

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sicherheit und Wirksamkeit einer
systemischen Psoriasis-therapie unter Alltagsbedingungen
einer Psoriasis-Spezialsprechstunde

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ioanna Charitidou

aus Giannitsa

Datum der Promotion: 30.11.2023

Meinem Vater gewidmet (1953-2011)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis	X
Abstrakt in Deutsch.....	XI
Abstrakt in Englisch.....	XIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Psoriasis.....	1
1.1.1 Geschichte der Psoriasis.....	1
1.1.2 Definition und Epidemiologie der Psoriasis.....	1
1.1.3 Formen der Psoriasis.....	1
1.1.4 Prävalenz.....	3
1.1.5 Pathophysiologie.....	3
1.1.6 Einleitung des Schweregrades der Psoriasis.....	4
1.2 Therapie der Psoriasis	5
1.2.1 Lokale Therapien.....	6
1.2.2 Phototherapie	6
1.2.3 Systemische Therapien.....	7
1.2.3.1 Konventionelle systemische Therapie.....	7
1.2.3.2 Biologika.....	8
1.2.3.3 Kombinationstherapie.....	11
1.2.3.4 Komorbiditäten.....	12

1.3 Psoriasis Arthritis.....	13
1.4 Real-life Untersuchungen.....	15
1.5 Ziel der Arbeit.....	16
2. Material und Methoden.....	18
2.1 Untersuchung von Patienten der Psoriasis Sprechstunde der Charité-Campus Mitte.....	18
2.1.1 Patientenauswahl.....	18
2.1.2 Datenerhebung.....	19
2.1.2.1 Beurteilung des Hautbefundes, der Nagel- und Gelenkbeteiligung.....	19
2.1.2.2 Begleiterkrankungen und Medikation.....	23
2.1.2.3 Laborkontrollen	24
2.2 Definitionen der Monotherapien und Kombinationstherapien.....	25
2.3 Erfassung unerwünschter Wirkungen.....	26
2.3.1 Klinische unerwünschten Wirkungen.....	26
2.3.2 Beurteilung der Laborparameter.....	27
2.3.3 Andere unerwünschte Wirkungen.....	28
2.4 Wirkverlust.....	28
2.5 Therapieadhärenz.....	29
2.6 Datenbearbeitung und statistische Analyse	30
2.6.1 Erstellung von Tabellen im Microsoft Office 2007.....	30
2.6.2 Statistische Analyse.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Epidemiologische Erhebung.....	31
3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten.....	31
3.1.2 Formen der Psoriasis.....	31
3.1.3 Begleiterkrankungen der Patienten.....	31

3.2. Monotherapien.....	32
3.3 Die eingesetzten Therapiekombinationen.....	32
3.4 Therapiedauer.....	34
3.5 Unerwünschte Ereignisse, nicht ausreichendes Ansprechen, Wirkverluste.....	35
3.6 Unerwünschte Wirkungen pro Patientenjahr.....	37
3.7 Anzahl der Therapiewechsel.....	38
3.7.1 Therapieabbrüche und Gründe für Therapiewechsel.....	39
3.8. Wirkverlust.....	40
3.8.1 Therapieverlauf bei nicht ausreichendem Ansprechen (primäres Nichtansprechen/ sekundärer Wirkverlust).....	40
3.8.2 Vergleich des nicht ausreichenden Ansprechens zwischen systemischen Therapien.....	44
3.9. Korrelation unerwünschter Wirkung mit den Therapien	46
3.9.1 Zusammenhang von Infektionen unter den Therapien.....	48
3.9.2 Zusammenhang einer Lymphopenie mit den Therapien.....	49
3.9.3 Zusammenhang zwischen Erhöhung der Leberwerte und den Therapien.....	50
3.9.4 Auftreten kutaner unerwünschter Wirkungen.....	52
3.9.5 Zusammenhang zwischen Erhöhung der Nierenwerten und den Therapien.....	53
3.10 Vergleich verschiedener Parameter des Patientenkollektivs.....	54
3.10.1 Komorbiditäten in Abhängigkeit vom BMI.....	54
3.10.2 Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Psoriasis-Typ und Geschlecht.....	55
3.10.3 Therapiekombinationen in Abhängigkeit vom Psoriasistyp.....	56
4. Diskussion.....	58
4.1 Stärken und Limitationen der Arbeit	58
4.2 Patientencharakteristika	59
4.3 Begleiterkrankungen.....	60
4.4 Systemische Langzeittherapie unter „real-life“ Bedingungen.....	61

4.5 Therapiewechsel/Gründe für Abbruch der Therapie	62
4.6 Welche unerwünschten Wirkungen traten unter Therapie auf?	65
4.7 Welche unerwünschten Wirkungen führten zum Abbruch der Therapie?.....	70
4.8 Drug Survival.....	72
4.9 Kombinationen.....	74
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	77
6. Literaturverzeichnis.....	80
7. Anhang.....	95
7.1 Eidesstattliche Versicherung.....	95
7.2 Curriculum Vitae.....	96
8. Danksagung.....	99

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BCC	Basalzellkarzinom
BSA	Body Surface Area
Cr	Kreatinin
CsA	Cyclosporin A
Dig	Digitus
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DLQI	Dermatologischer Lebens-Qualitäts-Index
ETC	Etanercept
FME	Fumarsäureester
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOL	Golimumab
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFX	Infliximab
IL	Interleukin
LFN	Leflunomid
MTX	Methotrexat
NMSC	Non Melanoma Skin Cancer
NYHA	New York Heart Association

PBI	Patient Benefit Index
PGA	Physician Global Assessment
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PML	Progressive multifokale Leukenzepathie
PsA	Psoriasis Arthritis
RET	Retinoide
SCC	spinozelluläres Karzinom
Tbc	Tuberkulose
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Psoriasis vulgaris, Psoriasis palmoplantaris und Psoriasis guttata.....	3
Abbildung 2: Hände von Patienten mit Psoriasis der Nägel.....	14
Abbildung 3: "Drug Survival"-Zeit für die verschiedenen Therapien.....	35
Abbildung 4: Patientenverteilung mit nicht ausreichendem Ansprechen.....	45
Abbildung 5: Patientenverteilung mit nicht ausreichendem Ansprechen unter Biologika-Monotherapie.....	45
Abbildung 6: Häufigkeit der Infektionen in Abhängigkeit von verschiedenen konventionellen Monotherapien vs. Biologika-Monotherapien.....	48
Abbildung 7: Häufigkeit der Infektionen in Abhängigkeit von der Monotherapie mit verschiedenen Biologika.....	49
Abbildung 8: Häufigkeit einer Lymphopenie in Abhängigkeit von verschiedenen konventionellen Monotherapien.....	50
Abbildung 9: Vergleich der Häufigkeiten der Leberwerterhöhung unter verschiedenen Therapien.....	51
Abbildung 10: Vergleich der Häufigkeiten der Leberwerterhöhung unter konventionellen Monotherapien.....	51
Abbildung 11: Häufigkeit der Leberwerterhöhung unter MTX-Monotherapie im Vergleich zu einzelnen Biologika-Monotherapien.....	52
Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit verschiedenen unerwünschten kutanen Wirkungen unter den Mono- und Kombinationstherapie.....	53
Abbildung 13: Anteil der Patienten mit Adipositas bzw. Präadipositas bzw. normalgewichtig mit verschiedenen Komorbiditäten.....	54
Abbildung 14: Häufigkeit der Komorbiditäten bei Psoriasispatienten ohne bzw. mit Arthritis.....	55
Abbildung 15: Häufigkeit der Komorbiditäten bei männlichen und weiblichen Patienten.....	56
Abbildung 16: Therapiekombinationen und Psoriasis-Typen.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CASPAR-Klassifikationskriterien.....	15
Tabelle 2: PASI Berechnung.....	21
Tabelle 3: DLQI Fragebogen.....	22
Tabelle 4: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI.....	24
Tabelle 5: Übersicht der angeforderten Blutuntersuchungen pro Patient.....	25
Tabelle 6: Referenzwerte der wichtigsten untersuchten Laborparameter für erwachsene Patienten.....	28
Tabelle 7: Häufigkeiten der Monotherapien.....	32
Tabelle 8: Anzahl der Therapiekombinationen.....	33
Tabelle 9: Übersicht der Patienten unter den entsprechenden Therapien mit unerwünschten Wirkungen	37
Tabelle 10: Häufigste unerwünschte Wirkungen pro Patientenjahr.....	38
Tabelle 11: Häufigkeit der Gründe der Therapieabbrüche.....	40
Tabelle 12: Therapieverlauf bei unzureichendem Ansprechen unter den Mono- und Kombinationstherapien bezogen auf die Therapiezyklen.....	43
Tabelle 13: primärer und sekundärer Wirkverlust unter den Mono- und Kombinationstherapien bezogen auf die Patientenzahl.....	44
Tabelle 14: Übersicht über die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen und des nicht ausreichenden Ansprechens unter den systemischen Therapien.....	47

Abstrakt in Deutsch:

Einleitung:

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis benötigen häufig eine systemische Langzeittherapie. Klinische Studien zu einzelnen Therapien liefern zwar wichtige Langzeit- und Wirksamkeitsdaten, aber sie spiegeln nur sehr bedingt die Patienten wider, die man in der Praxis täglich sieht. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung dieser Parameter unter "Real life" Bedingungen, insbesondere im Hinblick auf den Vergleich von Biologika mit konventionellen Therapien und Kombinationstherapien.

Methodik:

Untersucht wurden 200 erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis unter systemischer Therapie, die konsekutiv aus unserer Spezialsprechstunde rekrutiert wurden. 77 Patienten wiesen zusätzlich eine Gelenkbeteiligung auf. Die verschiedenen Therapien wurden dokumentiert und Wirksamkeit, Therapieadhärenz, unerwünschte Wirkungen und Wirkverluste näher untersucht. Die Daten wurden in Excel-Tabellen und Graphiken dokumentiert. Zur Erstellung von statistischen Signifikanzen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Ergebnisse:

Die 200 Patienten befanden sich über einen Zeitraum von 6 Jahren bei uns in Behandlung, 113 Patienten haben klassische Systemtherapien und 153 Patienten haben Biologika erhalten. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 60,3 Monate. Unter Biologika zeigten sich weniger unerwünschte Wirkungen oder Therapieverluste, die Abbruchrate lag mit 40,5% deutlich niedriger als unter den konventionellen Therapien (76,9%). Der Grund für einen Therapieabbruch war am häufigsten ein Wirkverlust, sowohl unter den Biologika (28,1%) als auch unter den konventionellen Therapien (41,6%). Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen erfolgte bei konventionellen Therapien in 35,3% der Fälle, bei Biologika nur in 12,4%. Jedoch kam es unter einer Therapie mit Biologika signifikant häufiger zu Infektionen als bei den klassischen Systemtherapien. Ein Anstieg der Leberwerte war am häufigsten unter den klassischen Systemtherapien zu beobachten.

Insgesamt weisen Biologika eine längere "Drug Survival"-Zeit auf als die klassischen Systemtherapien, am längsten Ustekinumab mit einer "Drug Survival"-Zeit von 41,3 Monaten.

Nachfolgend wurden die Kombinationstherapien (n=98) untersucht. Am häufigsten erfolgte die Kombination eines Biologikums mit MTX (n=72/98). Die Kombinationen mit MTX wurden häufiger (55,6%) abgebrochen als eine Biologika-Monotherapie (ca. 40%), allerdings führte die Kombination von Adalimumab mit MTX zur Reduktion des primären Nichtansprechens, sodass ggf. eine Kombination von Adalimumab mit MTX sinnvoll erscheint. Die Häufigkeit der Abbruchgründe der Kombinationstherapien aufgrund unerwünschter Wirkungen und Therapieverlusten waren ähnlich hoch (ca. 30%).

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der untersuchten Kohorte die Therapie mit Biologika mit geringeren unerwünschten Wirkungen oder Wirkverlusten, weniger Therapieabbrüchen und längeren Therapiedauern assoziiert waren im Vergleich zu den klassischen Systemtherapien. Die vorliegende Arbeit bietet Einblick in die tatsächliche Anwendungsroutine im klinischen Alltag und kann durch Charakterisierung epidemiologischer Zusammenhänge dazu beitragen eine individuelle Therapieentscheidung im klinischen Alltag zu unterstützen.

Abstract in English

Introduction:

Patients with moderate to severe psoriasis often need a long-term systemic treatment. Clinical studies show long-term safety and efficacy data, but they reflect only limitedly the patients in everyday praxis. The aim of this study was to investigate these parameters under "Real life" conditions, especially with regard to Biologics in comparison to traditional systemic therapies.

Methods:

We recruited consecutively 200 patients with moderate to severe psoriasis or psoriasis in special localizations from our special outpatient clinic for psoriasis. 77 patients suffered additionally from psoriatic arthritis. We investigated the different therapies, efficacy, therapy adherence, side effects and loss of efficacy. The data have been documented in excel tables and graphics. To evaluate significant differences between the parameters the chi square test was used.

Results:

These 200 patients were treated during a period of 6 years. In this cohort 113 patients received a traditional systemic treatment and 153 patients biologics. The mean observation time was 60,3 months. The data evaluation showed that Biologics led to less side effects or loss of efficacy.

The discontinuation rate of biologic therapies (40,5%) was much lower than of traditional systemic treatments (76,9%). As well in the biologics-group (28,1%) as in the traditional-group (41,6%) the most common reason for treatment discontinuation was loss of efficacy. Treatment discontinuation because of side effects was shown by only 12,4% of patients treated with biologics compared to 35,3% under traditional treatments. However, infections were more often documented during therapy with biologics than with traditional treatments. Hepatotoxicity was increased under traditional treatment. Altogether biologics showed a longer "Drug-Survival" time than traditional treatments, especially Ustekinumab (41,3 months).

Next combination-therapies (n=98) were evaluated. Most frequently used was a combination of biologics with MTX (n=72/98). The combinations with MTX led more frequently to discontinuation (55,6%) compared to the biologics-monotherapy (appx.

40%), however the combination of Adalimumab with MTX led to a reduction of primary non-response, so that this combination might be useful. The frequency of the reasons for discontinuation of the combination-therapies because of side effects and loss of efficacy were similar (appx. 30%).

Conclusion:

In summary, it can be stated that, in this cohort the treatment with biologics is associated with lower rates of side effects or loss of efficacy, lower discontinuation rates and longer "Drug-Survival" than the traditional systemic treatments. This study offers insight in the routine of the clinical every day. Through the characterization of epidemiological connections, it can contribute to support an individual therapy decision in everyday life.

1. Einleitung

1.1 Psoriasis

1.1.1 Geschichte der Psoriasis

Der Name Psoriasis leitet sich vom griechischen Wort „psora“ ab, das so viel heißt wie Jucken. Der griechische Arzt Hippokrates beschrieb schuppene Hautkrankheiten schon vor über 2000 Jahren. Der Begriff Psoriasis wurde jedoch zum ersten Mal von Galen verwendet, um Schuppenbildung im Augen- und Hodenbereich zu beschreiben. Lange Zeit konnte man die Psoriasis nicht von der Scabies oder der Lepra unterscheiden, deswegen wurden Menschen mit Schuppenflechte aus der Gesellschaft ausgestoßen, weil sie fälschlicherweise für ansteckend gehalten wurden. Erst im Jahr 1841 hat der Hautarzt Ferdinand von Hebra in Wien der Schuppenflechte die Bezeichnung Psoriasis gegeben und grenzte sie von den anderen Erkrankungen ab [1].

1.1.2 Definition und Epidemiologie der Psoriasis

Die Psoriasis ist eine gutartige, entzündliche Erkrankung der Haut mit chronischem Verlauf. Das Krankheitsbild ist von stark vermehrter Zellneubildung geprägt. Die Epidermopoese, die in gesunder Haut ca. 28 Tage dauert, ist bei der Psoriasis auf weniger als fünf Tage reduziert. Die Psoriasis gilt als multifaktorielle Erkrankung, und kann durch viele verschiedene Trigger wie Medikamente (Lithium, Chloroquin/Hydroxychloroquin, ACE-Hemmer, β -Blocker), Stress oder Infektionen (z.B. Streptokokkenangina) ausgelöst werden [2, 3].

Abhängig von dem Alter der Erstmanifestation werden zwei Typen unterschieden: Der Psoriasis Typ 1 („early onset Form“) hat einen früheren Erkrankungsbeginn, eine häufige familiäre Disposition und ist mit HLA Cw6, B13, B57 assoziiert. Der Typ 2 („late onset“ Form) manifestiert sich ab dem 40. Lebensjahr, zeigt keine familiäre Disposition und hat einen Bezug zu Cw2 und B27 [4, 5].

1.1.3 Formen der Psoriasis

Klinisch zeigen sich unterschiedliche Formen der Psoriasis [6, 7]:

- Die häufigste Form ist die **Psoriasis vulgaris**. Sie verläuft chronisch mit den typischen erythemosquamösen Plaques in symmetrischer Verteilung an den Prädilektionsstellen (behaarte Kopfhaut, Lumbosakralregion, Ellenbogen, Knie, umbilikal, Rima ani, (retro)aurikulär).
- Die **Psoriasis guttata** ist eine akut-exanthematische Form, die sich oft nach einer Streptokokkenangina manifestiert. In vereinzelt Fallberichten konnte das Auftreten einer Psoriasis guttata bei Kindern nach einer perianalen Streptokokkendermatitis festgestellt werden [8].
- Bei der **Psoriasis inversa** sind vorwiegend die intertriginösen Areale wie die Achselhöhlen, der Bauchnabel, die Rima ani, die Leistenbeugen und die submammären Regionen betroffen.
- Die **Psoriasis palmoplantaris** ist eine klinische Variante der Psoriasis vulgaris mit Befall der Handinnenflächen und/oder Fußsohlen mit typischen Plaques, aber auch massive Hyperkeratosen mit schmerzhaften tiefen Rhagaden sind möglich.
- Eine besonders schwere Verlaufsform mit Ausbreitung der Hautveränderungen über das ganze Integument ist die **psoriatische Erythrodermie**, die sogar lebensbedrohliche Ausmaße annehmen kann (Wärmeverlust, Elektrolytstörungen, Verlust von Flüssigkeit, Infektneigung)
- Die **pustulöse Psoriasis** kann entweder lokalisiert palmoplantar (**Psoriasis pustulosa palmoplantaris**) mit sterilen Pusteln an Handflächen und Fußsohlen oder generalisiert (**Typ von Zumbusch**) auftreten. Zu den besonderen Subtypen der generalisierten pustulösen Psoriasis zählt die Erythema anulare centrifugum-artige Psoriasis und bei Schwangeren die Impetigo herpetiformis (generalized pustular psoriasis of pregnancy). Neben der Manifestation an der Haut ist auch eine Nagelbeteiligung bei bis zu 40% der Psoriasispatienten möglich, sie wird assoziiert mit einem schwereren Verlauf der Psoriasis [9].



Abbildung 1. Psoriasis vulgaris, Psoriasis palmoplantaris, Psoriasis guttata

- A. Psoriasis vulgaris – scharf begrenzte erythematöse infiltrierte Plaque mit groblamellärer silbriger Schuppung an der Streckseite des Ellenbogens, einer typischen Prädilektionsstelle der Psoriasis.
- B. Psoriasis palmoplantaris – Flächige leicht erythematöse Plaque mit leichter bis mittellamellärer Schuppung auf der Handfläche, ein Befall der Fußsohlen ist auch möglich.
- C. Psoriasis guttata – Multiple kleine erythematöse teils konfluierende Papeln und bis zu münzgroße Plaques mit groblamellärer Schuppung.

1.1.4 Prävalenz

Die Prävalenz der Psoriasis in Deutschland liegt bei 2,5% der Bevölkerung, d.h. in Deutschland benötigen ca. 2 Mio. Menschen eine ärztliche Versorgung aufgrund der Psoriasis [10]. Je nach ethnischen Hintergrund variieren die Inzidenzen mit einer hohen Prävalenz (5,5%) in Nord-Europa und einer niedrigen Prävalenz in Ostasien (0,2%) [11].

1.1.5 Pathophysiologie

Die Psoriasis ist eine chronische T-Zell-vermittelte Erkrankung. Sabat et al. haben in einer Arbeit im Jahr 2007 veröffentlicht, dass bestimmte Zellen in verschiedenen Phasen der Pathogenese eine wichtige Rolle spielen. In der initialen Sensibilisierungsphase tragen die antigenpräsentierenden Dendritischen Zellen zur Differenzierung der CD4-positiven Zellen zu Th1-Zellen, Th17-Zellen oder Th22-Zellen bei. In der Effektor-Phase findet die Einwanderung verschiedener Immunzellen wie z.B. die verschiedenen Populationen der T-Lymphozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen

und neutrophile Granulozyten in die Haut statt. Durch die Sezernierung verschiedener Botenstoffe kommt es zu einem proliferationsfördenden Effekt auf die Keratinozyten [12]. Die Keratinozyten produzieren proinflammatorische Zytokine, die erneut zur Aktivierung der Immunkaskade beitragen [13].

Bezüglich der Pathogenese schlagen Nestle et al. vor, dass nach Infektion oder Verletzung der Haut von den Keratinozyten ein antimikrobielles Peptid, Cathelicidin LL37, freigesetzt wird. LL37 bildet Komplexe mit körpereigenen, DNA-Fragmenten aus zerstörten Zellen, welche die Dendritischen Zellen aktivieren und zur Differenzierung der CD4-positiven Zellen führt [14].

Neben den Th1-Zellen bilden sich durch die Differenzierung der CD4-positiven Zellen u.a. Th17 Zellen, welche IL17 und IL22 sezernieren. Für das Überleben dieser Zellen ist IL23 entscheidend. So ist die Th17/IL-23 Achse bei der Entstehung der Psoriasis und der Psoriasis Arthritis wichtig [15, 16]. Neue Studien zeigen, dass eine weitere spezielle CD4-positive T-Zell Population, die sogenannten Th22 Zellen, welche IL22 und andere Zytokine freisetzen und zur Entzündungskaskade beitragen, wichtig sind. Die Sekretion von IL23 ist ebenso wichtig für die Expression und Differenzierung der Th22 Zellen [17]. Die Hemmung von TNF- α ist ein wichtiger Bestandteil der systemischen Therapie der Psoriasis mit Biologika, da TNF- α eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Psoriasis hat. In der initialen Immunkaskade trägt die Produktion von TNF- α durch die Dendritischen Zellen zur Differenzierung der CD4-positiven Zellen zu Th1, Th17 und Th22 Zellen bei. Zusätzlich wird TNF- α von den aktivierten CD4-positiven T-Zell Populationen produziert. Nach einer anti-TNF- α Therapie konnte eine verminderte Expression der zirkulierenden CD4-positiven T-Populationen und deren proinflammatorischen Zytokinen nachgewiesen werden [18].

1.1.6 Einteilung des Schweregrades der Psoriasis

Der klinische Schweregrad und der Verlauf der Psoriasis unter Therapie kann mit dem PASI („Psoriasis Area und Severity Index“)-Score gemessen werden. Dieses Messinstrument wurde von Frederiksson und Pattersson 1978 eingeführt, als sie eine Studie zur oralen Retinoid-Therapie von Patienten mit schwerer Psoriasis durchführten. Seitdem wird der PASI zur Beurteilung des Effektes einer Therapie verwendet und ist das am häufigsten eingesetzte Instrument bei der Abschätzung des Schweregrades [19]. Er hat ein Maximum von 72 Punkten. Eine mindestens 75%ige bzw. 90%ige

Reduktion des PASI wird als PASI 75 bzw. PASI 90 zur Therapieverlaufskontrolle dokumentiert.

Ein weiteres Messinstrument ist der BSA-Score („Body Surface Area“), bei dem die befallene Hautoberfläche als Prozentsatz angegeben wird. Eine Handfläche mit allen 5 Fingern entspricht dabei ca. 1% der Hautoberfläche.

Zur Beurteilung der Lebensqualität steht für Patienten ein Fragebogen mit zehn Fragen zu unterschiedlichen Lebensbereichen, der Dermatology Life Quality Index (DLQI), zur Verfügung. Der DLQI-Score reicht von 0 bis 30 und je höher der Score ist, desto stärker ist der Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität [20] (Tabelle 3).

Nach einem europäischen Konsensuspapier wird die Plaque-Psoriasis in zwei Schweregrade eingeteilt, die leichte und die mittelschwere bis schwere Form. Die Einteilung erfolgt mit den drei vorgenannten Messinstrumenten [19].

- Die leichte Form ist definiert durch: $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$
- Die mittelschwere bis schwere Form ist definiert durch:
($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und $DLQI > 10$.

Patienten, die zwar keine großflächige Hautbeteiligung ($BSA < 10$, $PASI < 10$) aufweisen aber z.B. aufgrund der Lokalisation (Sichtbarkeit, Handflächen, Fußsohlen) einen hohen Leidensdruck haben ($DLQI > 10$), werden dann ebenfalls den mittelschweren bis schweren Formen zugerechnet und dementsprechend therapiert [21].

1.2 Therapie der Psoriasis

Zur Behandlung der Psoriasis stehen uns je nach Krankheitsausprägung verschiedene Therapien zur Verfügung. Das Ziel der eingesetzten Therapie ist die Erscheinungsfreiheit bzw. eine PASI-75 Antwort zum Ende der Induktionsphase, d.h. eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes. Zu den Therapiezielen zählt auch die Lebensqualität mit der Bestimmung des DLQI Wertes. Bei einem Ansprechen zwischen PASI-50 bis PASI-75 ist der DLQI-Wert entscheidend und zur Therapiefortführung sollte er über 5 ($DLQI > 5$) sein. Höhere Therapieziele wie PASI90 können mit neuen Therapien erreicht werden [22]. Die Therapie kann man in drei Hauptkategorien einteilen: Lokalthherapie, Phototherapie und Systemtherapie. Sie

werden entsprechend des Schweregrades eingesetzt, Lokalthérapien können jedoch auch bei mittelschweren bis schweren Formen mit einer Systemtherapie kombiniert werden.

1.2.1 Lokale Therapien

Patienten mit leichten bis mittelschweren Verlaufsformen können häufig mit lokalen Therapien behandelt werden. Hier in Deutschland werden die folgenden Substanzen eingesetzt: Goldstandard der Therapie sind topische Glukokortikoide und Vitamin D Analoga sowie Dithranol. In besonderen Situationen können noch Tazaroten (Vitamin-A-Säure) oder Steinkohlenteerpräparate angewendet werden, sowie topische Calcineurin-Inhibitoren („off-label“) [22]. Dithranol ist ein altbekanntes aus dem Mark der Araroba- und Goa-Bäume gewonnenes Mittel, das inzwischen synthetisch hergestellt wird und seit 1916 für die Psoriasis zugelassen ist. Aufgrund seiner oxidierenden Eigenschaften kann es zu braunen Verfärbungen kommen, so dass es v.a. im stationären Bereich eingesetzt wird. Seit langer Zeit wird Steinkohlenteer verwendet, allerdings gilt er wegen seines fraglichen karzinogenen Potentials aktuell als obsolet [22]. Zur Keratolyse können salizylsäurehaltige Externa in verschiedenen Konzentrationen eingesetzt werden sowie im Bereich des Capillitiums Dimeticon, welches zur Keratolyse sowohl bei Patienten mit Milchschorf als auch bei Patienten mit Psoriasis capitis eingesetzt wird [23].

1.2.2 Phototherapie

Eine leitliniengerechte und wirksame Therapieoption bei der mittelschweren Psoriasis stellt die Phototherapie da, z.T. in Kombination mit Bädern (Balneophototherapie). Es kommen UVA-Strahlen (320-400nm) und UVB-Strahlen (280-320nm) zur Anwendung. Die Phototherapie kann auch mit einer lokalen Therapie kombiniert werden. Durch die Bestrahlungstherapie wird die Entzündung in der Haut gehemmt, sie führt zur Apoptose aktivierter T-Zellen und hemmt die epidermale Hyperproliferation. Zusätzlich kann ein Lichtsensibilisator, das Psoralen, als Creme, Bade- oder Duschzusatz vor einer UVA-Behandlung appliziert werden. Durch Psoralen wird die Wirkung des Lichtes verstärkt [24].

1.2.3 Systemische Therapien

1.2.3.1 Konventionelle systemische Therapien

Zu den klassischen systemischen Medikamenten, die bevorzugt bei mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis eingesetzt werden, zählen Methotrexat, Ciclosporin, Fumarsäureester und Acitretin.

Methotrexat war das erste systemische Medikament, das zur Behandlung der Psoriasis zugelassen wurde. Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, der die Purinsynthese stört und somit die DNA-Bildung verhindert. Zudem hat es T-Zell-suppressive Eigenschaften [25]. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten ist erforderlich, um Komplikationen wie Myelosuppression oder Hepatotoxizität in der Langzeittherapie mit Leberfibrose zu verhindern. Die Verträglichkeit von MTX kann durch die Gabe von 5mg Folsäure am Folgetag nach der MTX-Einnahme verbessert werden [21].

Ciclosporin wird als Systemtherapeutikum meistens als Kurzzeit-Intervalltherapie bis zu 16 Wochen oder bis zum Erreichen eines guten Behandlungsergebnisses eingesetzt. Bei der Langzeittherapie sollte eine Behandlungsdauer von 2 Jahren nicht überschritten werden, weil das Risiko der Entwicklung kutaner Malignome, einer Nierenfunktionsstörung oder einer Hypertonie erhöht ist [26, 27]. Nierenfunktionsstörungen und unkontrollierter Bluthochdruck zählen zu den absoluten Kontraindikationen. Aufgrund eines erhöhten Risikos an nicht-melanozytären Hauttumoren ist eine Kombination mit UV-Therapie kontraindiziert [21].

Fumarsäureester (FME) zählen zu den „first-line“ Systemtherapien der Psoriasis vulgaris in Deutschland [28]. Das seit 1994 zugelassene Fertigpräparat für die Psoriasis ist ein Gemisch aus Dimethylfumarat und verschiedenen Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Monomethylfumarat (MMF). In vielen Untersuchungen konnten die Wirksamkeit und Sicherheit des FME-Gemisches bereits belegt werden, auch im Vergleich zur MTX-Therapie. In einer multizentrischen Arbeit von Fallah Arani et. al im Jahr 2011 konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der Therapie mit MTX und FME vergleichbar ist. Ebenso konnte bezüglich der Sicherheit festgestellt werden, dass unter der FME-Therapie keine erhöhte Toxizität im Vergleich zu MTX nachweisbar ist [29]. Reich et. al konnten in einer weiteren Arbeit eine mittlere Therapiedauer mit guter Wirksamkeit mit FME von 44 Monaten zeigen und somit den Einsatz von FME in der

Langzeittherapie der Psoriasis in Deutschland bestätigen [30]. Gastrointestinale Beschwerden, Flush-Symptome und Lymphozytopenie werden als unerwünschte Wirkungen beobachtet [31]. Letzteres wird über regelmäßige Blutkontrollen (Differenzialblutbild) monitoriert, da eine langanhaltende Lymphopenie 2.-3. Grades mit einem erhöhten Risiko einer Progressiven Multifokalen Leukenzepalopathie (PML) assoziiert sein kann [32, 33]. Noch im Jahr 2017 wurde ein neues Dimethylfumarat-Monopräparat europaweit zugelassen, das in einer klinischen Phase 3 Studie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber dem FME-Gemisch zeigen konnte [34].

Acitretin ist ein Vitamin-A Derivat, das ein gutes Ansprechen v.a. bei den pustulösen Formen der Psoriasis zeigt und auch für Patienten mit Immundefekten geeignet ist. In Kombination mit PUVA (Re-PUVA) kann auch die Psoriasis vulgaris wirksam therapiert werden [35]. Wegen seiner obligat teratogenen Wirkung ist Acitretin in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 3 Jahre nach Beendigung der Therapie eine sichere Kontrazeption durchführen. Bei Einsatz von Acitretin müssen die vielfältigen Nebenwirkungen der Retinoide berücksichtigt werden [21], u.a. kann eine ausgeprägte Xerosis der Haut auftreten, eine potentielle Erhöhung der Blutlipide sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Leflunomid kann neben der Rheumatoiden Arthritis auch für die Behandlung der Psoriasis Arthritis eingesetzt werden, allerdings zeigt es nur wenig Wirksamkeit auf die psoriatischen Hautläsionen. Unerwünschte Wirkungen wie Teratogenität und Lebertoxizität müssen beim Einsatz beachtet werden [36].

1.2.3.2 Biologika

Die Biologika sind eine Gruppe neuer Medikamente, die gezielt wichtige Moleküle der Immunpathogenese der Psoriasis beeinflussen. Diese Wirkstoffe, deren Herstellung biotechnologisch erfolgt, werden unterschieden in Fusionsproteine, rekombinante Proteine und monoklonale Antikörper. Bei der Psoriasis werden seit Jahren TNF-Inhibitoren und Antikörper gegen IL-12/IL-23 eingesetzt. Seit neuestem sind auch anti-IL-17-Inhibitoren zugelassen. Alle Biologika führen zu einer Immunmodulation und bergen daher ein Risiko für Infektionen. Daten vom PSOLAR Register zeigen ein erhöhtes Infektionsrisiko bezüglich schwerer Infektionen in der gesamten Psoriasis

Population unter Adalimumab und Infliximab im Vergleich zu den konventionellen Therapien (mit/ohne MTX). Allerdings sind in dieser Arbeit in der Gruppe der nicht-biologischen Therapien Patienten mit einer systemischen Therapie mit MTX, Retinoiden, PUVA-Bestrahlung und UVB-Bestrahlung beinhaltet [37]. Bei den TNF- α -Blockern wird auch ein erhöhtes Risiko von Hauttumoren wie NMSC und malignen Melanomen oder Lymphomen diskutiert. Fiorentino et al. zeigten, dass eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren länger als 12 Monaten das Risiko von Malignitäten erhöhen kann [38]. Chen et al. hingegen konnten keine Assoziation von TNF- α -Inhibitoren mit einem erhöhtem Risiko von Lymphomen, Melanomen oder anderen Malignitäten finden, allerdings mit erhöhtem Risiko von NMSC bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis [39]. Eine erhöhte Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen unter einer TNF- α -Inhibitor-Therapie wurde von Asgari et al. bestätigt [40]. Daten aus 11 Registern aus 9 europäischen Ländern konnten keine erhöhte Melanom-Inzidenz nach dem Einsatz von TNF- α -Inhibitoren bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zeigen [41]. Zum Einsatz kommen Biologika meist bei Patienten, die auf konventionelle Therapien nicht angesprochen oder darunter Unverträglichkeiten entwickelt haben. Biologika werden nicht nur bei der Psoriasis, sondern auch bei anderen chronischen entzündlichen Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn eingesetzt. Mehrere TNF-Inhibitoren sind für die Therapie der Psoriasis zugelassen. Sie hemmen den körpereigenen Botenstoff TNF- α und somit den Entzündungsprozess bei der Psoriasis und anderen Autoimmunerkrankungen. Die monoklonalen TNF- α Antikörper Adalimumab, Golimumab und Infliximab neutralisieren die Wirkung des freien und membrangebundenen TNF- α . Etanercept ist gentechnologisch hergestelltes Fusionsprotein, das nur freies TNF- α bindet und neutralisiert. Aufgrund der hohen Expression von TNF- α nicht nur in der Psoriasis-Haut, sondern auch in der psoriatischen Synovia, werden TNF- α Inhibitoren auch bei der Psoriasis Arthritis eingesetzt. TNF- α Blocker wirken auch bei der Psoriasis Arthritis mit axialer Beteiligung [42]. Infliximab ist der einzige TNF- α Inhibitor, der intravenös verabreicht wird und dessen Gabe gewichtsadaptiert erfolgt. Im Vergleich zu den anderen TNF- α -Inhibitoren ist das schnelle Wirkansprechen bereits eine Woche nach der ersten Gabe festzustellen. Infusionsbedingte Reaktionen können während oder nach der Gabe von Infliximab auftreten. Akute Reaktionen treten bei etwa 10% der Patienten mit einer Psoriasis vulgaris, die mit Infliximab behandelt werden, auf. Mit einer Vorbehandlung mit Antihistaminika oder Kortison können leichte Reaktionen behandelt werden und die

Infliximab-Therapie fortgesetzt werden [43]. Die Infusionsreaktionen hängen mit der Bildung von Antikörpern gegen Infliximab zusammen. Das Risiko einer Reaktion ist nach den ersten 18 Monaten der Behandlung geringer und kann durch die Kombination mit MTX reduziert werden [44].

Adalimumab ist im Vergleich zu Infliximab ein TNF- α Inhibitor, der subkutan verabreicht wird und ist sowohl bei der Psoriasis vulgaris als auch bei der Psoriasis Arthritis zugelassen. Seit 2015 ist Adalimumab auch für pädiatrische Patienten ab 4 Jahren mit einer Plaque-Psoriasis zugelassen. Eine gewichtsadaptierte Dosisanpassung ist nicht vorgesehen [45].

Etanercept wird genauso wie Adalimumab subkutan verabreicht, allerdings variiert die empfohlene Dosis bei Erwachsenen Psoriasis-Patienten in der Induktionsphase je nach Krankheitsaktivität. Die Kombination von Etanercept mit MTX ist bei der Psoriasis Arthritis etabliert [21].

Golimumab ist ein monoklonaler TNF- α Inhibitor, der aktuell nur für die Psoriasisarthritis zugelassen ist und als Monotherapie oder auch als Kombinationstherapie mit MTX verabreicht werden kann. Bei den mit Golimumab behandelten Psoriasis-Arthritis Patienten kommt es zusätzlich zu einer signifikanten Besserung des Hautbefalls. Studiendaten zeigen ein gutes Ansprechen der Psoriasis auf Golimumab unabhängig eines unzureichenden Ansprechens auf einen bereits verabreichten TNF- α Inhibitor [46].

Ustekinumab ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der an die p40-Untereinheit von Interleukin-12 und -23 bindet und so die Differenzierung der naiven T-Zellen in Th1- und Th17-Zellen verhindert. Die Injektionslösung wird gewichtsadaptiert verabreicht, in der Erhaltungsphase erfolgt die Injektion im Abstand von 12 Wochen.

Vor Therapiebeginn mit einer anti-TNF-Therapie müssen eine Hepatitis B-Infektion und eine aktive oder latente Tuberkulose ausgeschlossen werden, da Reaktivierungen einer Hepatitis B oder einer latenten Tuberkulose unter Therapie aufgetreten sind. Bordignon et al. und Gisondi et al. konnten in Arbeiten in Italien eine Prävalenz einer latenten Tuberkulose von 8% bis zu 18% in der Psoriasis Population feststellen [47, 48]. Ein routinemäßiges Tbc-Screening beinhaltet eine Röntgenthoraxaufnahme und einen für Mykobakterien spezifischen In-vitro-Bluttest, z.B. einen Interferon- γ -Test (IGRA) [49].

Weitere Kontraindikationen für eine Therapie mit Biologika sind opportunistische und schwere Infektionen sowie bei den TNF-Inhibitoren eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen 3/4. Vor Beginn mit einer immunsuppressiven Therapie sollte der Impfstatus überprüft werden. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind während einer Therapie mit Biologika kontraindiziert.

Biologika zeigen zwar weniger Organtoxizitäten als die klassischen systemischen Antipsoriasismedikamente, können aber auch unerwünschte Wirkungen mit sich bringen, daher ist auch hier ein Monitoring der Patienten wichtig. Durch die Beeinflussung der Immunantwort kann es häufiger zu Infekten kommen [50]. Zusätzlich können hämatologische Komplikationen auftreten, so dass eine Blutbildkontrolle regelmäßig erfolgen sollte. Unter TNF- α -Inhibitoren ist das Neuauftreten demyelinisierender Erkrankungen wie der multiplen Sklerose beschrieben worden, aber auch andere Autoimmunphänomene wie ein medikamentös ausgelöster Lupus erythematodes. Das Risiko bzgl. von Malignomen wird z.T. kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde durch die Therapie kein allgemein erhöhtes Risiko von Malignomen gefunden worden. Allerdings ist Vorsicht angezeigt bei Patienten, die einen malignen Tumor in der Vorgeschichte vor der Einleitung eines TNF- α Inhibitors haben [51]. Die Inzidenz von Lymphomen ist bei Psoriasispatienten per se erhöht, und korreliert mit der Grunderkrankung und wird daher nicht unbedingt als unerwünschte Wirkung einer Anti-TNF-Therapie betrachtet [52].

1.2.3.3 Kombinationstherapien

Kombinationen von zwei oder mehreren Medikamenten werden eingesetzt mit dem Ziel die therapeutischen Wirkungen zu optimieren und/oder die unerwünschten Wirkungen zu minimieren.

Häufig eingesetzte Therapien bei der Psoriasis sind Kombinationen von Systemtherapien mit einer Phototherapie oder von Biologika mit konventionellen systemischen Therapien. Die Kombinationstherapien werden bei Patienten mit einer nicht ausreichenden Wirkung einer Monotherapie oder bei Patienten mit Komorbiditäten wie z.B. Psoriasis Arthritis oder speziellen Formen der Psoriasis wie z.B. der pustulösen Psoriasis eingesetzt [53, 54]. Eine Kombinationstherapie von MTX mit 311nm Schmalspektrum-UV-B Therapie ist wirksamer als eine Monotherapie mit MTX

bei der Psoriasis vulgaris [55]. Allerdings kann unter der MTX Therapie die Lichtempfindlichkeit erhöht werden [21]. Bei rheumatischen Erkrankungen wird häufig die Kombination eines TNF- α Inhibitors mit MTX eingesetzt [55]. Dadurch kann die Bildung von neutralisierenden anti-Drug Antikörpern (ADAs) vermindert werden, die bei einem Teil der Patienten zu einem Wirkungsverlust führen kann [54, 57, 58].

1.2.3.4 Komorbiditäten

Die Psoriasis wird heute nicht mehr als bloße Hauterkrankung betrachtet, sondern als eine chronische Systemerkrankung. Eine Vielzahl von Erkrankungen treten gehäuft bei Psoriasis-Patienten auf.

Es besteht eine Assoziation zu Erkrankungen des metabolischen Formenkreises. Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn min. 3 der folgenden 4 Kriterien erfüllt werden:

- Hypertonus (Bluthochdruck >130/85 mmHg oder bereits behandelte Hypertonie),
- Übergewicht (Taillenumfang >102 cm bei Männern, >88 cm bei Frauen),
- Dyslipidämie (Triglyzeride >150mg/dl oder niedriges HDL-Cholesterin <40mg/dl bei Männern, <50 mg/dl bei Frauen)
- gestörte Glukosetoleranz (Nüchternblutzuckerwerte >100mg/dl oder bereits behandelter Diabetes Mellitus Typ 2) [59].

Erwachsene Psoriasis-Patienten haben eine höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms im Vergleich zu nicht Psoriasis-Erkrankten [60]. Das Spektrum der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms reicht von der nicht-alkoholischen Fettleber bis hin zur Leberzirrhose und zum hepatozellulären Karzinom [61, 62].

Die der Psoriasis zugrunde liegende chronische Entzündung begünstigt kardiovaskuläre Erkrankungen mit erhöhtem Risiko bei Patienten über 40 Jahren [63]. Außerdem treten auch häufiger andere chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Morbus Crohn oder Uveitis auf sowie Depressionen, und Alkoholmissbrauch. Zusätzlich ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis das Risiko einer chronischen moderaten bis schweren Nierenerkrankung erhöht, vor allem, wenn mehr als 3% der Körperoberfläche befallen ist [64].

1.3 Psoriasis Arthritis (PsA)

Die PsA ist eine chronische entzündliche Gelenkerkrankung, die sich typischerweise mit schmerzhaften Schwellungen einzelner Finger- oder Zehenendgelenken, eines ganzen Fingers bzw. Zehs (Daktylitis) oder mit Morgensteifigkeit zeigt. In der Folge kommt es zu Funktionseinschränkungen. In fortgeschrittenen Stadien kann sich auch eine sichtbare Verformung der Gelenke zeigen. Das Vorliegen einer Nagelbeteiligung korreliert mit dem Schweregrad einer Psoriasis und mit dem Vorliegen einer Gelenkbeteiligung [8].

6% bis 41 % der Psoriasis-Patienten haben eine Psoriasis Arthritis [65]. In einer Untersuchung von Reich et al. fand sich bei ca. 20% der Psoriasis-Patienten, die bei Dermatologen in Behandlung waren, eine Psoriasis Arthritis [66]. In der Regel zeigen die Patienten zuerst Hautveränderungen und entwickeln dann im Verlauf eine Beteiligung der Gelenke. Interessanterweise geht aber bei ca. 20% der Psoriasis-Patienten die PsA der Hautmanifestation voraus, eine sog „Psoriasis Arthritis sine psoriasis“. Bei dieser Form wird häufiger eine positive Familienanamnese, eine positive Assoziation zu HLA-Cw6, sowie eine Daktylitis oder Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP) gefunden [67, 68].

Nach Moll und Wright gilt folgende klinische Einteilung [69]:

Typ 1: asymmetrische Oligoarthritis

Typ 2: symmetrische Polyarthritis

Typ 3: Vorherrschende Wirbelsäulenbeteiligung

Typ 4: Befall der distalen (DIP) und der proximalen (PIP) Interphalangealgelenken

Typ 5: mutilierende Polyarthritis

Laut aktuellem Wissensstand ist die häufigste Erscheinungsform die Polyarthritis gefolgt von der Oligoarthritis. [66, 70]. Bei fehlender Psoriasisanamnese kann die Inspektion typischer Prädilektionsstellen der Psoriasis (Anogenitalregion, Ohrmuschel, Kopfhaut, Bauchnabel) oder der Nägel (z.B. Tüpfelnägel, Ölflecke) richtungsweisend sein [71]. Die Psoriasis Arthritis ist im Gegensatz zu der Rheumatoiden Arthritis laut Definition eine seronegative (negativer Rheumafaktor) Arthritis [69].

Obwohl der Nachweis von citrullinierten Antikörper (ACPA-Antikörper) hochspezifisch für eine Rheumatoide Arthritis ist, konnten Candia et. al und Inanc et. al ACPA-Antikörper bei bis zu 12,5% der Psoriasis Arthritis Patienten finden [72,73].



Abbildung 2. Hände von Patienten mit Psoriasis der Nägel

Psoriasis der Nägel. An mehreren Nägeln der rechten Hand Manifestation einer Psoriasis. Dig II, III mit Tüpfelnagel. Dig II, III ,IV und V mit distaler Onycholyse und Ölflecken.

Die CASPAR-Klassifikationskriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) wurden zur Frühdiagnostik der PsA entwickelt. Die Spezifität der Kriterien liegt bei 98,7% und die Sensitivität bei 91,4%. Die Diagnose einer PsA ist erfüllt, wenn eine entzündliche muskuloskelettale Erkrankung (Gelenk, Wirbelsäule, Sehne/Sehnenansatz) vorliegt und mindestens 3 Punkte aus den folgenden Kategorien erfüllt sind [74].

Kategorien	Punkte
1. Nachweis einer Psoriasis: - Bestehende Psoriasis - Anamnestisch bekannte Psoriasis - Positive Familienanamnese für Psoriasis	 2 1 1
2. Typische Psoriatische Nagelbeteiligung mit Onychodystrophie, Tüpfelung, Onycholyse, Hyperkeratose	 1
3. Rheumafaktor negativ durch eine beliebige Methode bevorzugt jedoch durch ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) entsprechend dem Referenzbereich des Labors vor Ort	 1
4. Daktylitis - bestehende - anamnestisch bekannte Daktylitis (Diagnose durch Rheumatologen)	 1 1
5. Radiologische Zeichen einer gelenknahen Knochenneubildung im Röntgenbild der Hände oder Füße (Osteophyten-Bildung nicht eingeschlossen)	 1

Tabelle 1: CASPAR-Klassifikationskriterien

1.4 Real-life Untersuchungen

Wir haben in unserer Arbeit Real-life Daten ausgewertet, da diese sich von Studiendaten erheblich unterscheiden können. Aufgrund von spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien werden viele Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Im Alltag untersucht man eine breite Patientenpopulation mit unterschiedlichen Charakteristika. In Studien gibt es häufig eine Altersbegrenzung (z.B. < 65 Jahre). In unserer Arbeit betrug das Durchschnittsalter 53 Jahre. Die einzige Limitation unserer Arbeit bezüglich des Alters war, dass nur volljährige Patienten eingeschlossen wurden.

Ebenso untersucht man im Alltag auch multimorbide Patienten, die in den Studien oft ausgeschlossen werden aufgrund Ihrer Begleiterkrankungen bzw. Ihrer Begleitmedikation, da i.A. eine relativ gesunde Population bevorzugt wird. Im Alltag hat man zusätzlich die Möglichkeit der Anpassung des Therapieschemas, was auch eine Langzeitbetreuung erleichtert. In Studien ist eine Therapiefortführung durch Dosisanpassung bzw. Therapiekombination bei nicht ausreichendem Ansprechen i.A. nicht vorgesehen bzw. streng reglementiert, so dass ein Teil dieser Patienten im Verlauf die Studie beenden muss.

Somit können Daten aus Real-life Bedingungen von den Studien-Daten abweichen und möglicherweise zu differenzierten Ergebnisse bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit führen.

1.5 Ziel der Arbeit

Die Möglichkeit neue und innovative Therapien zur Behandlung der Psoriasis einzusetzen, eröffnet neue Chancen für die betroffenen Patienten, führt jedoch auch zu neuen Herausforderungen für die behandelnden Ärzte und Ärztinnen bezüglich der Auswahl der geeigneten Therapie. Das breite Therapiespektrum von systemischen Therapien ermöglicht eine patientenorientierte Therapie. Deswegen ist es wichtig Gesundheitsdaten aus der täglichen Praxis und nicht nur von Studien zu generieren, die uns Einblick über den tatsächlichen Versorgungsalltag geben. Einen Schwerpunkt legen wir in dieser Arbeit auf den Vergleich des Einsatzes der lange bekannten klassischen Systemtherapien mit den neueren innovativen Biologika.

Im Gegensatz zu Studiendaten, die durch Ein- und Ausschlusskriterien eine speziell ausgewählte Patientenpopulation erfassen und bestimmte Begleiterkrankungen oder Begleittherapien ausschließen, ermöglichen die Daten aus dem Versorgungsalltag einen ganz anderen Einblick über die Anwendung z.B. als Kombinationstherapie oder bei Wechsel der Behandlung sowie die Verträglichkeit bei Begleiterkrankungen.

Ziel dieser Arbeit war die Erfassung der tatsächlich eingesetzten Therapien im Versorgungsalltag einer universitären Spezialsprechstunde für Psoriasis und die Auswertung der Therapien inklusive Dauer, Wechsel und Verträglichkeit bzw. Auftreten unerwünschter Wirkungen, um anhand der gewonnenen Erkenntnisse langfristig die Therapie patientenorientiert optimieren zu können.

Neben der Therapie und der Therapiedauer wurden die Therapieabbrüche erfasst und die Gründe dafür (Wirkverlust, unerwünschte Wirkungen) sowie die häufigsten unerwünschten Wirkungen bzgl. Auftreten und Auswirkungen auf die Therapie verglichen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die ausgewertet wurden waren folgende:

- Infektionen
- Kutane unerwünschte Wirkungen
- Anstieg von Transaminasen
- Anstieg von Retentionsparametern (Kreatinin)
- Blutbildveränderungen, insbesondere Lymphozytopenie

Zusätzlich wurde untersucht inwiefern Kombinationstherapien im Vergleich zu den systemischen Monotherapien vorteilhaft sein können bzw. zu unerwünschten Wirkungen führen können.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchung von Patienten der Psoriasis Sprechstunde des Charité-Campus Mitte

2.1.1 Patientenauswahl

Die Erfassung der Daten erfolgte über einen Zeitraum von ca. einem Jahr mit Beginn im Oktober 2014. Ziel war die Untersuchung der Langzeitbehandlung (min. 1 Jahr), deswegen wurden Patienten mit einer kurzen Behandlungsdauer (Erstbehandlung ab dem Jahr 2014) ausgeschlossen. Die Patientenakten wurden sukzessiv nach jeder Sprechstunde gesammelt bis die erzielte Patientenzahl unserer Kohorte erreicht wurde. Epidemiologische Daten bezüglich des Alters, des Geschlechtes, der Komorbiditäten und des Psoriasis-Types wurden dokumentiert.

Es wurden 200 Patienten eingeschlossen, die von Januar 2009 bis Dezember 2014 in der Psoriasis-Spezialsprechstunde der Dermatologischen Klinik der Charité Campus Mitte, ambulant oder zum Teil auch stationär versorgt wurden. Insgesamt handelt es sich um Patienten, die wegen einer mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris oder einer Psoriasis an besonderen Lokalisationen eine systemische Therapie erhalten haben. Als Einschlusskriterien für unser Patientenkollektiv wurden das Alter (18 Jahren) und der Schweregrad der Psoriasis (PASI-Score>10) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und eine daraus folgende systemische Therapie definiert. Zu der Kategorie der mittelschweren bis schweren Psoriasis gehörten auch Patienten mit einer Psoriasis an besonderen Lokalisationen wie z.B. eine palmoplantare Psoriasis [21]. Eine Psoriasis Arthritis war kein Ausschlusskriterium, vorausgesetzt diese war nicht die Indikation für die systemische Therapie, d.h. die Hauptindikation für die Einleitung einer systemischen Therapie war die Psoriasis der Haut. Es bestanden keine Ausschlusskriterien bezüglich der Krankheitsdauer der Psoriasis oder der vorher durchgeführten Systemtherapien.

Die Gruppe der eingeschlossenen Patienten beinhaltete dabei auch Patienten mit einer langjährigen Vortherapie. Es gab also beispielsweise Patienten, die seit 2005 eine Systemtherapie mit MTX erhielten, welche im Jahr 2009 immer noch fortlaufend war.

Bei diesen Patienten wurde die laufende Therapie fortgeführt und diese Patienten wurden in unsere Kohorte eingeschlossen. Der Großteil der Patienten (152 Patienten) wurde seit 2009 bzw. 2010 bis Ende 2014 in unserer Sprechstunde versorgt. Ein kleinerer Patiententeil wurde entweder zu einem etwas späteren Zeitpunkt eingeschlossen oder hat einen etwas kürzeren Beobachtungszeitraum, der etwas vor Ende 2014 endete, weil einzelne Patienten zu den geplanten Terminen nicht erschienen sind.

2.1.2. Datenerhebung

Alle Patienten, die in der Ambulanz der Charité betreut werden, unterschreiben einen Behandlungsvertrag mit der Charité Universitätsmedizin Berlin, in dem sie über die Verwendung von Daten für Forschungszwecke informiert werden. Eine spezielle schriftliche Einwilligung für unsere Arbeit liegt nicht vor, da die Erhebung der Daten retrospektiv nach Aktenlage stattgefunden hat. Nach dem Ende der Sprechstunde wurden die Patientenakten gesammelt und bearbeitet. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte pseudoanonymisiert laut europäischer Datenschutzgrundverordnung. Die Daten wurden in elektronischer Form unter Verwendung von Microsoft Excel (Version 2007) Software gespeichert und verarbeitet. Der Einschluss der Patienten in der Arbeit hatte dabei keinen Einfluss auf die Folgetherapie. Für die vorliegende Arbeit wurde eine Genehmigung (Antragsnummer EA4/077/21) der Ethikkommission eingeholt. Die verwendeten Fotos wurden mit der schriftlichen Einwilligung der Patienten der Psoriasis-Sprechstunde für Fotodokumentation sowohl für die Akte als auch für wissenschaftliche Zwecke erfasst.

2.1.2.1 Beurteilung des Hautbefundes, der Nagel- und Gelenkbeteiligung

Die Patienten stellten sich regelmäßig zu den vereinbarten Visiten vor und wurden dermatologisch untersucht. Als Messinstrumente zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurde der PASI-Score und der DLQI-Score eingesetzt und erhoben.

Der PASI-Score berücksichtigt die Ausprägung der Symptome (Erythem, Infiltration und Schuppung) und das jeweilige Ausmaß der von der Psoriasis betroffenen Körperoberfläche. Bei der Beurteilung erfolgt die Einteilung des Körpers in vier Regionen: Kopf, Arme, Rumpf und Beine. Für jede dieser vier Regionen werden die Hauptkriterien (Erythem, Infiltration, Schuppung) mit einer Skala von 0-4 bewertet.

Dabei indiziert der Wert „0“ das Fehlen des entsprechenden Aspektes, der Wert „4“ hingegen zeigt eine starke Ausprägung des entsprechenden Aspektes an.

Für die Einschätzung der Ausdehnung der betroffenen Fläche wird eine Skala von 0-6 eingesetzt:

- 1: <10% der Körperregion,
- 2: 10-29% der Körperregion.
- 3: 30-49% der Körperregion,
- 4: 50-69% der Körperregion,
- 5: 70-89% der Körperregion,
- 6: \geq 90% der Körperregion.

Der PASI-Score berechnet sich aus der Summe des Schweregrades der Symptome für eine Körperregion multipliziert mit dem prozentuellen Befall dieser Körperregion multipliziert mit dem Flächenfaktor für jede Körperregion (Kopf: 0,1; Arme: 0,2; Rumpf: 0,3; Beine: 0,4). Die Summe der arealbezogenen Zahlen entspricht dem PASI (s. Tab. 2).

Lokalisation	Erythem	Infiltration	Desquamation	Fläche (0-6)	Faktor	Summe
K (Kopf)=	(Ek:(0-4)+	Ik:(0-4)+	Dk:(0-4)) x	Ak x	0,1	Summe K
A (Arme)=	(Ea:(0-4)+	Ia:(0-4)+	Da:(0-4)) x	Aa x	0,2	Summe A
R (Rumpf)=	(Er:(0-4)+	Ir:(0-4)+	Dr:(0-4)) x	Ar x	0,3	Summe R
B (Beine)=	(Eb:(0-4)+	Ib:(0-4)+	Db:(0-4)) x	Ab x	0,4	Summe B
PASI gesamt						Σ PASI gesamt

Tabelle 2: PASI Berechnung

PASI Formel: PASI gesamt= Summe (K+A+R+B)

Ek= Erythem Kopf, Ik=Infiltration Kopf, Dk= Desquamation Kopf, Ak= Ausdehnung Kopf, Ea=Erythem Arme, Ia= Infiltration Arme, Da= Desquamation Arme, Aa= Ausdehnung Arme, Er= Erythem Rumpf, Ir= Infiltration Rumpf, Dr= Desquamation Rumpf, Ar= Ausdehnung Rumpf, Eb= Erythem Beine , Ib= Infiltration Beine, Db= Desquamation, Beine, Ab= Ausdehnung Beine

Der DLQI Fragebogen enthält zehn Fragen, die den Einfluss der Hauterkrankung auf die Lebensqualität in den letzten sieben Tagen erfassen. (Siehe Tabelle 3). Die zehn Fragen decken sieben Bereiche ab (Gesamtsymptome, Beruf/Arbeit, Freizeit, soziale Beziehungen, Therapie und gesamte Alltagsaktivitäten): Die Antworten werden auf einer Skala von 0–3 (Skalenwert 3 = sehr, Skalenwert 2 = ziemlich, Skalenwert 1 = ein bisschen, Skalenwert 0 = überhaupt nicht) bewertet. Je höher der Wert, desto stärker wird die Lebensqualität des Patienten durch die Krankheit beeinträchtigt.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt, war wund, hat geschmerzt oder gebrannt?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht
5.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht
7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht
	Falls nein, wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen.	<ul style="list-style-type: none"> • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht
10.	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z.B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde?)	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr • Ziemlich • Ein bisschen • Überhaupt nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Frage betrifft mich nicht

Tabelle 3 : DLQI-Fragebogen [20]

Die bestehenden Nagelveränderungen wurden auch erfasst, d.h. das Vorhandensein von psoriatischen Nagelveränderungen der Nagelmatrix oder des Nagelbettes. Ebenso wurde der Verlauf der Nagelerkrankung dokumentiert. Diese Daten wurden jedoch für diese aktuelle Arbeit nicht ausgewertet. Das Vorhandensein einer Psoriasis Arthritis wurde dokumentiert. Die Diagnose wurde durch die klinische Untersuchung oder auch mit dem Einsatz von bildgebenden Verfahren bestätigt. Der Krankheitsverlauf der Psoriasis Arthritis unter der jeweiligen Therapie wurde bei jeder Visite dokumentiert.

2.1.2.2 Begleiterkrankungen und Medikation

Neben der Untersuchung der Haut wurden auch bekannte Begleiterkrankungen erfasst sowie die entsprechende Begleitmedikation. Besonderes Gewicht wurde auf die Erfassung des metabolischen Syndroms gelegt. Hierzu wurde u.a. der Body-Mass-Index erfasst, aber auch Blutuntersuchungen bzgl. eines Diabetes. Ein erhöhter Blutdruck bzw. eine medikamentöse Therapie des Blutdrucks wurden ebenfalls dokumentiert. Die Diagnose eines Diabetes wurde dokumentiert bei Patienten, die bereits diese Diagnose vom Hausarzt hatten bzw. eine antidiabetische Medikation erhielten und bei Patienten, die während des Beobachtungszeitraums einen Diabetes laut Definition der deutschen Diabetes Gesellschaft entwickelten [75]. Die Einstellung und die Therapie erfolgten durch den Hausarzt. Ebenso wurde die Diagnose einer bereits bekannten Hyperlipidämie vom Hausarzt übernommen.

Der BMI gibt Auskunft über das Körpergewicht eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße und berechnet sich aus dem Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m²).

Die Formel lautet:
$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}(kg)}{\text{Größe}(m^2)}$$

Für die Berechnung wurde ein im Internet frei verfügbarer Rechner eingesetzt (<http://www.bmi-rechner.net>). Laut WHO ist folgende Klassifikation gültig:

Kategorie	BMI
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Präadipositas	25-29,9
Adipositas	≥30
Adipositas per magna	≥40

Tabelle 4: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI [76]

2.1.2.3 Laborkontrollen

Die Blutentnahmen wurden bei jeder Vorstellung durchgeführt und im Institut für Laboratoriumsmedizin, klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité Universitätsmedizin Berlin gemäß der Referenzwertliste beurteilt. (Tabelle 6). Eine Blutuntersuchung erfolgte zudem im Vorfeld der Einleitung einer systemischen Therapie. Im Rahmen der Voruntersuchung wurde dabei für die Einleitung von Biologika und MTX eine Hepatitis-Serologie und ein Quantiferon Test durchgeführt, sowie eine Röntgen-Thorax Aufnahme angefertigt. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde vor der Einleitung einer systemischen Therapie ein Schwangerschaftstest anhand des Urins durchgeführt.

Die Blutkontrollen wurden leitliniengemäß im Verlauf der Therapie kontrolliert. Die zeitlichen Abstände der Blutkontrollen waren nicht einheitlich und variierten zwischen den verschiedenen Therapien. In der initialen Phase der Therapie-Einleitung fanden die Visiten wegen der Notwendigkeit von Laborkontrollen in wöchentlichen bis monatlichen Abständen statt, abhängig vom eingesetzten Präparat, und in der Erhaltungsphase in vierteljährlichen Abständen [21]. Für die Blutentnahmen wurden Monovetten mit entsprechenden Zusätzen benutzt (Tabelle 5).

Hämatologie	Klinische Chemie	Serologie
EDTA-Monovette	Lithium-Heparin Monovette	Serum-Gel-Monovette
Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, inklusive Differentialblutbild (neutro-, eosino- und basophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten)	Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium), GOT, GPT, -GGT, LDH, CK, Protein gesamt, Albumin, Bilirubin gesamt, Glucose	HBsAG, Anti-Hbc, HCV, HIV

Tabelle 5: Übersicht der angeforderten Blutuntersuchungen pro Patient

2.2 Definition der Monotherapien und Kombinationstherapien

Als Kombinationstherapie wurde eine Therapie definiert, bei der gleichzeitig zwei oder mehr systemische Medikamente zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wurden. Davon wurden Behandlungen abgegrenzt, bei denen nur überlappend beim Therapiewechsel von einer Therapie zu einer neuen Therapie für einen Zeitraum bis zu 3 Monaten zwei systemische Therapien parallel eingenommen wurden. Die Bestrahlungstherapie, die parallel zu verschiedenen systemischen Therapien kurzfristig durchgeführt wurde, wurde hier nicht als Kombinationstherapie definiert.

Als Monotherapie wurde die Einnahme von nur einem systemisch eingenommenen Medikament definiert, ohne dass es im Therapieverlauf zu einer Kombinationstherapie von diesem Medikament mit einem anderen (Biologikum oder auch konventionelle Therapie) kam.

Da ein Patient mehr als eine Therapie erhalten haben kann, wurde in unserer Arbeit bei den einzelnen Therapien ein Therapiezyklus jeweils als "ein Patient unter Therapie" definiert. Dementsprechend, ergibt sich bei Addition der Therapien eine höhere Anzahl als die eingeschlossenen Patienten (n=200).

In den epidemiologischen Daten wird allerdings der Patient als Individuum gerechnet, so dass diese Daten personenbezogen und nicht therapiebezogen sind.

2.3 Erfassung unerwünschter Wirkungen

Die Häufigkeit der ärztlichen Visiten variierte. Bei gut eingestellten Patienten erfolgten die Visiten in vierteljährlichen Abständen. Beim Einsatz einer neuen systemischen Therapie oder auch beim Auftreten von unerwünschten Wirkungen wurden die Visiten häufiger durchgeführt. Jeder Patient wurde nach seinem Allgemeinzustand und den verschiedenen aufgetretenen unerwünschten Wirkungen mit Angabe des genauen Anfangsdatums gefragt.

Als unerwünschtes Ereignis wurde jedes unter Therapie auftretende neue Symptom oder eine Verschlechterung eines bestehenden Symptoms erfasst, unabhängig davon ob es einen gesicherten Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Therapie gab.

Ausgehend von den bekannten und zu erwartenden unerwünschten Wirkungen unter den entsprechenden Therapien wurde ein besonderer Schwerpunkt dieser Arbeit auf die folgenden häufigen unerwünschten Wirkungen gelegt und diese gesondert ausgewertet:

- Infektionen
- Kutane unerwünschte Wirkungen
- Anstieg von Transaminasen
- Anstieg von Retentionsparametern (Kreatinin)
- Blutbildveränderungen, insbesondere Lymphozytopenie

2.3.1 Klinische unerwünschte Wirkungen

Bei der Feststellung von Infektionen war die symptombezogene Anamnese wichtig. Sie wurde durch die körperliche Untersuchung oder mit apparativen Untersuchungen ergänzt. Zusätzlich wurden die Patienten nach der Medikamenteneinnahme gefragt. Röntgen-Thorax Untersuchungen sowie Untersuchungen von Urinproben, bakteriologische Abstriche oder auch Abstriche für Pilzkulturen waren häufig eingesetzte Methoden zum Nachweis von Infektionen. Für jeden Patienten wurden die laufende systemische Therapie und die Verträglichkeit der Therapie dokumentiert.

Bei der Inspektion der Haut im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde nach unerwünschten Wirkungen an der Haut gesucht. Die arzneimittelinduzierten kutanen unerwünschten Wirkungen waren entweder direkt nach der Einnahme oder Applikation des Medikamentes sichtbar oder auch verspätet sichtbar. Unspezifische Beschwerden

wie Juckreiz wurden auch als kutane unerwünschte Wirkungen betrachtet. Bei fehlender kutaner Beteiligung zum Zeitpunkt der Visite, wurde dem Arzt die Hautreaktion mit Angabe des genauen Datums des Auftretens beschrieben.

2.3.2 Beurteilung der Laborparameter

In unserer Arbeit verwendeten wir folgende definierte unerwünschte Wirkungen:

Als Lymphopenie wurde eine absolute Lymphozytenzahl unter 700/ μ l dokumentiert. Ein Anstieg der Leberwerte (GOT, GPT, gGT) wurde bei einem Anstieg über das Dreifache der Referenzwerte dokumentiert unabhängig davon, ob bekannte Vorerkrankungen wie z.B. eine alkoholische oder nicht alkoholische Steatohepatitis vorlagen oder nicht. Ein signifikanter Anstieg der Nierenwerte wurde definiert als Anstieg der Kreatinin-Werte $\geq 1,3$ mg/dl oder bei vorbestehender Nephropathie mit Kreatinin-Werten $\geq 1,5$ mg/dl.

Ein weiterer Laborwert, der überprüft wurde, waren die Blutlipide. Ein Anstieg der Lipide wurde als Anstieg des Gesamtcholesterins über 200 mg/dl oder der Triglyzeride über 200 mg/dl definiert. In Einzelfällen, in denen keine Lipidwerte vorhanden waren, wurden diese als nicht pathologisch gewertet.

Die Referenzwerte des Instituts für Laboratoriumsmedizin, klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité Universitätsmedizin Berlin und die Referenzwerte unserer Arbeit sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Kategorie	Laborparameter	Referenzwerte des Labors	definierte Werte für UEW unserer Arbeit
Blutbild	Absolute Lymphozytenzahl	<1.100/ µl	< 700/µl
Klinische Chemie	GOT	< 50 U/l	>150U/l
	GPT	< 41 U/l	>123U/l
	gGT	< 61 U/l	>183U/l
	Cr	< 1,2 mg/dl	>1,3 mg/dl
	Gesamt Cholesterin	<200 mg/dl	<200 mg/dl
	Triglyzeride	<200 mg/dl	<200 mg/dl

Tabelle 6: Referenzwerte der wichtigsten untersuchten Laborparameter für erwachsene Patienten. UEW: unerwünschte Wirkungen

2.3.3 Andere unerwünschte Wirkungen

Weitere unerwünschte Wirkungen, die aufgetreten sind, aber nicht zu den obengenannten sechs ausgewählten bekannten und erwarteten unerwünschten Wirkungen gehören, wurden zusätzlich unter der Kategorie "andere" dokumentiert. Diese waren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, des Nervensystems, der Skelettmuskulatur, psychiatrische Erkrankungen, Augenerkrankungen, bösartige Erkrankungen, Gefäßerkrankungen und Autoimmunerkrankungen. Diese unerwünschten Wirkungen wurden in dieser Arbeit nicht im Detail ausgewertet, wurden aber berücksichtigt als Gründe eines Therapieabbruchs.

2.4 Wirkverlust

Als therapeutisches Ziel für die Behandlung der Psoriasis gilt eine Verbesserung des PASI-Wertes um 75%. Dieses therapeutische Ziel sollte am Ende der Induktionsphase erreicht werden, also spätestens 16 Wochen nach dem Beginn der Therapie [21]. Ist dies nicht erfolgt, so spricht man von einem primären Nichtansprechen. Ein Wirkungsverlust der sich zu einem späteren Zeitpunkt nach der Induktionsphase, in der sogenannten Erhaltungsphase zeigt, wird als sekundärer Wirkungsverlust definiert. Der Bedarf einer Therapiemodifizierung bestand bei Patienten, die leitliniengemäß entweder

eine PASI-Verbesserung < 50% hatten oder eine PASI Verbesserung um 50% bis 70% hatten, die jedoch immer noch eine niedrige Lebensqualität mit DLQI > 5 hatten [21]. In Einzelfällen wurde je nach den individuellen Bedürfnissen (z.B. Hinauszögern einer Therapieumstellung, starker Patientenwunsch nach mehrmaligen Therapieumstellungen) von diesem Algorithmus vorübergehend abgewichen. In dieser Arbeit wurde das Auftreten eines unzureichenden Ansprechens auf eine systemische Therapie, das zum Absetzen der Therapie oder Einleitung einer Kombinationstherapie geführt hat, dokumentiert und für die einzelnen Therapien ausgewertet.

2.5 Therapieadhärenz

Neben den unerwünschten Wirkungen und einem nicht ausreichenden Ansprechen bzw. einem Wirkverlust wurde in dieser Arbeit auch die Therapieadhärenz untersucht. Die Therapieadhärenz zeigt die Therapiekontinuität an, also wie lange die Therapie durchgeführt wurde. Hierzu wurde die Therapiedauer vom Beginn der Therapie bis zum dauerhaften Absetzen der Therapie berechnet. Bei Patienten die sich erstmalig im Laufe (ab dem Januar 2009) unseres Beobachtungszeitraums vorstellten und eine Therapie erhielten, wurde das entsprechende Datum erfasst. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Beginns der Datenerfassung (Januar 2009) bereits eine laufende Therapie erhielten wurde das Anfangsdatum der entsprechenden Therapie, auch wenn es vor dem Beginn unseres Beobachtungszeitraumes lag, dokumentiert.

Verschiedene Parameter können die Therapiekontinuität beeinflussen, wie z.B. das Auftreten von unerwünschten Wirkungen, die Patientenbetreuung vom Arzt und die Patienten-Compliance [77]. Eine hohe Patientenzufriedenheit mit der Therapie führt zu einer längeren Therapiedauer [78]. Daten vom Biocapture-Register zeigten, dass Biologika-naive Patienten eine höhere insgesamt Zufriedenheit mit der Therapie haben als Biologika-nicht naive Patienten [79]. Das Arzt-Patientenverhältnis und die Compliance der Patienten waren durch die retrospektive Analyse der Patientenakten unzureichend erfassbar. In unserer Arbeit wurden als Gründe für den Abbruch der Therapie der Wirkverlust und die unerwünschten Ereignisse dokumentiert. In vereinzelten Fällen wurde die Therapie bei sehr hoher Patientenzufriedenheit trotz eines unzureichenden Ansprechens fortgeführt.

2.6 Datenbearbeitung und statistische Analyse

Die Daten wurden mit Hilfe einer Microsoft Access 2010 Datenbank elektronisch erfasst. Die für unsere Fragestellungen relevanten Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Version 2007) exportiert und anschließend ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv mit Erfassung von Mittelwert und Standardabweichung. Zur graphischen Darstellung wurden Excel-Balkendiagramme und Excel-Kreisdiagramme verwendet.

2.6.1 Erstellung von Tabellen im Microsoft Office 2007

Als Haupttabelle wurde eine Übersichtstabelle in Excel mit Informationen zum zeitlichen Therapieverlauf für jeden Patienten erstellt. Für jeden Patienten wurden die systemischen Therapien zu verschiedenen Visiten des Beobachtungszeitraumes mit den ggf. aufgetretenen unerwünschten Wirkungen oder Wirkverlusten erfasst. Aus dieser Tabelle konnten die Daten zu den weiteren Fragestellungen unserer Arbeit extrahiert werden.

Separat wurden epidemiologische Daten des Patientenkollektives wie z.B. das Alter, das Geschlecht, Komorbiditäten und der Psoriasis-Typ der Patienten erfasst. Ebenso wurden die Therapiekombinationen registriert. Zusätzlich wurden in einer weiteren Tabelle die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen und der Therapieverluste unter den Therapien erfasst, ebenso die Gründe die dazu führten.

2.6.2 Statistische Analyse

Quantitative Merkmale wurden deskriptiv untersucht. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus zur Verbundenheit der Parameter wurde der Chi-Quadrat-Vierfeldertest auf Unabhängigkeit verwendet. Mit dem Chi-Quadrat-Test kann überprüft werden, ob sich die Häufigkeitsverteilungen eines Merkmals in zwei Populationen unterscheiden. Es wurde die Nullhypothese getestet, dass die jeweiligen Parameter unabhängig voneinander seien. Als Signifikanzniveau wurde $p=0,05$ gewählt. Im Fall $p < 0.05$ wird die Nullhypothese abgelehnt und man spricht von einem signifikanten Unterschied. Im Falle $p \geq 0.05$ liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Ein weiterer Signifikanztest auf Unabhängigkeit in Kontingenztafeln ist der Exakte Easy Fisher Test. Dieser Test wurde alternativ zum Chi Quadrat Test bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen (Häufigkeit <5) eingesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Erhebung

3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Die Studienpopulation umfasste 200 (n=200) Patienten im Alter von 23 bis 88 Jahren. Darunter waren 118 (59%) männliche und 82 (41 %) weibliche Patienten mit einer Ratio von männlichen zu weiblichen Patienten von 1,43:1. Das Durchschnittsalter betrug bei den Patienten $53,63 \pm 12,97$ Jahre. Alle Patienten hatten eine mittelschwere bis schwere Psoriasis, welche mit leitliniengerechten Scores beurteilt wurde oder eine Psoriasis besonderer Lokalisation (palmoplantare Psoriasis) und mit einer systemischen Therapie behandelt wurden. Das Patientenkollektiv war ethnisch monomorph zusammengesetzt. 99% (n=198) der Patienten waren kaukasischer Herkunft und 1% der Patienten (n=2) war asiatischer Herkunft.

3.1.2 Formen der Psoriasis

Die Psoriasis vulgaris war die häufigste klinische Erscheinungsform der Psoriasis in unserem Kollektiv (n=193/200, 96,5%). Davon zeigte ein Patient eine rein palmoplantare Ausprägung der Psoriasis vulgaris. Eine zusätzliche Gelenkbeteiligung fand sich bei 77 der Patienten (n=77/200, 38,5%). 7 Patienten (3,5%) zeigten eine Psoriasis pustulosa palmoplantaris ohne zusätzliche Gelenkbeteiligung.

3.1.3 Begleiterkrankungen der Patienten

Zunächst untersuchten wir die Erkrankungen des metabolischen Formenkreises. Zur Beurteilung einer Adipositas erfassten und berechneten wir den BMI der Patienten. Der mittlere BMI der Patienten lag bei $28,79 \pm 5,84$. 77 Patienten (38,5%) waren übergewichtig (BMI ≥ 25) und 69 Patienten (34,5%) wiesen bereits eine Adipositas (BMI ≥ 30) auf, davon 2 Patienten (1%) mit einer Adipositas permagna (BMI > 40). Bezüglich der weiteren Merkmale des Metabolischen Syndroms war folgendes festzustellen: 69 Patienten (34,5%) hatten als Vorerkrankung eine Hypertonie, 36 Patienten (18%) hatten einen manifesten Diabetes Mellitus und 18 Patienten (9%) eine Dyslipidämie. 9

Patienten (4,5%) unseres Kollektivs hatten eine extern gesicherte Diagnose einer Depression.

Ein Teil der Patienten hatte noch weitere Begleiterkrankungen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes. Einige dieser Erkrankungen sind häufiger vorgekommen wie z.B. Hypothyreose und/oder Hashimoto Thyreoiditis (n=8), psychische Erkrankungen außer Depression (n=4) und kardiale Erkrankungen (n=15).

3.2 Monotherapien

Bei der Auswertung der unterschiedlichen verwendeten Therapien wurde als erstes die Anzahl der Patienten, die eine entsprechende Monotherapie erhielten, bestimmt. Wenn ein Patient im Verlauf unterschiedliche Monotherapien erhalten hatte, so wurde jede dieser Monotherapien mit aufgeführt (n=266).

In unserem Patientenkollektiv war die häufigste verwendete Monotherapie Methotrexat (MTX, n=55, 20,6%), gefolgt von Etanercept (n=49, 18,4%). Die Anzahl der Patienten, die Adalimumab (n=40, 15%) bzw. Ustekinumab (n=43, 16,1%) erhalten haben, war ungefähr vergleichbar. Eine Monotherapie mit Fumarsäureestern haben n=31 (11,6%) Patienten erhalten. Ein kleinerer Anteil an Patienten erhielt eine Monotherapie mit Ciclosporin A (7,1%) und Retinoiden (n=8, 3%). (Tabelle 7).

Monotherapie	MTX	ETC	UST	ADA	FME	CsA	IFX	RET	GOL
Patientenanzahl	55	49	43	40	31	19	16	8	5
(%)	(20,6%)	(18,4%)	(16,1%)	(15%)	(11,6%)	(7,1%)	(6%)	(3%)	(1,8%)

Tabelle 7: Häufigkeiten der Monotherapien

Es sind absolute Zahlen und in Klammern prozentuale Anteile angegeben.

3.3 Die eingesetzten Therapiekombinationen

Neben den Monotherapien wurden die Kombinationstherapien ausgewertet. In Tabelle 8 sind die unterschiedlichen Kombinationstherapien von Biologika mit klassischen Systemtherapien aufgeführt. Die mit großem Abstand am häufigsten (n=72/98) eingesetzte Kombinationstherapie mit Biologika war Methotrexat. Am zweithäufigsten erfolgte eine Kombinationstherapie mit Leflunomid und am dritthäufigsten eine Kombinationstherapie mit Retinoiden. Die Kombination mit Leflunomid wurde nur bei Patienten mit Gelenkbeteiligung eingesetzt.

Bei 6 Patienten (3 Patienten mit Psoriasis vulgaris, 2 Patienten mit Psoriasis vulgaris et arthritis und 1 Patient mit Psoriasis palmoplantaris pustulosa) wurde eine Kombination aus Biologikum mit Retinoiden insgesamt n=7 Mal eingesetzt.

In speziellen Fällen kamen auch seltene Kombinationen zum Einsatz, z.B. Kombination von Fumarsäureestern mit TNF- α -Inhibitoren. Bei einem Patienten mit Psoriasis vulgaris et arthritis wurde nach jahrelanger Einnahme von Fumarsäureestern aufgrund des unzureichenden Ansprechens auf die Psoriasis Arthritis (PsA) zusätzlich Etanercept eingeleