einem Medikament behandelt. Die Mehrheit darunter erhielt den TNF-Inhibitor Etanercept ( $n_{\text{Etanercept}} = 25/106$ ; 23,6%) (183, 185, 190, 199), gefolgt von Adalimumab ( $n_{\text{Adalimumab}} = 21/106$ ; 19,8%) (190, 194) sowie Secukinumab ( $n_{\text{Secukinumab}} = 17/106$ ; 16%) (180, 197) und Ustekinumab ( $n_{\text{Ustekinumab}} = 15/106$ ; 14,2%) (179, 198). 28/106 (26,4%) Patient\*Innen erhielten mehr als ein Biologikum im Studienzeitraum (188, 190, 195, 199, 203).

Verbesserung der Psoriasis: Bei 29/51 Patient\*Innen konnte unter der entsprechenden Behandlung eine 75%ige **Verbesserung des PASI** erreicht werden ( $n_{\text{Adalimumab}} = 14/21$  (190, 194);  $n_{\text{Etanercept}} = 12/20$  (185, 190, 199);  $n_{\text{Ustekinumab}} = 0/4$  (179, 197);  $n_{>1\text{Medikament}} = 3/6$  (190, 199)). Bei 25 Patient\*Innen ( $n_{\text{Secukinumab}} = 14/25$  (180);  $n_{\text{Ustekinumab}} = 11/25$  (197)) wurde eine Verbesserung angegeben (PASI75 nicht ableitbar). Die meisten Studien berichteten keine Daten zu diesem Endpunkt.

Leberfunktion: Bei 106 Patient\*Innen wurden **Transaminasen** berichtet (Daten numerisch und narrativ). Als Referenzwerte wurden analog zur HBV-Gruppe  $\geq 35$  IU/ml für Frauen und  $\geq 50$  IU/ml bei Männern verwendet. Bei 7/106 Patient\*Innen wurde ein relevanter Anstieg der Transaminasen, definiert als Verdopplung des Ausgangswertes, berichtet. Vier dieser Patient\*Innen wurden mit Adalimumab behandelt (194). Weitere zwei Patient\*Innen erhielten Etanercept (185, 190). Ein Patient wurde sowohl mit Adalimumab als auch mit Etanercept behandelt (190).

Hepatitis-C-Infektion: Daten zu **Viruslast** wurden für 100 Patient\*Innen berichtet (Daten numerisch und narrativ). Eine Erhöhung der Viruslast wurde bei 19/106 Patient\*Innen im Verlauf berichtet ( $n_{\text{Adalimumab}} = 10/21$  (190, 194);  $n_{\text{Etanercept}} = 5/25$  (183, 185, 190, 199);  $n_{\text{Secukinumab}} = 0/14$  (180);  $n_{\text{Ustekinumab}} = 3/15$  (179, 197);  $n_{>1\text{Medikament}} = 1/25$  (188, 190, 195)). Bei 81/106 Patient\*Innen zeigte sich die Viruslast unverändert oder gefallen.

Bei 3/106 Patient\*Innen wurde eine **HCV-Reaktivierung** (definiert nach studieninternen Kriterien) berichtet. Zwei dieser Patient\*Innen erhielten Ustekinumab ( $n_{\text{HCV-Reaktivierung/Ustekinumab}} =$

2/15) (179, 197). Ein weiterer wurde mit Secukinumab behandelt ( $n_{\text{HCV-Reaktivierung/Secukinumab}} = 1/17$ ) (180). Unter Therapie mit Adalimumab, Etanercept und bei Behandlung mit mehr als einem Medikament trat keine HCV-Reaktivierung auf (179, 183, 185, 188, 190, 194, 195, 198, 199, 203).

14/96 (14,6%) Patient\*Innen erhielten **antivirale Therapie** ( $n_{\text{prophylaktisch}} = 6/14$  (180, 194);  $n_{\text{während Intervention}} = 4/14$  (180, 185, 190);  $n_{\text{Zeitpunkt unbekannt}} = 3/14$  (197)). Eingesetzte Substanzen waren vorwiegend pegyliertes Interferon Alpha in Kombination mit Ribavirin. Direkt antiviral wirkende Substanzen entsprechend dem Genotyp erhielt ein Patient (180).

Weitere unerwünschte Ereignisse (UE): 7/45 Patient\*Innen erlebten UE. Bei 5/7 Patient\*Innen trat ein hepatozelluläres Karzinom im Studienzeitraum auf. 3/5 dieser Patient\*Innen erhielten Etanercept, 1/5 Secukinumab und ein weiterer (1/5) Ustekinumab (179, 180, 183, 190). Weiterhin wurde ein Fall eines Apoplex cerebri unter Adalimumab-Therapie und eine Infektion der oberen Atemwege bei Etanercept-Behandlung berichtet (189).

### ***Methodische Studienqualität***

Methodisch wurden 20/22 Studien (179, 180, 183, 185, 188, 190, 194, 195, 197, 199) als Level 3/5 der „Oxford Levels of Evidence“ (105, 107) eingeordnet. Bei diesen Studien ist von einem hohen Biasrisiko (retrospektive Datenerhebung, fehlende Kontrollgruppen) auszugehen. 2/22 Studien (198, 203) erfüllten bei kleiner Patient\*Innenzahl ( $n < 5$ ) und reduzierter Ergebnisdarstellung die Kriterien für Level 4/5 - das heißt ein im Vergleich zu Level 3/5 höheres Verzerrungsrisiko muss angenommen werden.

Zusammenfassend sind die vorangehenden Ergebnisse bei hohem Biasrisiko in allen Studien mit Vorsicht zu deuten.

Tabelle 24 Ergebnisse HCV – Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (1/2)

Autor*Innen (J)	Patient*Innen (n)	Behandlungszeitraum (M) $\bar{x}$ $\pm$ SD	Psoriasis-Schweregrad (PASI)		Transaminasen				Viruslast		Antivirale Therapie	HCV Reaktivierung (n) <sup>4</sup>	Andere unerwünschte Ereignisse
			Studienbeginn $\bar{x}$ $\pm$ SD	Studienende PASI75 (n)	AST ( $\bar{x}$ $\pm$ SD)		ALT ( $\bar{x}$ $\pm$ SD)		Positiv zu Studienbeginn (n)	Änderung zu Studienende (n)			
					Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende					
ADA													
Piaserico, S et al. (2017)	20	40*	15.8 $\pm$ 6.2	14/20	39.5 $\pm$ 21.2	53.9 $\pm$ 32.7	38 $\pm$ 20.7	57.3 $\pm$ 36.4	16/20	↓ 7/16 ↑ 9/16	RIB <sup>1</sup> (1/20) IFN/RIB <sup>1</sup> (1/20)	0	/
Navarro, R. et al. (2013)	1	2	15.6	0/1	20	30	34	55	1/1	↑ (1/1)	keine	0	Apoplex cerebri (1/1)
ETA													
Navarro, R. et al. (2013)	12	15.5 $\pm$ 5.9	17.8 $\pm$ 8.8	6/12	82.8 $\pm$ 42.2	61.9 $\pm$ 31	88.1 $\pm$ 40.9	53.1 $\pm$ 22.5	6/12	↓ 4/6 ↑ 2/6	IFN/RIB <sup>2</sup> (3/12)	0	Infekt der oberen Atemwege (1/12) HCC (2/12)
Garavaglia, M.C. et al. (2010)	5	15.6 $\pm$ 7.1	22.9 $\pm$ 3.2	4/5	42.8 $\pm$ 14.1	43 $\pm$ 23.6	49 $\pm$ 10.5	52.4 $\pm$ 37.7	4/5	↓ 3/4 ↑ 1/4	IFN/RIB <sup>2</sup> (1/5)	0	/
Di Nuzzo, S. et al. (2013)	5	12*	/			"increased" (2/5)			"unchanged"		/	0	HCC (1/5)
Snast, I. et al. (2017)	3	18 $\pm$ 9.6	19.5 $\pm$ 6.7	2/3	48.3 $\pm$ 7.6	53.7 $\pm$ 18.6	58.7 $\pm$ 5.7	72.3 $\pm$ 22.9	3/3	↑ 2/3	keine	0	keine

Tabelle 25 Ergebnisse HCV - Daten aus retrospektiven Studien gruppiert nach Medikamenten (2/2)

Autor*Innen (J)	Patient*Innen (n)	Behandlungs- zeitraum (M) Ø ±SD	Psoriasis-Schweregrad (PASI)		Transaminasen				Viruslast		Antivirale Therapie	HCV Reaktivie- rung (n) <sup>4</sup>	Andere unerwünschte Ereignisse
			Studienbegin n Ø ±SD	Studien- ende PASI75 (n)	AST(Ø ±SD)		ALT (Ø ±SD)		Positiv zu Studienbeg inn (n)	Änderung zu Studienende (n)			
					Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende					
SEC													
Chiu, H. Y. et al. (2018)	14	8.6 ±3.4	/	"Improve ment in PASI": 77.7 ±18.5	/		48.4 ± 50.1	"no significant differences"	/	"no significant differences"	IFN/RIB <sup>1</sup> (4/14) DAA <sup>2</sup> (1/14)	1	HCC (1/14)
Siegel, S. A. R. et al. (2017)	3	/	/		"no evidence of significant elevations"				/	/	/	0	/
UST													
Siegel, S.A.R. et al. (2019)	11	/	BSA 36.5 ±20.3	/	/		"no significant elevation"***	"no significant increase"***			3/11	1	/
Chiu, H.Y. et al. (2013)	4	8 ±2.6	/	0/4			"slightly increased" (3/4)		/	"increased" (3/4)	keine	1	HCC (1/4)
> ein Medikament													
Morisco, F. et al. (2014)	15 (ADA, ETA, UST, IFX)	/	/		/	/	25	"unchanged"	/	"unchanged "	keine	0	/
Prignano, F. et al. (2011)	5 (ADA n=2; ETA n=3)	6 8.6	/				"unchanged"		"unchanged"		keine	0	/
Navarro, R. et al. (2013)	5 (ADA n=3; ETA n=5; UST n=1; IFX n=1)	6.7 ±3.8 15.6 ±16.2 17 8	14.6 ±8.3	2/5	110 ±78.9	145 ±114.7	106.6 ±68.1	107.9 ±46.1	2/5	↑ 1/2	keine	0	keine
Zarei, M. et al. (2014)	2 (ADA, ETA)	/	/		"normal limits or stable"				/	/	/	0	/
Snast, I. et al. (2017)	1 (ADA, ETA)	36	BSA 50	1/1	68	32	74	32		/	keine	0	keine

Abkürzung: ↑ = Viruslast gestiegen; ↓ = Viruslast gefallen; 1 = antivirale Prophylaxe; 2 = Antivirale Therapie im Behandlungszeitraum; Ø ±SD = Mittelwert ± Standardabweichung; \* = Mittelwert (SD nicht anwendbar/vorhanden); \*\* = definiert als dreifacher Transaminasenanstieg oder 10facher Anstieg der Viruslast;

ADA = Adalimumab; ALT = Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; BSA = Body Surface Area; DAA = Direct Acting Antivirals; ETA = Etanercept; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; HCV = Hepatitis C Virus; IFN = Interferon; IFX = Infliximab; J = Jahre; M = Monate; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RIB = Ribavirin; SEC = Secukinumab; UST = Ustekinumab

## **Diskussion der Studienergebnisse**

Zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Psoriasis-Medikamenten bei Patient\*Innen mit HBV und HCV wurde ein systematisches Review erstellt. Es konnten 27 Studien eingeschlossen werden – darunter eine prospektive Studie und 26 retrospektive Studien. Unter den retrospektiven Studien befanden sich drei Studien auf Basis von Register-/Krankenkassendaten.

### ***Sicherheit: HBV/HCV-Reaktivierung***

Die einzige in diesem systematischen Review eingeschlossene prospektive Studie berichtete keine HBV- oder HCV-Reaktivierung (177), wohingegen eine inkludierte Registerstudie ein erhöhtes Risiko unter TNF-Inhibitoren feststellte (202). Unter den retrospektiven Studien fanden sich die meisten HBV/HCV-Reaktivierungen unter Secukinumab- und Ustekinumab-Therapie. Sowohl Interleukin 17 (IL-17)- (Secukinumab), als auch IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab) sind bei Infektionserkrankungen (Tuberkulose, Hepatitis) kontraindiziert – eine explizite Warnung vor Reaktivierung besteht jedoch im Gegensatz zu TNF-Inhibitoren nicht (78, 79). Pathophysiologisch spielt IL-12 eine wichtige Rolle in der Unterdrückung der HBV-Replikation (204, 205). Im Einklang damit konnte im Rahmen einer HBV-Therapie (Interferone) eine erhöhte IL-12-Konzentration nach Serokonversion nachgewiesen werden (206). Ein gegenteiliger Effekt bei Inhibition – zum Beispiel durch Ustekinumab – könnte demnach vermutet werden. Im Gegensatz zu diesen Überlegungen finden sich zahlreiche Fallberichte, die einen komplikationslosen Verlauf bei HBV/HCV-Infizierten unter IL12- und IL17-Inhibitoren beschreiben (207-214). Erhöhungen von IL-17 korrelieren mit Leberschäden (Leberfibrose, Entwicklung hepatozellulärer Karzinome) im Rahmen von HBV-Infektionen (215-218) – was einen positiven Einfluss von Secukinumab auf den Progress der viralen Hepatitis vermuten ließe. Bei anderen autoimmunologischen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn zeigt sich jedoch ein gegenteiliges Bild (55, 219). Es bestehen Hinweise auf vermehrte Exazerbationen (56, 220, 221) – auch wenn eine generelle Risikoerhöhung für chronisch entzündliche Darmerkrankungen nicht zu bestehen scheint (222). Eine möglicherweise übertragbare Risikoerhöhung in Bezug auf eine Hepatitis-Reaktivierung könnte also vermutet werden. Im Gegensatz dazu trat bei zwölf Psoriasis-Patient\*Innen mit latenter Tuberkulose kein Fall einer neuerlichen Aktivierung der Infektionserkrankung unter Secukinumab auf (223).

Entgegen der unklaren Risikolage bei Ustekinumab und Secukinumab ist das Risiko einer Reaktivierung unter TNF-Inhibitor-Therapie bekannt (75-77). Ergänzend finden sich in der Literatur zahlreiche Fallberichte, die das Risiko untermauern (224-233). In den retrospektiven Studien dieses systematischen Reviews konnten nur drei Fälle unter Etanercept identifiziert werden. Im Einklang mit diesen Ergebnissen schätzte auch eine retrospektive Analyse von

251 Patient\*Innen mit rheumatoider Arthritis den Einsatz von Biologika (darunter auch TNF-Inhibitoren) als sicher ein (234). Pathophysiologisch ist TNF-alpha ein Mediator der zellulären Immunantwort auf Pathogene und spielt eine essenzielle Rolle in der Kontrolle viraler Infektionen durch Aktivierung und/oder Rekrutierung von beispielsweise Makrophagen und T-Zellen (235-238). Erhöhte Konzentrationen sind bei viralen Hepatitiden beschrieben und assoziiert mit einem schweren Verlauf (239). Das generelle Risiko einer Reaktivierung viraler Hepatitiden unter TNF-Inhibitoren bei Patient\*Innen mit Autoimmunerkrankungen variiert in der Literatur zwischen fünf und 39% (240-244). Die große Spannweite der Ergebnisse ist kritisch zu betrachten, da einerseits Varianzen im Infektionsstadium der Hepatitis vorlagen und andererseits der Einfluss begleitender antiretroviraler Therapie ungeklärt verbleibt.

Auch dieses systematische Review konnte die Frage eines möglichen protektiven Einflusses antiviraler Medikamente nicht klären. Aufgrund des größtenteils retrospektiven Studiendesigns waren Daten unvollständig berichtet oder nicht eindeutig einzuordnen. Weiter entsprachen im Falle von HCV bis auf eine Ausnahme die verwendeten antiviralen Medikamente nicht den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien zum Einsatz der DAA (engl. Direct Acting Antivirals) (245). Prospektive Studien mit aktuell zugelassenen antiviralen Therapieoptionen könnten diese Lücke füllen und Grundlage für zukünftige klinische Handlungsempfehlungen sein. Bei Patient\*Innen mit Hepatitis B und anderen Autoimmunerkrankungen als Psoriasis konnte eine deutliche Risikoreduktion durch antivirale Prophylaxe und bei ausgeheilten Infektionen generell festgestellt werden (240, 244, 246). Weiter zeigten Zein et al. in einem RCT an HCV-Patient\*Innen, dass eine Behandlung mit Etanercept in Verbindung mit Interferon und Ribavirin das Risiko für UW senkt und das virologische Ansprechen verbessert (247). Evidenzen für einen gegenteiligen Einfluss antiviraler Medikamente konnten nicht gefunden werden.

Zusammenfassend kann sowohl unter Therapie mit TNF-Inhibitoren, als auch unter IL-17- und IL-12/23-Inhibitoren das Risiko einer Hepatitis-Reaktivierung nicht ausgeschlossen werden. Eine vergleichende Risikoevaluation auf der Grundlage von RCTs zu dieser Thematik wäre für die tägliche klinische Arbeit von großer Relevanz. Zusätzlich könnte auf Grundlage neuer Evidenzen der Stellenwert antiretroviraler Therapie in der Behandlung von Patient\*Innen mit viraler Hepatitis und Bedarf an systemischer immunmodulierender Therapie eruiert werden.

### ***Sicherheit: Leberschädigung***

Neben dem Einfluss von Psoriasis-Medikamenten auf die Viruserkrankung selbst ist auch die Möglichkeit einer Schädigung des Lebergewebes in die Therapiewahl einzubeziehen. Viele der in erster Linie zu verordnenden Medikamente bei Psoriasis haben ein bekanntes

hepatotoxisches Potential (74-77, 84, 85). Bei bereits im Vorfeld durch eine virale Hepatitis geschädigter Leber könnte sich dieses Risiko weiter erhöhen. Ein möglicher Leberschaden wurde bei einem relevanten Anstieg der **Transaminasen** angenommen (56).

In diesem systematischen Review fand sich im Gegensatz zu dieser Annahme kein Hinweis auf eine Prädisposition für eine medikamentöse Leberschädigung (gemessen an einer Verdopplung des Ausgangswertes der Transaminasen) bei allen Patient\*Innen mit HBV. Nur bei insgesamt sieben Patient\*Innen mit HCV kam es zu einem relevanten Transaminasenanstieg. Kritisch ist hier, dass Laborveränderung dieser Art oft passager sind. Zusätzlich wären für eine sicherere Einstufung eines Zellschadens weitere Diagnostik hilfreich gewesen. Neben einer Erhöhung der Transaminasen kann es bei viralen Hepatitiden zu einer **Leberzirrhose** und damit zu einem Funktionsverlust des Organs kommen (55, 56). Eine Leberzirrhose ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (248-250). Insbesondere MTX ist unter den Therapieoptionen der Psoriasis bekannterweise lebertoxisch und mit dem Entstehen einer Leberzirrhose assoziiert (84, 91). Aktuelle Behandlungsempfehlungen sprechen sich aufgrund dieses bekannten Risikos einer Zirrhose gegen eine MTX-Therapie bei Hepatitis-Patient\*Innen aus (251, 252). Eine inkludierte Registerstudie dieser Arbeit berichtete entgegen diesen Empfehlungen von keinem erhöhten Risiko einer Leberzirrhose unter MTX. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch das Ergebnis einer Cochrane Netzwerk-Metanalyse, die das geringste Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter MTX-Therapie zeigte (128).

Eine Reevaluation möglicher Überschätzungen des Risikos für Leberzirrhose unter MTX wäre von großem klinischen Interesse, da Leberzirrhosen neben dem zunehmenden problematischen Funktionsverlust der Leber auch einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines **hepatozellulären Karzinoms (HCC)** sind (253, 254). Das Risiko einer Leberschädigung generell steigt insbesondere bei langjährig hoher Virämie sowie Transaminasen-Erhöhung (255-257). In den in dieses systematischen Review eingeschlossenen Studien entwickelten sieben der Patient\*Innen mit HCV ein HCC unter Therapie mit Biologika. Für eine generelle Risikoerhöhung bei den für Psoriasis zugelassenen Biologika fand sich kein Hinweis in den gängigen medizinischen Datenbanken. Generell entwickeln 1-3% der Patienten mit HCV-Infektion und daraus resultierender Leberzirrhose ein HCC nach 30 Jahren Erkrankungsdauer (258). In Anbetracht dessen deuten die Ergebnisse nicht auf eine starke Erhöhung des Risikos eines HCC hin. Eine systematische Übersichtsarbeit an Patient\*Innen mit viralen Hepatitiden und Autoimmunerkrankungen könnte durch zusätzliche indirekte Evidenz diese Beobachtung verifizieren.



### ***Wirksamkeit: Verbesserung der Psoriasis***

In diesem Review erreichten mehr als die Hälfte aller HBV/HCV-Patient\*Innen eine Reduktion des PASI um 75%. Dieses Ergebnis muss aus verschiedenen Blickwinkeln kritisch betrachtet werden. So erfasste ein Großteil der inkludierten Studien keine Endpunkte zur **Verbesserung der Psoriasis** oder es wurde auf die Verwendung standardisierter Instrumente verzichtet – weshalb nur wenige Daten auswertbar waren. Häufig wurde narrativ von „Verbesserungen“ berichtet, was eine abschließende Beurteilung der Effektivität deutlich erschwerte und eine Beurteilung des Erfolgs der Therapie in den einzelnen Medikamentengruppen unmöglich machte. Insgesamt existiert umfangreiche Evidenz zur Effektivität systemischer Psoriasis Medikamente in Patient\*Innen ohne begleitende virale Hepatitis, die die Grundlage konkreter Handlungsempfehlungen für behandelnde Kliniker bilden (30, 33, 91, 128). Verwertbare Hinweise auf deutlich schlechtere Wirkung der zugelassenen Medikamente fanden sich in diesem systematischen Review nicht. Ähnlich zu dieser Problematik fehlten vergleichbare Daten zur Veränderung der Lebensqualität unter systemischer Therapie vollständig. Bei Patient\*Innen mit moderater bis schwerer Psoriasis und Biologika-Therapie konnte eine Korrelation zwischen einer Verbesserung des PASI und einem Anstieg der Lebensqualität gezeigt werden – Mattei et al. fanden bei einer Verbesserung des PASI um 75% eine analoge Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des DLQI (259). Um abschließend zu beurteilen ob das Vorliegen einer viralen Hepatitis einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg (Hautbeteiligung und Lebensqualität) haben könnte, müssten umfangreichere Daten vorliegen.

### ***Topische Therapien***

Insgesamt konnte keine Studie zur Sicherheit und Effektivität von topischen Therapien bei Patient\*Innen mit Psoriasis und viraler Hepatitis identifiziert werden. Topische Behandlungsoptionen haben nur einen geringen systemischen Effekt, weshalb unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Erfolg der Behandlung vermutlich analog zu Patient\*Innen ohne virale Hepatitis zu erwarten sind (260, 261).

### ***Limitierende Faktoren***

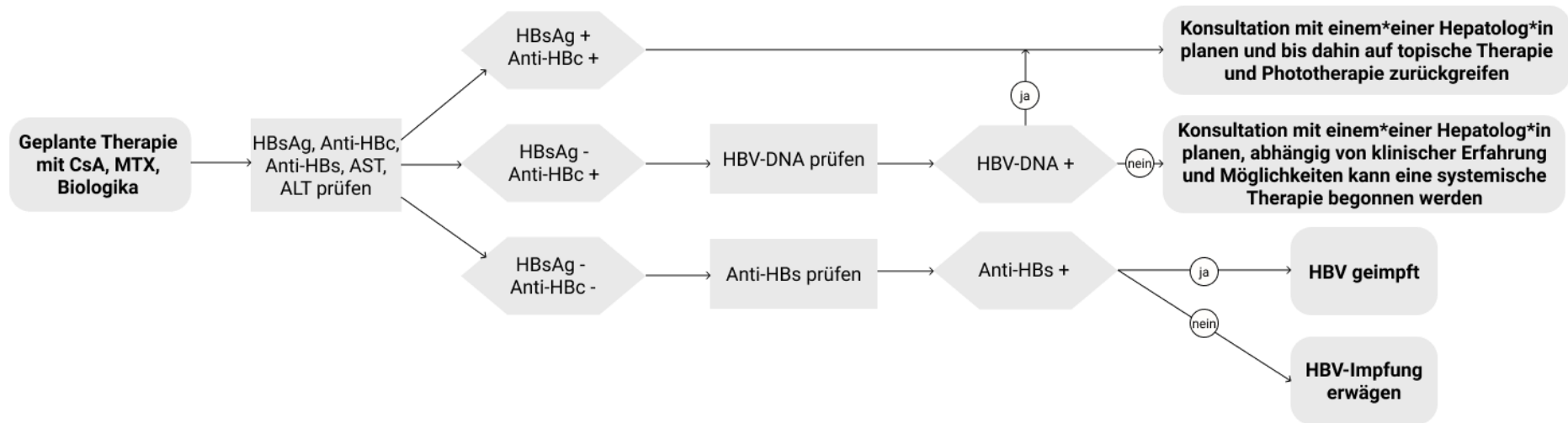
Die inkludierten Studien waren in Bezug auf das Studiendesign, aber auch die untersuchten Interventionen und berichteten Endpunkte sehr heterogen. Außerdem konnte nur eine prospektive Studie mit kleiner Patient\*Innenzahl eingeschlossen werden. All diese Punkte erschwerten eine sinnvolle Datensynthese und machten die Erstellung einer Meta-Analyse unmöglich.

Auch Definition und Stadium der HBV/HCV-Infektion variierten innerhalb der inkludierten Studien. Eine Gruppierung der Studien nach Infektionsstadium konnte bei inkonsistenten und

fehlenden Angaben aus retrospektiven Studien nicht vorgenommen werden. Erkrankte mit positivem Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) (was sowohl bei akuter als auch ausgeheilte Hepatitis B auftreten kann) wurden eingeschlossen, wie auch Patient\*Innen mit ausgeheilte Hepatitis (HBsAg negativ und Hepatitis-B-Core-Antikörper positiv). Insbesondere bei HBV ist, abhängig vom Stadium der Infektion, mit einer Risikoerhöhung bei akuten Formen zu rechnen (240). Auch die generelle Verfassung der Patient\*Innen, inklusive vorhandener anderer Grunderkrankungen variierte stark – was bei beiden viralen Hepatitiden zu einer verzerrten Darstellung hoher Reaktivierungsraten in kleinen Gruppen geführt haben könnte. Weitergehend unterschied sich die Definition einer HBV/HCV-Reaktivierung in den inkludierten Studien (oft auch abhängig vom Zeitpunkt der Veröffentlichung). Eine abschließende Risikobeurteilung auf Grundlage der erfolgten Datensynthese ist also mit Vorsicht zu interpretieren. Die Ergebnisse dieses systematischen Reviews können als Hinweise für die vielfältigen Möglichkeiten weiterer Forschung betrachtet werden die nötig wäre, um evidenzbasierte klinische Entscheidungen für diese Patient\*Innengruppe zu treffen.

### ***Anwendbarkeit der Ergebnisse im klinischen Alltag***

Die Ergebnisse dieser Arbeit flossen in die Empfehlungen der systemischen Psoriasis-Therapie bei viraler Hepatitis der „EuroGuiDerm Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris. Systemic treatment“ ein (33, 34). Basierend auf Expertenkonsensus wurden Empfehlungen für einen Screening-Algorithmus erarbeitet (Empfehlungsstärke [ES] für alle Screening-Empfehlungen stark mit einer Konsensstärke [KS] von 100%). Eine zusammenfassende Darstellung dieser Ergebnisse ist in Abbildung 8 zu sehen. Zusätzlich dazu sollte ein HCV-Screening bei geplanter Therapie mit Biologika oder MTX erfolgen (ES: stark; KS: 100%). Untersuchungen auf Hepatitis-A sind nicht empfohlen (ES: stark; KS 100%) (34). Therapeutisch wurde in Abstimmung mit dem Expert\*Innengremium die Verwendung von Acitretin, Apremilast, Fumarsäureester, Methotrexat, Ustekinumab sowie IL-17- und IL-23-Antikörpern bei Patient\*Innen mit ausgeheilte HBV-Infektion empfohlen (ES: schwach; KS: 100%). Insgesamt sollten alle Therapieentscheidungen nach Möglichkeit in Abstimmung mit einem\*einer Hepatologen\*Hepatologin erfolgen (ES: stark; KS: 100%). Weiter konnte sich das Expert\*Innengremium darauf einigen, zu einer Reevaluation von HBs-Antigen und HBV-DNA alle drei Monate während der Therapie zu raten (ES: stark; KS: 100%) (34).



Abkürzungen: ALT = Alaninaminotransferase; Anti-HBc = Hepatitis-B core Antikörper; AST = Aspartataminotransferase; CsA = Cyclosporin A; HBsAg = Hepatitis-B sruface Antigen; HBV = Hepatitis-B-Virus; MTX = Methotrexat

Abbildung 8 Screening Hepatitis B (basierend auf den Empfehlungen der „EuroGuiDerm Guideline fort he treatment of Psoriasis vulgaris. Systemic treatment.“ (34))

## Niereninsuffizienz

### Studienselektion

Die Suche ergab bis Januar 2020 insgesamt 479 Ergebnisse (initiale Suche am 15.01.2018 mit monatlichen Aktualisierungen bis einschließlich 01.2020), von denen im Anschluss an das Titel- und Abstract-Screening 137 Studien im Volltext gesichtet wurden. Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich der Studienart. 28 Publikationen, darunter eine retrospektive Kohorten-Studie (262) sowie 27 Fallberichte und -serien (263-289) konnten final inkludiert werden. Eine detaillierte Darstellung der Literatursuche ist in Abbildung 9 zu sehen. Eine Übersicht über die ausgeschlossenen Volltexte mit Angabe von Gründen ist auf Anfrage in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence-Based Medicine (AG Nast) einsehbar.

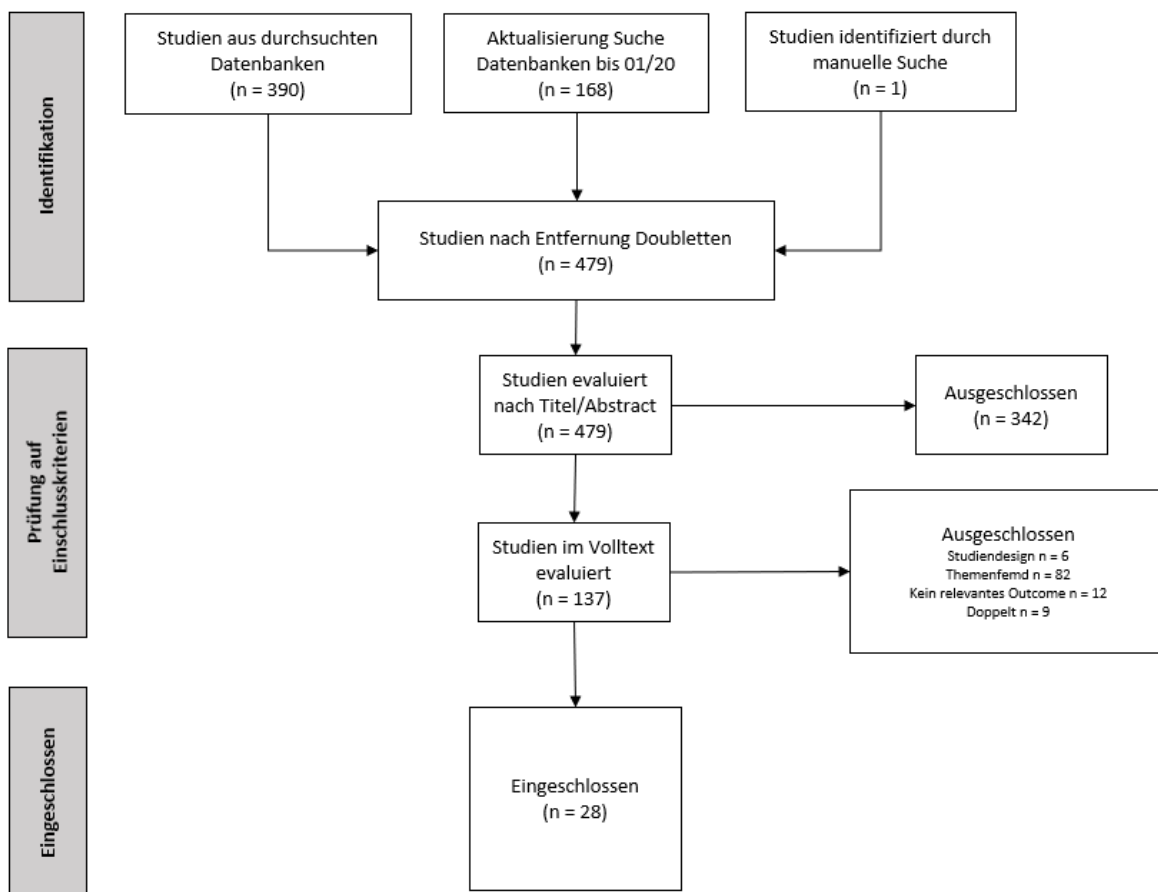


Abbildung 9 Literatursuche Niereninsuffizienz

Die Einzeldaten der eingeschlossenen Fallberichte und -serien wurden zusammengefasst und nach verabreichten Medikamenten gruppiert. Ob der Datenlage konnten keine Schlüsse zu topischen Behandlungsmöglichkeiten gezogen werden. Auch zu den systemischen Medikamenten Acitretin, Apremilast, Brodalumab und Fumarsäureestern fehlten Studien. Fehlende oder nicht anwendbare Angaben zu Endpunkten in den einzelnen Studien wurden als neutraler Wert einbezogen.

Kim et al. untersuchten in der einzigen retrospektiven Kohorten-Studie den Einfluss von verschiedenen Komorbiditäten auf die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Cyclosporin A an 128 Patient\*Innen mit Psoriasis. Das Vorhandensein einer Nierenerkrankung (n= 1/128) wurde als unabhängiger Risikofaktor für serologische Auffälligkeiten dargestellt (HR. 0.076; 95% KI [0.013, 1.447]; p=0.018) (262).

### **Ergebnisse der Datensynthese**

Daten für insgesamt 41 Patient\*Innen mit Psoriasis und der Diagnose einer Nierenfunktionsstörung aus 27 Fallberichten und -serien (n<sub>Patient\*Innen</sub>= 40) sowie einer retrospektiven Studie konnten eingeschlossen werden (n<sub>Patient\*Innen</sub>= 1). Ein Überblick über die Ergebnisse kann zusammenfassend in Tabelle 26 und detailliert in Tabelle 27 und Tabelle 28 gewonnen werden.

Tabelle 26 Niereninsuffizienz - Zusammenfassung Ergebnisse aus Fallberichten/-serien

Medikament (Anzahl der Patient*Innen)	"Verbesserung" Psoriasis (n)	"Verschlechterung" Nierenfunktion (n)	Andere unerwünschte Wirkungen	
Calcitriol (1) (271)	1	0	Hyperkalzämie	
CsA (2) (267, 269)	1	/	ANV, Rhabdomyolyse, systemische Candidose, toxischer Leberschaden	
IXE (1) (279)	1	/	keine	
MTX (7) (263, 264, 266, 268, 276, 282)	0	3	ANV, ACS, Diarrhö, IgA-GN, Myelosuppression, nekrotisierende Dermatosen, neutropenes Fieber, orale Mukositis, Ösophagus-Candidose, Panzytopenie (n=3), Tod (n=2), toxisches Leberversagen, VT	
SEC (4) (265, 278, 281, 287)	4	1	keine	
TNF-Inhibitoren (17)	ADA (4) (277, 280, 287, 289)	3	1	Anämie, lokale Rötung
	ETA (8) (267, 273, 284)	1	0	Kalzifizierende Urämische Arthropathie, Tod durch VT
	IFX (5) (274, 280, 285, 288)	5	1	Lungenödem, Progress renale Amyloidose, Reaktivierung Chagas-Krankheit
UST (8) (272, 277, 280, 283, 286, 287)	7	0	Erhöhung Entzündungsparameter	

Abkürzungen: ACS = Akutes Coronarsyndrom; ADA = Adalimumab, ANV = akutes Nierenversagen, CsA = Cyclosporin A, ETA = Etanercept, IFX = Infliximab, IgA-GN = Immunglobulin A Glomerulonephritis, IXE = Ixekizumab, MTX = Methotrexat, n = Anzahl Patient\*Innen, SEC = Secukinumab, TNF = Tumor Nekrose Faktor; VT = Ventrikuläre Tachykardie; / = Daten nicht anwendbar oder nicht vorhanden

**Art der Nierenschädigung** (siehe Tabelle 27): 20/40 Patient\*Innen (50%) litten an einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung (262, 264, 265, 271, 272, 276, 278-283, 286, 287). Insgesamt 20 Patient\*Innen (n= 20/40; 50%) waren bereits vor Behandlungsbeginn von hämodialytischen Verfahren abhängig (266-268, 271, 273, 278, 279, 283, 286, 287). Bei sieben Patient\*Innen (n= 7/40; 17,5%) wurden glomeruläre Pathologien (Immunglobulin A- Glomerulonephritis n= 5/7 (268, 277, 284, 289); fokal segmentale Glomerulonephritis n= 1/7 (269); nicht weiter spezifizierte Glomerulonephritis n= 1/7 (262)) als Ursache der Nierenfunktionsstörung angegeben. Weitere Ursachen für den renalen Funktionsverlust waren polyzystische Nierenerkrankungen (n= 4/40; 10%) (267, 278, 283), Cyclosporin-Toxizität (n= 4/40; 10%) (265, 280), Diabetes mellitus (n= 3/40; 7,5%) (281, 286) und Amyloidose (n= 2/40; 5%) (263, 274) sowie arterieller Hypertonus (n= 2/40; 5%) (264, 279). Bei 18/40 (45%) wurde keine Ursache berichtet (262, 266, 272, 273, 276, 282, 285-288).

**Interventionen:** Der **Beobachtungszeitraum** für alle Interventionen erstreckte sich über sechs bis 66 Monate (262, 265, 277-279, 281, 283, 284, 286). In der Mehrzahl der Publikationen wurden keine Angaben zum Beobachtungszeitraum gemacht. 17/40 Patient\*Innen (42,5%) wurden medikamentös mit einem TNF-Inhibitor (Adalimumab n= 4/40 (277, 280, 287, 289), Etanercept n= 8/40 (270, 276, 287) oder Infliximab n= 5/40 (274, 280, 285, 288)) behandelt. Ustekinumab erhielten acht Patient\*Innen (n= 8/40; 20%) (272, 277, 280, 283, 286, 287), gefolgt von Methotrexat (n= 7/40; 17,5%) (263, 264, 266, 268, 276, 282), Secukinumab (n= 4/40; 10%) (265, 278, 281, 287) und Cyclosporin A (n= 2/40; 5%) (262, 267, 269). Jeweils ein\*e Patient\*In erhielt ein Vitamin-D3-Derivat (10) oder das Biologikum Ixekizumab (279).

**Verbesserung der Psoriasis:** Wie in Tabelle 27 und Tabelle 28 zu sehen, wurden Angaben zur Verbesserung der Psoriasis oftmals narrativ berichtet oder fehlten. Eine **Verbesserung des PASI um 75%** zum Ausgangswert erreichten insgesamt 16/40 Patient\*Innen (40%) (265, 267, 278, 280, 281, 283, 286-289). Narrativ berichtete Endpunkte sind bei nachvollziehbarer Berichterstattung und Angabe eines PASI oder BSA Wertes zu Beginn des Beobachtungszeitraums in diese Auswertung eingeflossen. Von einem generellen Therapieerfolg (alle narrativ berichteten Verbesserungen des Hautbefundes) in Bezug auf die Psoriasis ist bei 23/40 (57,5%) auszugehen (265, 267, 270-272, 274, 275, 278-281, 283, 285-289).

In den einzelnen Medikamentengruppen erreichten alle Patient\*Innen mit Secukinumab-Therapie eine Verbesserung des PASI um mindestens 90% (265, 278, 281, 287). Bis auf je eine Ausnahme unter Ustekinumab und Adalimumab zeigten alle mit diesen Medikamenten oder mit Infliximab Behandelten einen Rückgang der Läsionen verschiedenen Ausmaßes (siehe Tabelle 27 und Tabelle 28) (272, 274, 277, 280, 283, 285-289). Bei fünf Patient\*Innen,

wovon zwei Methotrexat (282) und die übrigen drei entweder Adalimumab (277), Etanercept (284) oder Ustekinumab (280) erhielten, verschlechterte sich die Psoriasis unter der Intervention.

**Verbesserung der Lebensqualität:** Nur eine Studie berichtete einen Endpunkt zur Lebensqualität. Bei drei Patient\*Innen mit Ustekinumab verbesserte sich die Lebensqualität gemessen am DLQI um durchschnittlich 9,3 (1-14) Punkte (286).

**Nierenfunktion:** Die Nierenfunktion wurde vorrangig anhand von Kreatinin im Serum oder glomerulärer Filtrationsrate berichtet. Fünf Publikationen stellten keine numerischen Daten bereit. 18 der insgesamt 27 inkludierten Fallberichte und -serien berichteten keinen anwendbaren Endpunkt zur Nierenfunktion. Überblickend kann von einer Verschlechterung der Nierenfunktion (unter Einschluss narrativ berichteter Endpunkte) bei sechs Patient\*Innen ausgegangen werden, darunter drei unter Methotrexat (263, 264, 282) und jeweils ein\*e Patient\*In unter Behandlung mit Adalimumab (289), Infliximab (280) oder Secukinumab (281).

**Unerwünschte Wirkungen (UW):** Eine detaillierte Ansicht der berichteten UW für die jeweiligen Interventionen ist in Tabelle 28 einsehbar. Fünf Patient\*Innen (n= 5/40; 12,5%) erlebten UW wie beispielweise Juckreiz, lokale Rötungen oder eine klinisch inapparente Erhöhung von Entzündungsparametern (266, 271, 274, 286, 289). Schwere UW, definiert nach den Vorgaben der U.S. Food and Drug Administration (FDA), wurden bei zwölf Patient\*Innen (n= 12/40; 30%) berichtet (263, 264, 266, 268, 269, 276, 280, 282, 284, 288, 289), darunter fanden sich drei Todesfälle (263, 268, 284), wovon zwei Methotrexat und einer Etanercept erhielten. Die erfassten UW sind überwiegend infektiologischer/autoimmuner Genese – aber auch hämatologische, kardiale und pulmonale Ereignisse wurden berichtet.

Tabelle 27.1 Niereninsuffizienz – Baseline

Autor*Innen (J)	Patient *Innen (n)	Nierenfunktions- störung	Alter (J)	Geschlecht	Baseline		
					Psoriasis z.B. PASI	Lebensqualität	Nierenfunktion
<b>ADA</b>							
Wei, S. S. Sinniah, R. (2013) <sup>III</sup>	1	IgA-GN	61	m	PASI 27	nv	Krea 83 µmol/l
Kusakari, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	1	CNI, möglicherweise durch CsA	46	w	PASI 18	nv	nv
Herfurth, K. et al. (2018) <sup>III</sup>	1	IgA-NP	55	m	"no psoriasis-like lesions"	nv	Krea 161 µmol/l GFR 41 ml/min
Urbancek, S. et al. (2019) <sup>III</sup>	1	CNI, HD	nv	m	nv	nv	nv
<b>Calcitriol</b>							
De Francisco, A. (1990) <sup>III</sup>	1	CNI unklarer Genese mit HD	51	w	"very active"	nv	Krea 9.4 mg/dl
<b>CsA</b>							
Kim, B.R. et al. (2018) <sup>II</sup>	1 127	Chron. GN keine	41.65 (13-82)	m:f 71:57	PASI 14.89 (1.5-56.0)	nv	
Cohen, R. et al. (2018) <sup>III</sup>	1	Nephrotisches Syndrom bei fokal segmentaler Glomerulosklerose	74	m	nv	nv	nv
Cassano, N. Vena, G. A. (2008) <sup>III</sup>	1	schweres NV durch ADPKD, HD	69	m	"severe impairment"	nv	nv
<b>ETA</b>							
Don, B. R. et al. (2005) <sup>II</sup>	6	schweres NV mit HD	36 51 48 46 58 51	m:w = 5:1		nv	
Cassano, N. Vena, G. A. (2008) <sup>III</sup>	1	schweres NV durch ADPKD, HD	69	m	PASI 21	nv	nv
Robinson, A. J. et al. (2015) <sup>III</sup>	1	schweres NV durch IgA-NP mit Nieren-Tx	39	w	nv	nv	nv



Tabelle 27.2 Niereninsuffizienz – Baseline

Autor*Innen (J)	Patient *Innen (n)	Nierenfunktionsstörung	Alter (J)	Geschlecht	Baseline		
					Psoriasis z.B. PASI	Lebensqualität	Nierenfunktion
<b>IFX</b>							
Takahashi, M. D. F. et al. (2007) <sup>II</sup>	2	nv	46	w			nv
			40	w			
Kusakari, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	1	CNI, möglicherweise durch CsA	46	w	PASI 42.3	nv	Krea 3.5 mg/dl
Fiehn, C. Andrassy, K. (2004) <sup>III</sup>	1	NP durch Amyloidose	64	w	"severe"	nv	Krea 330 µmol/l Proteinurie 8 g/T
Vacas, A. S. et al. (2017) <sup>III</sup>	1	nv	57	m	BSA >90%	nv	Krea 7.9%
<b>IXE</b>							
Koike, Y. et al. (2019) <sup>III</sup>	1	CNI bei hypertensiver NP, HD	48	m	nv	nv	nv
<b>MTX</b>							
Moreno, J. C. et al. (2003) <sup>III</sup>	2	NP unklarer Genese	27	m			nv
		Fortgeschrittene CNI unklarer Genese	70	m			nv
Cheung, K. K. et al. <sup>III</sup>	1	IgA-NP, HD	56	m			nv
Harrison, P. V. (1987) <sup>III</sup>	1	CNI unbekannter Genese	86	w			nv
Boey, O. et al. (2006)	1	Schweres NV mit HD	66	m			nv
Amir-Ansari, B. Joeques, A. M. Parkinson, M. C. (1982) <sup>III</sup>	1	NP durch Amyloidose	59	m	nv	nv	Proteinurie 3-5 g/T GFR 32 ml/min
Arakawa, Y. et al. (2019) <sup>III</sup>	1	CNI bei hypertensiver NP	78	m	nv	nv	Krea 1.8 mg/dl

Tabelle 27.3 Niereninsuffizienz – Baseline

Autor*Innen (J)	Patient *Innen (n)	Nierenfunktionsstörung	Alter (J)	Geschlecht	Baseline		
					Psoriasis z.B. PASI	Lebensqualität	Nierenfunktion
<b>SEC</b>							
Miyachi, H. et al. (2017) <sup>III</sup>	1	CNI bei diabetischer NP	71	w	PASI 10.7	DLQI 9	nv
Ikuma, D. et al. (2019) <sup>III</sup>	1	CNI bei PKD, HD	60	w	PASI 49.8	nv	Krea 7.79 mg/dl
Babino, G. et al. (2019) <sup>III</sup>	1	CNI bei Z.n.toxischem ANV durch CsA	66	w	PASI 13.8	nv	Krea 1.7 mg/dl, HS 7.1 mg/dl, Proteinurie 435mg/T
Urbancek, S. et al. (2019) <sup>III</sup>	1	CNI, HD	nv	m	nv	nv	nv
<b>UST</b>							
Kusakari, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	1	CNI, möglicherweise durch CsA	46	w	PASI 7.4	nv	nv
Umezawa, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	3	CNI bei DM, HD	68	m	PASI 10.4	DLQI 13	Krea 9.4 mg/dl
		CNI, HD	64	m	PASI 12.4	DLQI 2	Krea 8.6 mg/dl
		CNI bei DM, HD	57	m	PASI 17.2	DLQI 15	Krea 8.6 mg/dl
Nimmannitya, K. et al. (2016) <sup>III</sup>	1	CNI bei PKD, HD	57	m	PASI 15.4 PASI 7.5	nv	Krea 13.1 mg/dl nv
de Unamuno Bustos, B. (2014) <sup>III</sup>	1	CNV unklarer Genese	65	m	PASI 15	nv	nv
Herfurth, K. et al. (2018) <sup>III</sup>	1	IgA-NP	55	m	"no psoriasis-like lesions"	nv	Krea 166 µmol/l GFR 39 ml/min
Urbancek, S. et al. (2019) <sup>II</sup>	1	CNI, HD	nv	m	nv	nv	nv

Abkürzungen: ACS = Akutes Coronarsyndrom; ADA = Adalimumab; ADPKD = Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (Potter III); BSA = body surface area (%); CNV/CNI = chronisches Nierenversagen/-insuffizienz; CsA = Cyclosporin A; DLQI = Dermatology Life Quality Index (0-30); DM = Diabetes mellitus; ETA = Etanercept; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate (berechnet nach studienintern verwendeter Formel); GN = Glomerulonephritis; HD = Hämodialyse; HS = Harnsäure im Serum; IFX = Infliximab; IgA = Immunglobulin A; II = retrospektive Kohortenstudie und Fallserien; III = Fallberichte; IXE = Ixekizumab (IL-17-Antikörper); J = Jahr; Krea = Kreatinin im Serum; m = männlich; M = Monat; MTX = Methotrexat; n = Anzahl; na = nicht anwendbar; NP = Nephropathie; nv = nicht verfügbar; NV = Nierenversagen; PASI = Psoriasis area severity index (0-72 points); PKD = Polyzystische Nierenerkrankung; SEC = Secukinumab; T = Tag; Tx = Transplantation; VT = Ventrikuläre Tachykardie; w = weiblich; W = Woche

Tabelle 28.1 Niereninsuffizienz - Ergebnisse

Autor*Innen (J)	Endpunkt	Ergebnisse				
		Psoriasis z.B. PASI75	Lebensqualität	Nierenfunktion	Unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen
<b>ADA</b>						
Weil, S. S. Sinniah, R. (2013) <sup>III</sup>	nv	"no plaques"	nv	Krea 282 µmol/l GFR 21 ml/min/1.73 <sup>2</sup>	lokale Rötung an Injektionsstelle	Anämie
Kusakari, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	2M	PASI 0	nv	nv		nv
	12M	nv		"unchanged"		
Herfurth, K. et al. (2018) <sup>III</sup>	6M	"severe"	nv	"unchanged" (Krea 145-161 µmol/l)		nv
Urbancek, S. et al. (2019) <sup>III</sup>	nv	PASI90-Antwort	nv	nv		keine
<b>Calcitriol</b>						
De Francisco, A. L. (1990) <sup>III</sup>	3W	"75% improvement"	nv	Krea 11.2 mg/dl	Hyperkalzämie	keine
<b>CsA</b>						
Kim, B.R. et al. (2018) <sup>II</sup>	na	nv		nv	"independent risk factor of overall laboratory abnormality...kidney disease" HR, 0.076; 95% KI, 0.013~ 1.447; p=0.018)	
Cohen, R. et al. (2018) <sup>III</sup>	na	nv	nv	Krea 4mg/dl	keine	Systemische Candidose (Cryptococcus neoformans), Rhabdomyolyse, ANV, toxischer Leberschaden
Cassano, N. Vena, G. A. (2008) <sup>III</sup>	4M	PASI-Reduktion 70%	nv	nv		keine
<b>ETA</b>						
Don, B. R. et al. (2005) <sup>II</sup>	6-7M	nv			"no serious clinical or laboratory adverse events during the study"	
Cassano, N. Vena, G. A. (2008) <sup>III</sup>	3M	PASI 6.6	nv	nv		keine
	6M	PASI 0.8				
Robinson, A. J. et al. (2015) <sup>III</sup>	nv	"inadequate clinical response"	nv	nv	keine	Kalzifizierende urämische Arthropathie, Tod durch VT

Tabelle 28.2 Niereninsuffizienz - Ergebnisse

Autor*Innen (J)	Ergebnisse					
	Endpunkt	Psoriasis z.B. PASI75	Lebensqualität	Nierenfunktion	Unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen
<b>IFX</b>						
Takahashi, M. D. F. et al. (2007) <sup>II</sup>	1.5M	">90% improvement"		nv		keine
Kusakari, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	3 M	PASI75-Antwort		nv		keine
	12M	nv		nv	keine	Progress CNV bis HD, Lungenödem bei IFX-Infusion
Fiehn, C. Andrassy, K. (2004) <sup>III</sup>	9M	"good response"	nv	Krea 325 µmol/l Proteinurie 0.55 g/T	"kidney amyloidosis only slightly worsened"	keine
Vacas, A. S. et al. (2017) <sup>III</sup>	1.5M	"complete resolution"	nv	nv	keine	Reaktivierung Chagas-Krankheit
<b>IXE</b>						
Koike, Y. et al. (2019) <sup>III</sup>	26M	"lesions...dramatically reduced"	nv	nv		keine
<b>MTX</b>						
Moreno, J. C. et al. (2003) <sup>III</sup>	6M	"worse"		nv	keine	IgA-GN, CNV dialysepflichtig
	nv	"worse"		nv	keine	Nekrosen der Haut, Panzytopenie
Cheung, K. K. et al. <sup>III</sup>			nv			Neutropenes Fieber, akutes Koronarsyndrom, ventrikuläre Tachykardie, Tod
Harrison, P. V. (1987) <sup>III</sup>	2T	nv		Harnstoff (S) 15.8 mmol/l	keine	Nekrotisierende epidermale Faszitis, Panzytopenie
Boey, O. et al. (2006)	2W + 3T		nv		Juckreiz	Toxische Erythrodermie, toxischer Leberschaden, orale Mukositis mit bukkalen Ulzerationen, Panzytopenie, Ösophagus-Candidose
Amir-Ansari, B. Joekes, A. M. Parkinson, M. C. (1982) <sup>III</sup>	nv	nv	nv	nv	keine	Diarrhö und schweres NV präfinal, Tod
Arakawa, Y. et al. (2019) <sup>III</sup>	nv	nv	nv	Krea 2.4 mg/dl	keine	MTX-induzierte Myelosuppression bei ANV

Tabelle 28.3 Niereninsuffizienz - Ergebnisse

Autor*Innen (J)	Ergebnisse					
	Endpunkt	Psoriasis z.B. PASI75	Lebensqualität	Nierenfunktion	Unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen
<b>SEC</b>						
Miyachi, H. et al. (2017) <sup>III</sup>	9M	PASI 0	nv	"worsening nephropathy"		/
Ikuma, D. et al. (2019) <sup>III</sup>	8M	PASI 0	nv	nv		keine
Babino, G. et al. (2019) <sup>III</sup>	6M	PASI 0	nv	"blood parameters remained stable"		keine
Urbancek, S. et al. (2019) <sup>III</sup>	nv	PASI90-Antwort	nv	nv		keine
<b>UST</b>						
Kusakari, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	9M	PASI 18	nv	nv		nv
Umezawa, Y. et al. (2015) <sup>III</sup>	4M	PASI 0	DLQI 0	nv		keine (Endpunkt 13M)
		PASI 0	DLQI 1	nv		keine (Endpunkt 13M)
		PASI 2.0	DLQI 1	nv	Erhöhung Entzündungsparameter	keine
Nimmannitya, K. et al. (2016) <sup>III</sup>	3M	PASI 1.3	nv	"unchanged"		keine
	25M	PASI 2.8				
de Unamuno Bustos, B. (2014) <sup>III</sup>	4M	"improvement"	nv	GFR 13.5 ml/min/1.73 <sup>2</sup>		nv
	17M	"significant improvement"		"no relevant changes"		
Herfurth, K. et al. (2018) <sup>III</sup>	6M	"very good controlled"	nv	Krea 153 µmol/l GFR 40 ml/min		nv
Urbancek, S. et al. (2019) <sup>I</sup>	nv	PASI90-Antwort	nv	nv		keine

Abkürzungen: ACS = Akutes Coronarsyndrom; ADA = Adalimumab; ADPKD = Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (Potter III); BSA = body surface area (%); CNV/CNI = chronisches Nierenversagen/-insuffizienz; CsA = Cyclosporin A; DLQI = Dermatology Life Quality Index (0-30); DM = Diabetes mellitus; ETA = Etanercept; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate (berechnet nach studienintern verwendeter Formel); GN = Glomerulonephritis; HD = Hämodialyse; HS = Harnsäure im Serum; IFX = Infliximab; IgA = Immunglobulin A; II = retrospektive Kohortenstudie und Fallserien; III = Fallberichte; IXE = Ixekizumab (IL-17-Antikörper); J = Jahr; Krea = Kreatinin im Serum; m = männlich; M = Monat; MTX = Methotrexat; n = Anzahl; na = nicht anwendbar; NP = Nephropathie; nv = nicht verfügbar; NV = Nierenversagen; PASI = Psoriasis area severity index (0-72 points); PKD = Polyzystische Nierenerkrankung; SEC = Secukinumab; T = Tag; Tx = Transplantation; VT = Ventrikuläre Tachykardie; w = weiblich; W = Woche

### **Einschätzung der methodischen Studienqualität**

Die Studienqualität wurde in allen eingeschlossenen Studien anhand der „Oxford Levels of Evidence“ orientierend evaluiert (105). Alle Fallserien und -berichte wurden bei hohem Risiko für Bias als Level 4 von 5 betrachtet (263-267, 271-274, 276, 278-289). Eine retrospektive Studie wurde bei methodischen Bedenken in der Ergebnisanalyse ebenfalls als Level 4 mit hohem Risiko für Verzerrung der berichteten Ergebnisse eingestuft (262). Eingeschlossene Fallberichte (bis einschließlich drei Proband\*innen) wurden zusätzlich nach der „Checklist for Case Reports – The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews“ evaluiert (114). Eine Übersicht dessen findet sich in Abbildung 10. Insbesondere Angaben zu demographischen Daten (13/27 Studien) und Vorgeschichte der Patient\*Innen (10/27 Studien) waren bei einem Großteil der eingeschätzten Publikation unvollständig oder unklar.

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Demographische Daten</b>	<b>Krankengeschichte</b>	<b>Aktuelle klinische Manifestation</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>Therapie</b>	<b>Nachbeobachtung</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<b>Schlussfolgerung</b>
Amir-Ansari B. et al. (1982)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	?	⊕
Arakawa, Y. et al. (2019)	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕
Babino, G. et al. (2019)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	?	⊕
Boey, O. et al. (2006)	⊕	⊕	⊕	?	⊕	⊕	⊕	⊕
Cassano, N.Vena, G. A. (2008)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖
Cheung, K.K. et al (2009)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
Cohen, R. et al (2018)	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕
Corden, E. et al (2016)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕
De Francisco, A. L. (1990)	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖
de Unamuno Bustos, B. et al. (2014)	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕
Fiehn C., Andrassy K. (2004)	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Gaboriau, L. et al. (2018)	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕
Harrison, P. V. (1987)	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
Herfurth, K. et al (2018)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Ikuma, D. et al. (2019)	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕
Koike, Y. et al. (2019)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	?	?	⊕
Kusakari, Y. et al. (2015)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Miyachi, H. et al. (2017)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕
Moreno, J. C. et al. (2003)	⊖	⊖	⊕	⊕	?	⊖	?	⊕
Nimmannitya, K. et al. (2016)	⊕	?	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Robinson A. J. et al. (2015)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	?	⊖
Umezawa, Y. et al. (2015)	⊖	?	⊕	⊕	⊕	?	⊕	⊕
Urbancek, S. et al (2019)	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
Vacas, A. S. et al. (2017)	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕
Wei S.S., R. Sinniah (2013)	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

Abkürzung: ⊕ = Ja; ⊖ = nein; ? = unklar/nicht anwendbar

Abbildung 10 Qualitätsbewertung Fallberichte (114)

## **Diskussion der Studienergebnisse**

Zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Psoriasis-Medikamenten an Patient\*Innen mit renaler Funktionseinschränkung wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Als Ergebnis konnten Einzeldaten aus 28 Studien, darunter 27 Fallberichte und Fallserien sowie einer retrospektiven Studie ausgewertet werden.

### ***Sicherheit: Auswirkung der Therapie auf die Nierenfunktion***

Unter den zum Zeitpunkt dieser Arbeit zugelassenen systemischen Therapeutika bei schwerer Psoriasis stellt eine schwere Niereninsuffizienz für Acitretin, Cyclosporin A, Fumarsäureester sowie Methotrexat eine Kontraindikation dar (74, 84, 85, 290). Weder für Acitretin noch für Fumarsäureester konnten relevante Studien an niereninsuffizienten Psoriatiker\*Innen gefunden werden. Unter Methotrexat zeigte sich in diesem Review bei drei Patient\*Innen eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne eines akuten Nierenversagens. Methotrexat wird vorwiegend renal eliminiert – weshalb bereits von Seiten des Herstellers vor einer Einschränkung der Kreatinin-Clearance als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung gewarnt wird (84). Dieser Zusammenhang konnte auch an Patient\*Innen mit rheumatoider Arthritis und niedrig dosierter Methotrexat-Therapie gezeigt werden (291). Weitere Fallberichte mit schwerwiegenden Komplikationen und möglicher Todesfolge bei niereninsuffizienten Patient\*Innen legen trotz limitierter Aussagekraft der wenigen eingeschlossenen Fallberichte einen zurückhaltenden Einsatz des Medikaments nahe (292-295).

In diesem Review zeigten sich auch unter Therapie mit Biologika, wie den TNF-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab Hinweise auf ein Risiko für den Progress einer Nierenfunktionseinschränkung. Betrachtet man TNF-Inhibitoren unter pathophysiologischen Gesichtspunkten, wirkt TNF-alpha vermutlich als renaler Vasokonstriktor und führt damit zu Hypofiltration in der Niere (296, 297). Erhöhte Konzentrationen von TNF-alpha sind passend dazu assoziiert mit akutem toxischem Nierenversagen (298), Glomerulonephritiden (299) und auch diabetischer Nephropathie (300, 301). Demnach könnte – im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit – eine positive Wirkung von TNF-Inhibitoren auf die Nierenfunktion vermutet werden. Im Einklang mit dieser Theorie konnte in einer Kohorte von 20.757 initial nierengesunden amerikanischen Veteranen mit rheumatoider Arthritis mit Biologika (mehrheitlich Etanercept, aber auch Adalimumab, Infliximab und andere) ein nur geringeres Risiko für das Entstehen einer chronischen Nierenerkrankung und Verminderung der eGFR detektiert werden (302).

Die Wirkung von Medikamenten generell ist maßgeblich abhängig von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Beide Prozesse können bei Nierenerkrankungen verändert sein – was sowohl zu einer Akkumulation und damit Wirkverstärkung, als auch Wirkverminderung des entsprechenden Medikaments führen kann (171). Weiterführende Investigation dessen bei



Patient\*Innen mit Nierenerkrankungen und Autoimmunerkrankungen wäre von großem Interesse für den klinischen Alltag. Insbesondere da sichere Hinweise bezüglich eines erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse aufgrund von veränderter Verteilung der Medikamente bei chronischem Nierenversagen bereits bestehen (303).

### ***Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse***

Die berichteten unerwünschten Ereignisse in diesem Review waren überwiegend als lebensbedrohlich einzustufen – insgesamt fanden sich drei Todesfälle. Diese Ergebnisse sind in Einbezug der zugrundeliegenden Studienart und damit einhergehenden Faktoren zu betrachten. Die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen gehen auf Angaben aus Fallberichten und Fallserien zurück. Ein großer Vorteil dieser Studienart ist die mögliche Beschreibung seltener aber fataler unerwünschter Ereignisse (304). Häufig in der Geschichte der Medizin haben Daten aus Fallberichten zur fundierten Evaluation lebensbedrohlicher Komplikationen unter bestimmten Medikamenten geführt, wie beispielsweise bei dem prominentesten Beispiel Thalidomid (305-307). Bei zusammenfassender Darstellung mehrerer Daten aus Quellen dieser Art entsteht jedoch der Eindruck einer hohen Anzahl an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Patient\*Innenzahl.

Gleichzeitig treten schwere unerwünschte Ereignisse häufig bei Patient\*Innen mit schweren Vorerkrankungen auf (308). In Bezug auf die Ergebnisse dieses Reviews ist in diesem Zusammenhang insbesondere die hohe Anzahl an Patient\*Innen zu bedenken, die bereits vor Medikamentengabe an schweren Nierenfunktionsstörungen litten und regelmäßig hämodialysiert wurden. Eine schwere Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (< 30 ml/min) ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (309, 310). Bei Hämodialysepatient\*Innen sind weiter kardiale Ereignisse führende Todesursache (311-313). Damit im Einklang waren zwei von drei Todesfälle, die im Zuge dieses Reviews inkludiert wurden, auf kardiale Pathologien (akutes Koronarsyndrom, ventrikuläre Tachykardie) zurückzuführen. Im Gegensatz dazu zeichnete sich generell ein heterogenes Spektrum kardialer und pulmonaler wie auch infektiologischer und hämatologischer Ereignisse ab. Als eine mögliche Ursache dessen ist die häufige Polypharmazie bei Patient\*Innen mit Nierenerkrankungen zu bedenken. In deutschen Pflegeheimen erhalten Bewohner\*Innen mit einer glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min im Durchschnitt fünf verschiedene Medikamente und 17,7% nehmen dauerhaft mehr als zehn verschiedene Pharmazeutika ein (314). Polypharmazie führt insbesondere bei chronischen Nierenerkrankungen zu einem vermehrten Auftreten unterschiedlicher unerwünschter Effekte (315, 316). In Anbetracht all dieser Faktoren und der hohen Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen der alternden Gesamtbevölkerung (317) leitet sich der dringliche Bedarf an wissenschaftlicher Forschung zur Evaluation der Sicherheit systemischer Medikamente bei dieser Patient\*Innengruppe ab.

### ***Wirksamkeit: Verbesserung der Psoriasis***

In dieser systematischen Übersichtsarbeit zeigte sich bei allen eingeschlossenen Fallberichten mit Secukinumab eine 90%ige Verbesserung des PASI. Auch in einer Netzwerk-Metanalyse an Psoriasis Patient\*Innen ohne renale Funktionseinschränkung zeigte sich Secukinumab im Vergleich zu anderen Biologika erfolgreicher (128). Unter Etanercept-Therapie kam es in den eingeschlossenen Studien dieses Review zu Therapieversagen. Aus pharmakologischer Sicht haben Nierenerkrankungen generell Einfluss auf die Pharmakokinetik und -dynamik – wobei eine Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationskapazität und Medikamentenausscheidung besteht (171, 318, 319). Unter einem Molekulargewicht von < 69 kDa ist eine veränderte Ausscheidung bei reduzierter Filtrationsrate zu erwarten (88, 89). Das Molekulargewicht von Etanercept liegt bei 150 kDa (76), weshalb – im Gegensatz zu den Hinweisen von Therapieversagen in dieser Arbeit - in der pharmakologischen Theorie keine verminderte Wirkung aufgrund veränderter Ausscheidung zu erwarten wäre. Ob weitere pharmakologische/pathophysiologische Einflüsse zu einem Therapieversagen bei Niereninsuffizienten führen, könnte interessante Grundlage weiterer Forschung sein. In diesem Review ist sicherlich kritisch zu bedenken, dass bei kleiner Patient\*Innenzahl und oft narrativer Ergebnisdarstellung die Ergebnisse zur Effektivität als wenig extern valide zu betrachten sind. Fallberichte stellen keinen repräsentativen Querschnitt der Gesamtbevölkerung dar und eignen sich aufgrunddessen nicht für den Wirksamkeitsnachweis von Medikamenten – für aussagekräftige Ergebnisse wären Resultate aus klinischen Studien notwendig (320).

### ***Topische Therapien***

Auch in diesem systematischen Review konnten keine Daten zu topischen Therapien extrahiert werden. Generell werden topisch applizierte Wirkstoffe langsam und verglichen mit oraler Gabe deutlich reduziert resorbiert (321). Einzelne Fallberichte legen das Risiko eines akuten Nierenversagens unter topischen Medikamenten wie Nicht-Steroidalen-Antirheumatikern (Ketoprofen, Fenoprofen) bei vorbestehender Nierenschädigung nahe (322, 323). Für topische Behandlungsoptionen bei Psoriasis konnten keine derartigen Hinweise gefunden werden. Da jedoch beispielsweise auch bei topischen Kortikoiden die Exkretion vornehmlich renal verläuft, könnte insbesondere in Verbindung mit Komedikation von CYP-3A4-Inhibitoren, ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse vermutet werden (260).

### ***Limitierende Faktoren***

Bis auf eine Ausnahme konnten ausschließlich Fallberichte und Fallserien in diesem systematischen Review inkludiert werden. Fallberichte werden retrospektiv, insbesondere bei auffälligen klinischen Verläufen erstellt. Aufgrund der Art der Berichterstattung fehlten häufig Daten oder die Angabe erfolgte ohne Verwendung validierter Instrumente in narrativer Form. Eine Datensynthese auf Grundlage narrativer Endpunkte unterliegt einer subjektiven

Einschätzung des Reviewers, was zu einer verfälschten Ergebnisdarstellung führen kann. Zusätzlich führt auch die kleine Datengesamtheit zu niedriger externer Validität der berichteten Ergebnisse.

Patient\*Innen mit chronischer Nierenerkrankung werden häufig nicht in Phase III Studien eingeschlossen (94). Größere Studien an dieser Patient\*Innen-Gruppe könnten Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie einer bei steigendem Alter der Bevölkerung immer häufigeren Krankheit sein.

## 6. Fazit

Obwohl Diabetes mellitus, virale Hepatitis und Niereninsuffizienz häufige Komorbiditäten bei Patient\*Innen mit Psoriasis darstellen, ist die Datenlage zum Einfluss der zugelassenen Therapieoptionen auf diese Komorbiditäten bzw. vice versa der Einfluss der Komorbiditäten auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Psoriasis-Therapie sehr limitiert.

**Wirksamkeit:** Sowohl die Verbesserung der Psoriasis (PASI) als auch der Lebensqualität (DLQI) wurden untersucht. Im Review Diabetes mellitus konnte das Ergebnis eines RCTs (134) an Diabetiker\*Innen unter Therapie mit Adalimumab vs. Placebo dem Ergebnis einer Meta-Analyse an einer gemischten Studienpopulation(144, 149-155) gegenübergestellt werden. Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo. Es zeigten sich keine Hinweise auf ein wesentlich differierendes Ansprechen bei Psoriasis Patient\*Innen mit Diabetes mellitus versus den gemischten Studienpopulationen mit nur sehr geringem Anteil an Patient\*Innen mit Diabetes mellitus. Für die anderen Medikamente bei Patient\*Innen mit viraler Hepatitis und Niereninsuffizienz konnte keine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments erfolgen. Grund hierfür war die unzureichende Datengrundlage aus heterogenen Studien.

**Sicherheit:** Der Fokus lag in allen systematischen Reviews auf der Evaluation krankheitsspezifischer Risiken. Für Patient\*Innen mit Diabetes mellitus konnte unter Therapie mit Apremilast, Methotrexat und TNF-Inhibitoren keine relevante Veränderung von Nüchternblutglukose, HbA<sub>1c</sub> oder Insulinsensitivität gefunden werden (131, 133, 136, 137). Für eine abschließende Beurteilung fehlten vergleichbare RCTs zur Erstellung einer Meta-Analyse.

Im Review virale Hepatitis zeigte die einzige eingeschlossene prospektive Studie keine HBV/HCV-Reaktivierung unter Therapie mit TNF-Inhibitoren (177). Eine Registerstudie fand dagegen ein erhöhtes HBV-Reaktivierungsrisiko unter verschiedenen Biologika, darunter auch TNF-Inhibitoren (202). In weiteren retrospektiven Studien fanden sich Fälle von HBV- sowie HCV-Reaktivierungen unter Etanercept, Secukinumab und Ustekinumab (179-181, 187, 197, 201). Eine quantitative Abschätzung des Reaktivierungsrisikos unter verschiedenen Biologika konnte bei fehlenden RCTs zur Erstellung einer Meta-Analyse nicht erfolgen. Einzelne Berichte von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Etanercept, Secukinumab und Ustekinumab (wie bspw. hepatozelluläre Karzinome) stammten aus retrospektiven Studien. Eine Registerstudie zeigte kein erhöhtes Risiko einer Leberzirrhose unter Methotrexat (200). Auch hier wären für eine abschließende Risikobeurteilung Daten aus RCTs notwendig.

Im Review Niereninsuffizienz konnten ausschließlich Fallberichte und -serien inkludiert werden. Es traten einzelne Fälle von Nierenfunktionsverschlechterung unter Adalimumab, Infliximab, Methotrexat und Secukinumab auf (263, 264, 280-282, 289). Unerwünschte

Arzneimittelwirkungen differierten in Art und Schwere. Ein klarer Bezug zur Intervention konnte oftmals nicht hergestellt werden. Es traten drei Todesfälle unter Etanercept und Methotrexat auf (263, 268, 284). Auch hier konnte keine quantitative Auswertung erfolgen.

Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Arbeit als Hinweise für den bestehenden Forschungsbedarf, insbesondere in Bezug auf die Klärung des Sicherheitsrisikos zu verstehen. Die evidenzbasierte Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit wäre in Anbetracht der Inzidenz von Diabetes mellitus, viralen Hepatitiden und Niereninsuffizienz von großer klinischer Bedeutung.

Auf Anfrage in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence-Based Medicine (AG Nast) verfügbar:

- PROSPERO-Protokoll
- Suchstrategien
- Auflistung ausgeschlossener Volltexte

## 7. Literaturverzeichnis

1. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Current drug targets Inflammation and allergy*. 2004;3(2):121-8.
2. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *The British journal of dermatology*. 1996;135(4):533-7.
3. Schafer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2011;73(5):308-13.
4. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annual review of immunology*. 2014;32:227-55.
5. Schakel K, Schon MP, Ghoreschi K. [Pathogenesis of psoriasis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2016;67(6):422-31.
6. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):983-94.
7. Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, Mrowietz U. [Psychosocial consequences of psoriasis--an empirical study of disease burden in 3753 affected people]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2005;56(5):466-72.
8. Blome C, Simianer S, Purwins S, Laass A, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M, Augustin M. Time needed for treatment is the major predictor of quality of life in psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2010;221(2):154-9.
9. Schoffski O, Augustin M, Prinz J, Rauner K, Schubert E, Sohn S, Reich K. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2007;5(3):209-18.
10. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, Sigurgeirsson B. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta dermato-venereologica*. 2002;82(2):108-13.
11. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *The Australasian journal of dermatology*. 2004;45(3):155-9; quiz 60-1.
12. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(3):299-303.
13. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels H, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (German version) Update 2017. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften eV). 2017.
14. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Archives of dermatology*. 1992;128(8):1129-30.
15. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2005;210(3):194-9.
16. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
17. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, Bavinck JN, Williams H. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;120(5):738-41.
18. Koller M, Neugebauer EAM, Augustin M, Büssing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, W L, K M, Petersen-Ewert C, von Steinbüchel N, B W. Die Erfassung von Lebensqualität in der

Versorgungsforschung – konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. Das Gesundheitswesen. 2009;71:864-72.

19. Feuerhahn J, Blome C, Radtke M, Augustin M. Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2012;304(6):433-41.
20. World Health Organization (WHO). Global report on psoriasis. World Health Organization. 2016 [published 2016 ;cited 10/08/2018]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204417>.
21. Ali FM, Cueva AC, Vyas J, Atwan AA, Salek MS, Finlay AY, Piguet V. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2017;176(3):577-93.
22. Atwan A, Piguet V, Finlay AY, Francis NA, Ingram JR. Dermatology Life Quality Index (DLQI) as a psoriasis referral triage tool. *The British journal of dermatology*. 2017;177(4):e136-e7.
23. Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schafer I, Augustin M. Evaluation of quality of care and guideline-compliant treatment in psoriasis. Development of a new system of quality indicators. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2009;219(1):54-8.
24. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*. 1994;19(3):210-6.
25. Kragballe K, Gniadecki R, Mork NJ, Rantanen T, Stahle M. Implementing best practice in psoriasis: a Nordic expert group consensus. *Acta dermato-venereologica*. 2014;94(5):547-52.
26. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Dauden E, Gisondi P, Iversen L, Kemeny L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*. 2011;303(1):1-10.
27. Stober B, Ryan C, von de Kerkhof P, van der Walt J, Kiball A, Barker J, Blauvelt A. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. 2019.
28. Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice - the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2008;14(5):803-6.
29. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(11):1337-42.
30. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, Costanzo A, Conti A, Dapavo P, De Simone C, Foti C, Naldi L, Offidani A, Parodi A, Piaserico S, Prignano F, Rongioletti F, Stingeni L, Talamonti M, Girolomoni G. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(5):774-90.
31. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis. 2012.
32. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen CM, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera EJ, Stoddart J, Strudwicke C, Venning VA, Warren RB, Exton LS, Mohd Mustapa MF. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *The British journal of dermatology*. 2017;177(3):628-36.
33. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Mahil S, Mälkönen T, Maul JT, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt KM, Sator PG, Schmitt-Egenolf M, Sikora M, Strömer K, Sundnes O, Trigos D, Van Der Kraaij G, Yawalkar N, Dressler C. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring



- recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2020;34(11):2461-98.
34. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Mahil S, Mälkönen T, Maul JT, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt KM, Sator PG, Schmitt-Egenolf M, Sikora M, Strömer K, Sundnes O, Trigos D, Van Der Kraaij G, Yawalkar N, Dressler C. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2021;35(2):281-317.
  35. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2002;146(3):351-64.
  36. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:66-73.
  37. Schon MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1323.
  38. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepletowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. *European cytokine network*. 2011;22(4):160-8.
  39. Etehad P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clinical and experimental immunology*. 1994;96(1):146-51.
  40. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(3):518-23.
  41. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 1989;2(8657):244-7.
  42. Kostareva OS, Gabdulkhakov AG, Kolyadenko IA, Garber MB, Tishchenko SV. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target. *Biochemistry Biokhimiia*. 2019;84(Suppl 1):S193-s205.
  43. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
  44. Shaharyar S, Warraich H, McEvoy JW, Oni E, Ali SS, Karim A, Jamal O, Blaha MJ, Blumenthal RS, Fialkow J, Cury R, Budoff MJ, Agatston AA, Nasir K. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or causal link? *Atherosclerosis*. 2014;232(1):72-8.
  45. Tasliyurt T, Bilir Y, Sahin S, Seckin H, Uzun S, Sivgin H, Erdemir F. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: Potential impact of the metabolic syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014;18:581-6.
  46. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(6):982-6.
  47. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986;172(6):298-304.
  48. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *The Journal of investigative dermatology*. 2005;125(1):61-7.
  49. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*. 2007;167(15):1670-5.
  50. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes. World Health Organization.2016 [published 2016; cited 15/08/2019]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>.

51. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *The Journal of endocrinology*. 2014;220(2):T47-59.
52. Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7(9):528-36.
53. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(9):981-1000.
54. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1014-24.
55. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme (Verlag); 2017.
56. Herold G. *Innere Medizin 2019*. Köln: Herold, Gerd (Verlag); 2019.
57. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
58. World Health Organization (WHO). Diabetes country profiles. World Health Organization. 2016 [published 2016, cited 15/08/2019]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en>.
59. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuss OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(11):177-82.
60. Robert Koch Institut (RKI). Hepatitis B und D 2016 [published 20/05/2016; cited 01/09/2019]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisB.html#doc2390050bodyText3](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html#doc2390050bodyText3).
61. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9959):2053-63.
62. Robert Koch Institut (RKI). Hepatitis C 2018 [published 31/01/2018, cited 01/09/2019]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.html;jsessionid=868B0CD49DE5204CAEA7C854990C4F47.internet062#doc2389942bodyText3](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html;jsessionid=868B0CD49DE5204CAEA7C854990C4F47.internet062#doc2389942bodyText3).
63. Cohen A, Weitzman D, Birkenfeld S, Dreiherr J. Psoriasis Associated with Hepatitis C but Not with Hepatitis B. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2010;220:218-22.
64. Suh H-Y, Yoon Y-B, Ahn J-Y, Park M-Y, Youn J-I. Association of Hepatitis B Virus Infection and Psoriasis. *Ann Dermatol*. 2017;29(6):822-4.
65. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report. World Health Organization. 2017 [published 2017; cited 01/09/2019]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>.
66. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, Thamm M. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie; 2013.
67. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(6):85-91.
68. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394-401.
69. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9680):2027-33.
70. Pedersen JK, Svendsen AJ, Horslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *The open rheumatology journal*. 2007;1:18-23.
71. Statistisches Bundesamt. Lebenserwartung steigt nur noch langsam. 2019 [published 05/11/2019, cited 01/12/2019]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/11/PD19\\_427\\_12621.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/11/PD19_427_12621.html).

72. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) data - Life expectancy. 2016 [published 2016, cited 20/09/2019]. Available from: [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en/).
73. Rodriguez-Tajes S, Dominguez A, Carrion JA, Buti M, Quer JC, Morillas RM, Lopez C, Torras X, Baliellas C, Vergara M, Forner M, Zaragoza N, Salo J, Rigau J, Caballeria L, Marino Z, Jane M, Colom J, Forns X, Lens S. Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. Journal of gastroenterology and hepatology. 2020.
74. European Medicines Agency. Sandimmun Neoral Article-30 referral Annex III [published 28/06/2013; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Sandimmun\\_Neoral\\_30/WC500144886.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sandimmun_Neoral_30/WC500144886.pdf).
75. European Medicines Agency. Humira: EPAR - Product Information [published 13/11/2009 ; cited 01/08/2019]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf).
76. European Medicines Agency. Enbrel: EPAR Product information [published 11/09/2009; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf).
77. European Medicines Agency. Remicade: EPAR Product Information [published 24/11/2009; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf).
78. European Medicines Agency. Stelara: EPAR Product Information [published 23/01/2009; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf).
79. European Medicines Agency. Cosentyx: EPAR Product Information [published 02/03/2015; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf).
80. European Medicines Agency. Taltz: EPAR Product Information [published 02/05/2016; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003943/WC500205804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf).
81. European Medicines Agency. Kyntheum: EPAR Product Information [published 03/08/2017; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003959/WC500232913.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003959/WC500232913.pdf).
82. European Medicines Agency. Tremfya: EPAR Product Information [published 30/11/2017; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004271/WC500239623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004271/WC500239623.pdf).
83. European Medicines Agency. Otezla: EPAR Product Information [published 16/02/2015; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003746/WC500182627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf).
84. European Medicines Agency. Nordimet: EPAR Product Information [published 29/09/2016; cited 01/08/2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003983/WC500213203.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003983/WC500213203.pdf).
85. European Medicines Agency. Skilarence: EPAR Product Information [published 11/07/2017; cited 01/08/2019]. Available from:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002157/WC500231107.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002157/WC500231107.pdf).

86. Nast A, Smith C, Spuls P, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Le Cleach L, Mahil S, Mälkönen T, Maul J, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt Stausholm K, Sator, PG., Sbidian E, Schmitt-Egenolf M, Sikora M, Strömer K, Sundnes O, Trigos D, Van Der Kraaij G, Yawalkar N, Dressler C. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris– Part 2: specific clinical and comorbid situations. 2020.
  87. Methotrexate. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
  88. Zhao L, Ren T-h, Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics development. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(11):1339-47.
  89. US Food and Drug Administration. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2010.
  90. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Harle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 2 - Special patient populations and treatment situations. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2018;16(6):806-13.
  91. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis. London: Royal College of Physicians (UK)
- Copyright (c) National Clinical Guideline Centre - October 2012.; 2012.
92. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. [published 2012, cited 20/03/2020], Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
  93. Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol.* 2007;27(1):98-114.
  94. Duma N, Kothadia SM, Azam TU, Yadav S, Paludo J, Vera Aguilera J, Gonzalez Velez M, Halfdanarson TR, Molina JR, Hubbard JM, Go RS, Mansfield AS, Adjei AA. Characterization of Comorbidities Limiting the Recruitment of Patients in Early Phase Clinical Trials. *The oncologist.* 2019;24(1):96-102.
  95. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, Fischbacher C, Welton NJ, Dias S, Mair FS, Guthrie B, Wild S, McAllister DA. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Medicine.* 2019;17(1):201.
  96. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, (editors). *WV. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons. 2019.
  97. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine.* 2009;6(7):e1000097.
  98. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, Hartmann-Boyce J, Ryan R, Shepperd S, Thomas J, Welch V, Thomson H. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. 2020;368:l6890.
  99. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of clinical epidemiology.* 2016;75:40-6.
  100. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annual Symposium proceedings AMIA Symposium.* 2006:359-63.
  101. Jakubzyk R, Nast A, Dressler C. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of topical and systemic treatments for psoriasis in patients with hepatitis, diabetes mellitus and renal failure. PROSPERO 2018 CRD42018087908, [published 07/02/2018, cited

15/10/2021] Available from:

[https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42018087908](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018087908).

102. Lasserson T, Thomas J, Higgins J. Chapter 1: Starting a review. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

103. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. Evidence Based Medicine. 2016;21(4):125-7.

104. US Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? 2016 [published 02/01/2016, cited 10/08/2018]. Available from:

<https://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>.

105. OCEBM Levels of Evidence Working Group, \* OCEBM Levels of Evidence Working Group = Jeremy Howick ICJLL, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson. "The Oxford Levels of Evidence 2"2011 [published 2011, cited 10/08/2018]. Available from: <https://www.cebm.net/2016/05/ocebml-levels-of-evidence/>.

106. Howick J, Chalmers J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H. "The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document)". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [published 2011, cited 15/08/2018] Available from: <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

107. Howick J, Chalmers J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H. "Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [published 2011; cited 15/08/2018] Available from:

<https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

108. Boutron I, Page M, Higgins J, DG. A, Lundh A, Hrobjartsson A. Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019) Cochrane, 2019.

Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

109. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

110. Sterne J, Savovic J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, Cates C, Cheng H-Y, Eldridge S, Hernan M, Hopewell S, Hrobjartsson A, Junqueira D, Jüni P, Kirkham J, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart L, Tilling K, White I, Whiting PF, Higgins J. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. BMJ 2019; 366: l4898. 2016.

111. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan A-W, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355.

112. Sterne J, Hernan M, McAleenan A, Reeves B, Higgins J. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

113. Sterne J, Higgins J, Elbers R, Reeves B. and the development group for ROBINS-I. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance. [published 12 October 2016, cited 01/03/2020] . Available from <http://www.riskofbias.info>.

114. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual.2017 [published 2017, cited 01/01/2020]. Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.
115. Tula E, Ergun T, Seckin D, Ozgen Z, Avsar E. Psoriasis and the liver: problems, causes and course. *Australas J Dermatol.* 2017;58(3):194-9.
116. McKenzie J, Brennan S, Ryan R, Johnston R. Chapter 9: Summarizing study characteristics and preparing for synthesis. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
117. McKenzie J, Brennan S. Chapter 12: Synthesizing and presenting findings using other methods. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
118. Deeks J, Higgins J, DG. A. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
119. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Statistics in medicine.* 2002;21(11):1575-600.
120. Engels EA, Schmid CH, Terrin N, Olkin I, Lau J. Heterogeneity and statistical significance in meta-analysis: an empirical study of 125 meta-analyses. *Statistics in medicine.* 2000;19(13):1707-28.
121. Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, Rothstein HR, editors. *Introduction to Meta-Analysis.* West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.11 March 2009.
122. Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics.* 1985;41(1):55-68.
123. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials.* 1986;7(3):177-88.
124. Achana F, Hubbard S, Sutton A, Kendrick D, Cooper N. An exploration of synthesis methods in public health evaluations of interventions concludes that the use of modern statistical methods would be beneficial. *Journal of clinical epidemiology.* 2014;67(4):376-90.
125. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine.* 2002;21(11):1539-58.
126. McKenzie J, Brennan S. Complex reviews: Methods and considerations for summarising and synthesising results in systematic reviews with complexity. *Cochrane Australia*2014.
127. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
128. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;12:Cd011535.
129. Gränicher H. *Messung beendet - was nun? Einführung und Nachschlagewerk für die Planung und Auswertung von Messungen.* Zürich: vdf, Hochsch.-Verl.1996.
130. Pinter A, Gerdes S, Papavassilis C, Reinhardt M. Characterization of responder groups to secukinumab treatment in moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment.* 2019.
131. Al-Mutairi N, Shabaan D. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibitors extend beyond psoriasis: insulin sensitivity in psoriasis patients with type 2 diabetes mellitus. *Cutis.* 2016;97(3):235-41.
132. Koenig AS, Szumski A, Pedersen R, Robertson DH. Impact of etanercept therapy on glycemic control in a cohort of psoriatic patients: The pristine trial

- Arthritis and Rheumatism Conference: Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and Association of Rheumatology Health Professionals. 2011;63(10 SUPPL. 1). 133.
133. Puig I. Long-term hemoglobin A1c changes with apremilast in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Pooled analysis of phase 3 ESTEEM and PALACE trials and phase 3b LIBERATE trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81 (4 Supplement 1):AB89.
134. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(1):51-62.
135. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier M, Langholf W, You Y, Leonardi CL. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-9.
136. Wu JJ, Liu L, Asgari MM, Curtis JR, Harrold L, Salman C, Herrinton LJ. Initiation of TNF inhibitor therapy and change in physiologic measures in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(10):1380-7.
137. Wu JJ, Rowan CG, Bebchuk JD, Anthony MS. No association between TNF inhibitor and methotrexate therapy versus methotrexate in changes in hemoglobin A1C and fasting glucose among psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis patients. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(2):159-66.
138. Hong JR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice. *Dermatol Ther*. 2019;32(3) (no pagination)(e12875).
139. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Vender R, Hugot S, You R, Milutinovic M, Thaci D. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-9.e9.
140. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Liote F, Diaz-Gonzalez F, Van den Bosch F, Marzo-Ortega H, Feist E, Shah K, Hu C, Stevens RM, Poder A. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1724-34.
141. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, Stevens RM, Vessey A, Zhan X, Bird P. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1065-73.
142. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, Lespessailles E, Hall S, Hochfeld M, Hu C, Hough D, Stevens RM, Schett G. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-6.
143. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38.
144. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106-15.
145. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, Hu C, Stevens RM, Day RM, Gordon KB, Korman NJ, Griffiths CE. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37-49.
146. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, Crowley J, Hu C, Stevens RM, Shah K, Day RM, Girolomoni G, Gottlieb AB. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52

- weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387-99.
147. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, Day RM, Goncalves J, Shah K, Piguet V, Soung J. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):507-17.
148. Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai TF, Melin J, Freundlich B, Molta CT, Fuiman J, Pedersen R, Robertson D. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *The Journal of dermatological treatment*. 2013;24(3):169-78.
149. ASAHINA A, NAKAGAWA H, ETOH T, OHTSUKI M, GROUP TAM-S. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. 2010;37(4):299-310.
150. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405-17.
151. Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi L-Y, Hao F, Liu X-M, Sun Q-N, Wang Y, Lai W, Fang H, Tu Y-T, Sun Q, Chen J, Gao X-H, Gu Y, Teixeira HD, Zhang J-Z, Okun MM. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. 2017;31(1):89-95.
152. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, Shen YK, Szapary P, Randazzo B, Reich K. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(2):136-44.
153. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):598-606.
154. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. 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(3):418-31.
155. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558-66.
156. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism: clinical and experimental*. 1979;28(11):1086-96.
157. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(1):57-63.
158. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of cellular biochemistry*. 2018;119(1):105-10.
159. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochemical pharmacology*. 2009;78(6):539-52.



160. da Silva BS, Bonfa E, de Moraes JC, Saad CG, Ribeiro AC, Goncalves CR, de Carvalho JF. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*. 2010;38(5):567-9.
161. Martinez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Archives of dermatological research*. 2007;299(9):461-5.
162. Costa L, Caso F, Atteno M, Del Puente A, Darda MA, Caso P, Ortolan A, Fiocco U, Ramonda R, Punzi L, Scarpa R. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clinical rheumatology*. 2014;33(6):833-9.
163. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Corrales A, Blanco R, Garcia-Unzueta MT, Hernandez JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Anti-TNF-alpha therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(7):1325-30.
164. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, Damiani A, Sandroni L, Rosa L, Benedetti A, Offidani A. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *Journal of gastroenterology*. 2013;48(7):839-46.
165. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(3):341-4.
166. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, Rizzo M, Bianchi A, Noce A, Esposito M, Tiberti S, Chimenti S, A DEL. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatologic therapy*. 2011;24(4):446-51.
167. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *The British journal of dermatology*. 2013;168(5):1124-7.
168. Atreja A, Kalra S. Infections in diabetes. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015;65(9):1028-30.
169. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36.
170. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs*. 1993;45(6):953-1040.
171. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2018;13(7):1085-95.
172. Wakke M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1135-44.
173. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(5):1242-7.
174. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NR, Schaadt BK, Stender S, Hansen PR, Astrup A, Skov L. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA dermatology*. 2013;149(7):795-801.

175. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, Patrizi A, Pazzaglia M, Lanzoni A, Veneziano L, Pellacani G. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2014;170(3):634-42.
176. World Health Organization (WHO). Global report on psoriasis. 2016 [published 2016; cited 01/08/2019]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>.
177. AlMutairi N, Abouzaid HA. Safety of biologic agents for psoriasis in patients with viral hepatitis. *J Dermatolog Treat*. 2018:1-4.
178. Cassano N, Mastrandrea V, Principi M, Loconsole F, De Tullio N, Di Leo A, Vena GA. Anti-tumor necrosis factor treatment in occult hepatitis B virus infection: a retrospective analysis of 62 patients with psoriatic disease. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(2):285-9.
179. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295-303.
180. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, Huang RY, Chen KL, Tsai YC, Lai PJ, Wang TS, Tsai TF. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(9):829-34.
181. Cho YT, Chen CH, Chiu HY, Tsai TF. Use of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in hepatitis B virus carriers with psoriasis or psoriatic arthritis: a case series in Taiwan. *J Dermatol*. 2012;39(3):269-73.
182. Clarke WT, Amin S, Papamichail K, Feuerstein JD, Cheifetz AS. Patients with Resolved Hbv Infection (Anti-Hbc+, Hbsag-) on Anti-Tnf Therapy Have a Low Rate of Reactivation. *Gastroenterology*. 2018;154 (6 Supplement 1):S-364.
183. Di Nuzzo S, Casanova D, Zanni M, Boccaletti V. Safety of etanercept treatment in psoriatic patients with chronic hepatitis c infection: Preliminary data from a clinical and virological study in five patients. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33(SUPPL.2):S80-S2.
184. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Safety of anti-tumour necrosis factor-alpha agents in psoriasis patients who were chronic hepatitis B carriers: a retrospective report of seven patients and brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(4):471-4.
185. Garavaglia MC, Altomare G. Etanercept therapy in patients with psoriasis and concomitant HCV infection. *Int*. 2010;23(3):965-9.
186. Granata R, Balato N, Ayala F, Guarino M, Labella S, Auriemma F, Loperto I, Caporaso N, Morisco F. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative HBcAb-positive patients with psoriasis undergoing immunosuppressive therapy. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;1):A303.
187. Hsieh TY, Chen HH, Chen YM, Chiu YM, Chen YR, Hung WT, Chen YJ, Chen YH. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with psoriatic arthritis and psoriasis treated with ustekinumab: A cross-specialty, real-world study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21 (Supplement 1):89.
188. Morisco F, Guarino M, La Bella S, Di Costanzo L, Caporaso N, Ayala F, Balato N. Lack of evidence of viral reactivation in HBsAg-negative HBcAb-positive and HCV patients undergoing immunosuppressive therapy for psoriasis. *BMC Gastroenterology*. 2014;14 (1) (no pagination):214.
189. Navarro R, Concha-Garzon MJ, Castano C, Casal C, Guiu A, Dauden E. Outcome of patients with serology suggestive of past hepatitis B virus infection during antitumor necrosis factor therapy for psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53(7):909-11.
190. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Taberner R, Ferran M, Garcia-Bustinduy M, Romero-Mate A, Pedragosa R, Garcia-Diez A, Dauden E. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):609-16.
191. Nosotti L, Francesconi F, Izzi S, Berardesca E, Morrone A, Bonifati C. Safety of antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriatic patients with hepatitis B virus infection. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1408-10.

192. Pereira R, Raposo I, Nery F, Torres T. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-TNFalpha agents for immune-mediated inflammatory diseases. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(3):285-7.
193. Piaserico S, Conti A, Coati I, Galdo G, Bernabucci V, Zanca A, Drabeni M, Masutti F, Musumeci ML, Alberti A, Russo FP. Use of ustekinumab in five psoriatic patients with hepatitis B virus infection. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017;13:13.
194. Piaserico S, Dapavo P, Conti A, Gisondi P, Russo F. Adalimumab is a safe option for psoriasis patients with concomitant hepatitis B or C infection: a multicentre cohort study of 37 patients and review of the literature. *Journal of the european academy of dermatology and venereology : JEADV.* 2017;(no pagination).
195. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Zanieri F, Lotti T. Tumour necrosis factor-alpha antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 17 patients. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):645-7.
196. Sanz-Bueno J, Vanaclocha F, Garcia-Doval I, Torrado R, Carretero G, Dauden E, Patricia Ruiz-Genao D, Alsina-Gibert MM, Perez-Zafrilla B, Perez-Rial G, Rivera R, members of the Bg. Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus Infection in Psoriasis Patients Treated With Biologics: A Retrospective Analysis of 20 Cases From the BIOBADADERM Database. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(6):477-82.
197. Siegel SAR, Winthrop KL, Ehst BD, Ortega Loayza A. Ustekinumab use in patients with severe psoriasis co-infected with hepatitis B and/or C. *British Journal of Dermatology.* 2019.
198. Siegel SAR, Winthrop KL, Ehst BD, Ortega-Loayza AG. Secukinumab treatment of individuals with psoriasis infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus. *Journal of Investigative Dermatology.* 2017;137 (5 Supplement 1):S32.
199. Snast I, Atzmony L, Braun M, Hodak E, Pavlovsky L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):88-97.e5.
200. Tang KT, Chen YM, Chang SN, Lin CH, Chen DY. Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2018.
201. Ting SW, Chen YC, Huang YH. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clinical Drug Investigation.* 2018;38(9):873-80.
202. Wu CY, Chen YJ, Lin JT. Hepatic B flares in rheumatoid arthritis and psoriasis patients taking tumor necrosis factor blockers: A nationwide cohort study. *Hepatology.* 2015;1):985A.
203. Zarei M, Levy C, Romanelli P. Safety and effectiveness of biologic therapy in psoriasis patients with viral hepatitis B or C. *Experimental Dermatology.* 2014;2):8.
204. Zeuzem S, Carreño V. Interleukin-12 in the treatment of chronic hepatitis B and C. *Antiviral research.* 2001;52(2):181-8.
205. Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. *Journal of virology.* 1997;71(4):3236-43.
206. Rossol S, Marinos G, Carucci P, Singer MV, Williams R, Naoumov NV. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest.* 1997;99(12):3025-33.
207. Bevans SL, Mayo TT, Elewski BE. Safety of secukinumab in hepatitis B virus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018;32(3):e120-e1.
208. Peccerillo F, Odorici G, Pellacani G, Conti A. Secukinumab: A positive outcome in a patient with severe psoriasis and HBV-HCV co-infection. *Dermatol Ther.* 2018;31 (4) (no pagination)(e12601).
209. Yanagihara S, Sugita K, Yoshida Y, Tsuruta D, Yamamoto O. Psoriasis vulgaris in a hepatitis B virus carrier successfully treated with secukinumab and entecavir combination therapy. *Eur J Dermatol.* 2017;27(2):185-6.
210. Abuchar A, Vitiello M, Kerdel FA. Psoriasis treated with ustekinumab in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):381-2.
211. Steglich RB, Meneghello LP, Carvalho AV, Cheinquer H, Muller FM, Reginatto FP. The use of ustekinumab in a patient with severe psoriasis and positive HBV serology. *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):652-4.

212. Raymundo AR, Facin AP, Silva de Castro CC, Faria AR. Safety of ustekinumab in severe psoriasis with chronic hepatitis B. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(3):326-8.
213. Kikuchi S, Umezawa Y, Chihara M, Asahina A, Nakagawa H. Case of psoriatic patient who maintains long-term remission after anti-hepatitis C virus agents and ustekinumab treatment. *J Dermatol.* 2018;45(3):e59-e60.
214. Feaster B, Cline A, Feldman SR. Secukinumab for psoriasis in a patient with hepatitis B. *Dermatology online journal.* 2018;24(9).
215. Xu Y, Du WJ, Qin LY, Xing ZZ, Qin XH, Chen SJ. [Expression of interleukin-17 in hepatitis B related liver fibrosis]. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology.* 2009;25(2):133-5.
216. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh A, Hassanshahi G. Serum Levels of IL-10 and IL-17A in Occult HBV-Infected South-East Iranian Patients. *Hepatitis monthly.* 2010;10(1):31-5.
217. Wang L, Chen S, Xu K. IL-17 expression is correlated with hepatitis B-related liver diseases and fibrosis. *International journal of molecular medicine.* 2011;27(3):385-92.
218. Sun HQ, Zhang JY, Zhang H, Zou ZS, Wang FS, Jia JH. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis. *Journal of viral hepatitis.* 2012;19(6):396-403.
219. Boyapati R, Satsangi J, Ho G-T. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep.* 2015;7:44-.
220. Mazal J. Crohn disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Radiologic technology.* 2014;85(3):297-316; quiz 7-20.
221. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“ Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab (Cosentyx®) Literatur. *Dtsch Arztebl International.* 2018;115(14):A-672-A-4.
222. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, Porter B, Das Gupta A, Pricop L, Fox T. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases.* 2019;78(4):473-9.
223. Ribero S, Licciardello M, Quaglino P, Dapavo P. Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Plaque Psoriasis and Latent Tuberculosis. *Case Rep Dermatol.* 2019;11(Suppl 1):23-8.
224. Kouba M, Rudolph SE, Hrdlicka P, Zuber MA. [Hepatitis-B reactivation during treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  blocker adalimumab in a patient with psoriasis arthritis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2012;137(1-2):23-6.
225. Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, Suginoshi Y, Inokuma T. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2010;30(8):1241-2.
226. Verhelst X, Orlent H, Colle I, Geerts A, De Vos M, Van Vlierberghe H. Subfulminant hepatitis B during treatment with adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(4):494-9.
227. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, a Casis B, Sánchez F, Rodríguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2008;28(5):718-20.
228. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53(9):1363-5.
229. Huang M, Huang L. Reactivation of hepatitis C viral infection after treatment with infliximab. *Journal of clinical gastroenterology.* 2014;48(2):189-90.
230. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflammatory bowel diseases.* 2007;13(4):508-9.

231. Ojira K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto H, Tada S, Ogata H, Iwao Y, Saito H, Hibi T. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *Journal of gastroenterology*. 2008;43(5):397-401.
232. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(7):686-7.
233. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, Toussirot E, Miguet JP, Herbein G, Di Martino V. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(5):788-9.
234. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(5):470-5.
235. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Bijl H, Ghayeb J, Woody JN. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(2 Suppl):S92-s101.
236. Takashiba S, Van Dyke TE, Amar S, Murayama Y, Soskolne AW, Shapira L. Differentiation of monocytes to macrophages primes cells for lipopolysaccharide stimulation via accumulation of cytoplasmic nuclear factor kappaB. *Infection and immunity*. 1999;67(11):5573-8.
237. Mackay F, Loetscher H, Stueber D, Gehr G, Lesslauer W. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55. *The Journal of experimental medicine*. 1993;177(5):1277-86.
238. Gibbs LS, Lai L, Malik AB. Tumor necrosis factor enhances the neutrophil-dependent increase in endothelial permeability. *Journal of cellular physiology*. 1990;145(3):496-500.
239. Ferreira Sda C, Chachá SG, Souza FF, Teixeira AC, Santana Rde C, Deghaide NH, Rodrigues S, Marano LA, Mendes-Junior CT, Zucoloto S, Donadi EA, Martinelli Ade L. IL-18, TNF, and IFN- $\gamma$  alleles and genotypes are associated with susceptibility to chronic hepatitis B infection and severity of liver injury. *Journal of medical virology*. 2015;87(10):1689-96.
240. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, Lopez-Roses L, Brito-Zeron P, Perez-de-Lis M, Retamozo S, Bove A, Bosch X, Sanchez-Tapias JM, Fornes X, Ramos-Casals M. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine*. 2011;90(6):359-71.
241. Haykır Solay A, Acar A, Eser F, Kuşcu F, Tutuncu E, Kul G, Cicek Senturk G, Gurbuz Y. Reactivation rates in patients using biological agents, with resolved HBV infection or isolated anti-HBc IgG positivity. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29:561-5.
242. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *International journal of rheumatic diseases*. 2013;16(5):527-31.
243. Pauly MP, Tucker LY, Szpakowski JL, Ready JB, Baer D, Hwang J, Lok AS. Incidence of Hepatitis B Virus Reactivation and Hepatotoxicity in Patients Receiving Long-term Treatment With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(12):1964-73.e1.
244. Chiu YM, Lai MS, Chan KA. Assessing risk of liver enzyme elevation in patients with immune-mediated diseases and different hepatitis B virus serostatus receiving anti-TNF agents: a nested case-control study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):214.
245. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, H. S, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection 2018.
246. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53(9):1363-5.

247. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42(3):315-22.
248. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling PR, Teshale E, Xu F, Boscarino JA, Vijayadeva V, Schmidt MA, Oja-Tebbe N, Lu M. Prevalence of cirrhosis in hepatitis C patients in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS): a retrospective and prospective observational study. *The American journal of gastroenterology.* 2015;110(8):1169-77; quiz 78.
249. Poh Z, Goh B-BG, Chang P-EJ, Tan C-K. Rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and the role of surveillance: a 10-year follow-up of 673 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(6):638-43.
250. Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *European addiction research.* 2010;16(4):193-201.
251. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):43-53.
252. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology.* 2016;22(28):6444-55.
253. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S74-83.
254. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
255. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama.* 2006;295(1):65-73.
256. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101(8):1797-803.
257. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130(3):678-86.
258. Trinchet J-C, Ganne N, Nahon P, N'Kontchou G, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *World journal of gastroenterology.* 2007;13:2455-60.
259. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2014;28(3):333-7.
260. Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):460-4.
261. Franz TJ. Kinetics of cutaneous drug penetration. *International journal of dermatology.* 1983;22(9):499-505.
262. Kim BR, Yang S, Doh EJ, Choi CW, Youn SW. Risk factors affecting adverse effects of cyclosporine a in a real-world psoriasis treatment. *Annals of Dermatology.* 2018;30(2):143-9.
263. Amir-Ansari B, Joekes AM, Parkinson MC. Amyloidosis complicating psoriasis. *Postgraduate Medical Journal.* 1982;58(680):364-6.
264. Arakawa Y, Arakawa A, Vural S, Mahajan R, Prinz JC. Renal clearance and intracellular half-life essentially determine methotrexate toxicity: A case series. *JAAD Case Reports.* 2019;5(1):98-100.
265. Babino G, Fulgione E, Giorgio CM, Agozzino M, Alfano R, Argenziano G. Efficacy and safety of secukinumab in a psoriatic patient affected by comorbid metabolic disorders. *Dermatologic Therapy.* 2019;32(3)(no pagination)(e12858).
266. Boey O, Van Hooland S, Woestenburg A, Van der Niepen P, Verbeelen D. Methotrexate should not be used for patients with end-stage kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2006;61(4):166-9.

267. Cassano N, Vena GA. Etanercept treatment in a hemodialysis patient with severe cyclosporine-resistant psoriasis and hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol*. 2008;47(9):980-1.
268. Cheung KK, Chow KM, Szeto CC, Tai MH, Kwan BC, Li PK. Fatal pancytopenia in a hemodialysis patient after treatment with low-dose methotrexate. *J*. 2009;15(4):177-80.
269. Cohen R, Babushkin F, Shapiro M, Ben-Ami R, Finn T. Cryptococcosis as a cause of nephrotic syndrome? A case report and review of the literature. *IDCases*. 2018;12:142-8.
270. Corden E, Higgins E, Smith C. Hypercalcaemia-induced kidney injury caused by the vitamin D analogue calcitriol for psoriasis: a note of caution when prescribing topical treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(8):899-901.
271. De Francisco AL, Cotorruelo JG, Riancho JA, Amado JA, Sanz De Castro S, Zubimendi A, Arias M. Psoriasis, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(4):293-4.
272. de Unamuno Bustos B, Sanchez RB, Martinez VO, Carazo JL. Efficacy and safety of ustekinumab in a patient with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):e299-301.
273. Don BR, Spin G, Nestorov I, Hutmacher M, Rose A, Kaysen GA. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(11):1407-13.
274. Fiehn C, Andrassy K. Case number 29: hitting three with one strike: rapid improvement of psoriatic arthritis, psoriatic erythroderma, and secondary renal amyloidosis by treatment with infliximab (Remicade). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):232.
275. Gaboriau L, Lemtiri J, Stoehr A, Lagarce L, Naveau M, Ali Benali M, Coupe P, Gautier S. Topical clobetasol induced necrotizing fasciitis after bullous pemphigoid: Case report and review of literature. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2018;32 (Supplement 1):66.
276. Harrison PV. Methotrexate-induced epidermal necrosis. *Br J Dermatol*. 1987;116(6):867-9.
277. Herfurth K, Busch M, Grone HJ, Wolf G. Progressive renal insufficiency in a 55-year-old man with psoriasis. [German]. *Internist*. 2018;59(11):1204-7.
278. Ikuma D, Oguro M, Hoshino J, Mizuno H, Sekine A, Kawada M, Hiramatsu R, Sumida K, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Suwabe T, Sawa N, Takaichi K, Ubara Y. Efficacy of Secukinumab for Plaque Psoriasis in a Patient on Hemodialysis. *CEN Case Reports*. 2019;25:25.
279. Koike Y, Fujiki Y, Higuchi M, Fukuchi R, Kuwatsuka S, Murota H. An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis. *JAAD Case Reports*. 2019;5(2):150-2.
280. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T, Tsuchiyama K, Shimada-Omori R, Nasu-Tamabuchi M, Aiba S. Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol*. 2015;42(7):727-30.
281. Miyachi H, Nakamura Y, Matsue H. Improvement of the initial stage of interstitial lung disease during psoriasis treatment with secukinumab. *J Dermatol*. 2017;44(12):e328-e9.
282. Moreno JC, Velez A, Medina I, Valverde F, Fernandez-Roldan JC, Ocana MS, Espinosa M, Aljama P. Psoriasis, vasculitis and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(4):466-8.
283. Nimmannitya K, Tateishi C, Mizukami Y, Hamamoto K, Yamada S, Goto H, Okada S, Tsuruta D. Successful treatment with ustekinumab of psoriasis vulgaris in a patient undergoing hemodialysis. *J Dermatol*. 2016;43(1):92-4.
284. Robinson AJ, Nicolopoulos J, Pedagogos E, Radulski B, Varigos GA. Calcific uraemic arteriopathy in a patient with end-stage renal failure and chronic plaque psoriasis: could TNF- $\alpha$  inhibition help ameliorate disease progression? *Australas J Dermatol*. 2015;56(1):68-9.
285. Takahashi MDF, Castro LGM, Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis [18]. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):828-31.

286. Umezawa Y, Hayashi M, Kikuchi S, Fukuchi O, Yanaba K, Ito T, Asahina A, Saeki H, Nakagawa H. Ustekinumab treatment in patients with psoriasis undergoing hemodialysis. *J Dermatol.* 2015;42(7):731-4.
287. Urbancek S, Pecova T, Vorcakova K, Martinaskova K, Bielikova M. Biologic therapy of psoriasis in haemodialysed patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2019;33 (Supplement 3):75.
288. Vacas AS, Gomez-Santana LV, Torre AC, Galimberti RL. Reactivation of Chagas-Mazza disease during treatment with infliximab. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017;92(6):899-900.
289. Wei SS, Sinniah R. Adalimumab (TNF alpha Inhibitor) Therapy Exacerbates IgA Glomerulonephritis Acute Renal Injury and Induces Lupus Autoantibodies in a Psoriasis Patient. case report. 2013;2013:812781.
290. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Fachinformation für Acicutan 10mg/25mg Hartkapseln [published 12/2020; cited 01/08/2019]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014128>.
291. Seideman P, Müller-Suur R, Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology.* 1993;20(7):1126-8.
292. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Removal of methotrexate by peritoneal dialysis and hemodialysis in a single patient with end-stage renal disease. *The American journal of the medical sciences.* 2006;332(3):156-8.
293. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *European journal of clinical pharmacology.* 2014;70(3):261-3.
294. Liu WC, Chen HC, Chen JS. Clinical dilemma over low-dose methotrexate therapy in dialysis patients: a case report and review of literature. *Iranian journal of kidney diseases.* 2014;8(1):81-4.
295. Yang CP, Kuo MC, Guh JY, Chen HC. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and review of literature. *Renal failure.* 2006;28(1):95-7.
296. Castillo A, Islam MT, Prieto MC, Majid DS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor type 1, not type 2, mediates its acute responses in the kidney. *American journal of physiology Renal physiology.* 2012;302(12):F1650-7.
297. Majid DS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and kidney function: experimental findings in mice. *Advances in experimental medicine and biology.* 2011;691:471-80.
298. Ramesh G, Reeves WB. Inflammatory cytokines in acute renal failure. *Kidney international Supplement.* 2004(91):S56-61.
299. Vielhauer V, Stavrakis G, Mayadas TN. Renal cell-expressed TNF receptor 2, not receptor 1, is essential for the development of glomerulonephritis. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1199-209.
300. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, Cullere X, Johnson AC, Crabtree G, Smiles AM, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2012;23(3):516-24.
301. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, Cullere X, Eckfeldt JH, Doria A, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2012;23(3):507-15.
302. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Hassan F, Thomas F, Yamagata K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney international.* 2018;93(5):1207-16.
303. Dreisbach AW, Lertora JJJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(8):1065-74.
304. Shah RR. Importance of Publishing Adverse Drug Reaction Case Reports: Promoting Public Health and Advancing Pharmacology and Therapeutics. *Drug Saf Case Rep.* 2017;4(1):11-.



305. Shah RR. Importance of Publishing Adverse Drug Reaction Case Reports: Promoting Public Health and Advancing Pharmacology and Therapeutics. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4(1):11.
306. Fullerton PM, Kremer M. Neuropathy after intake of thalidomide (distaval). *British medical journal*. 1961;2(5256):855-8.
307. Florence AL. Is Thalidomide to Blame? *British medical journal*. 1960;2(5217):1954-.
308. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, Russo GT, Mandraffino G, Basile G, Rapisarda F, Ferrara R, Spina E, Arcoraci V. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. 2018;9(350).
309. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, Horwitz E, Sondheimer JH, Hamm LL, He J, Weir MR, Jaar BG, Shafi T, Appel LJ, Hsu C-Y, Investigators CS. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):337-46.
310. Alves TP, Wang X, Wright JT, Jr., Appel LJ, Greene T, Norris K, Lewis J. Rate of ESRD exceeds mortality among African Americans with hypertensive nephrosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(8):1361-9.
311. Tong J, Liu M, Li H, Luo Z, Zhong X, Huang J, Liu R, He F, Fu J. Mortality and Associated Risk Factors in Dialysis Patients with Cardiovascular Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41(4):479-87.
312. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18 Suppl 7:vii2-9.
313. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):489-95.
314. Dörks M, Herget-Rosenthal S, Schmiemann G, Hoffmann F. Polypharmacy and Renal Failure in Nursing Home Residents: Results of the Inappropriate Medication in Patients with Renal Insufficiency in Nursing Homes (IMREN) Study. *Drugs Aging*. 2016;33(1):45-51.
315. Sommer J, Seeling A, Rupprecht H. Adverse Drug Events in Patients with Chronic Kidney Disease Associated with Multiple Drug Interactions and Polypharmacy. *Drugs Aging*. 2020.
316. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(9):901-10.
317. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765-e.
318. Dettli L. Drug dosage in renal disease. *Clinical pharmacokinetics*. 1976;1(2):126-34.
319. Czock D, Keller F, Seidling HM. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):66-74.
320. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes*. 2014;7:264-.
321. De Souza A, BE S. Principles of topical therapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2008. pp. 2643–51.
322. Krummel T, Dimitrov Y, Moulin B, Hannedouche T. Drug points: Acute renal failure induced by topical ketoprofen. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7227):93-.
323. Andrews P, Sampson SA. Topical non-steroidal drugs are systemically absorbed and may cause renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999;14:187-9.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rhea Jakubzyk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit und Sicherheit von systemischer Psoriasis-Therapie bei viraler Hepatitis, Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz.

Systematische Reviews.“ (engl: “Effectiveness and safety of systemic treatments for psoriasis in patients with viral hepatitis, diabetes mellitus or renal failure. Systematic reviews.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren\*Autorinnen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem\*der Erstbetreuer\*In, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8. Anteilserklärung

Rhea Jakubzyk hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Dressler C, Avila Valle G, Jakubzyk R, Nast A. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris– Methods & Evidence report. 2020 European Dermatology Forum. EuroGuiDerm Centre for Guidelines Development. Available from: <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>

Beinhaltet in:

Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Mahil S, Mälkönen T, Maul JT, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt KM, Sator PG, Schmitt-Egenolf M, Sikora M, Strömer K, Sundnes O, Trigos D, Van Der Kraaij G, Yawalkar N, Dressler C. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2021;35(2):281-317.

Beitrag im Einzelnen:

Es erfolgte die Erstellung von drei systematischen Reviews zur Beantwortung der Key Questions zur systemischen Therapie bei Psoriasis-Patient\*Innen mit viraler Hepatitis oder Diabetes mellitus für die Erstellung der S3 Leitlinie "EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS. SYSTEMIC TREATMENT". Ein Protokoll wurde selbstständig erstellt und veröffentlicht (PROSPERO). Jeder weitere Arbeitsschritt wurde allein durchgeführt (Entwicklung von PICO, Entwicklung von Ein- und Ausschlusskriterien, Entwicklung der Suchstrategien, Durchführung der Literatursuchen, Titel/Abstract Screening gefolgt von Volltext Screening anhand der vorab spezifizierten Kriterien, Entwicklung von strukturierten Datenextraktionstabellen, strukturierte Datenextraktion, Berechnung von Maßen der zentralen Tendenz und von Streuungsmaßen, Anwendung von Tools zur Bewertung von Bias, Entwicklung und Durchführung von Analyse- und Synthesestrategien inklusive Meta-Analysen, Interpretation der Ergebnisse, kritische Diskussion der Evidenzlage, Erstellung eines Methoden und Evidenzberichtes für die Leitliniengruppe).

---

Unterschrift, Datum und Stempel des\*der erstbetreuenden Hochschullehrenden

---

Unterschrift der Doktorandin

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10. Publikationen

1. Dressler C, Avila Valle G, Jakubzyk R, Nast A. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris– Methods & Evidence report. 2020 European Dermatology Forum. EuroGuiDerm Centre for Guidelines Development.

Beinhaltet in:

Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Mahil S, Mälkönen T, Maul JT, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt KM, Sator PG, Schmitt-Egenolf M, Sikora M, Strömer K, Sundnes O, Trigos D, Van Der Kraaij G, Yawalkar N, Dressler C. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2021;35(2):281-317.

## 11. Danksagung

Vielen Dank an die Arbeitsgruppe der dEBM rund um Prof. Nast, allen voran natürlich Dr. Corinna Dressler, die mich fachlich wie auch menschlich auf meinem Weg geführt hat.

Auch meiner lieben Mama gebührt Dank für die gern gegebene Unterstützung all die Jahre.

Und schlussendlich wäre diese Arbeit wohl ohne die emotionale und umsorgende Hilfe von Lucas Burghardt nie fertig geworden.

## 12. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 582171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Jakubzyk, Rhea  
Emailadresse: rhea.jakubzyk@charite.de  
Matrikelnummer: 213629  
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Alexander Nast  
Promotionsinstitution/ Klinik: CC12 Klinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie CCM

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Rhea Jakubzyk innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 31.10.2018
- Termin 2: 2.11.2018
- Termin 3: 24.02.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Effektgrößen in Metaanalysen
- Differenzierung systematische Reviews und Metaanalysen, auch im Hinblick auf Datenlage
- Möglichkeit zur IPD-Metaanalyse, falls Zugang zu Primärdaten

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 24.02.2020

Name der Beraterin: Carolin Herrmann

CHARITÉ  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
58C, Reinhardtstr. 58

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel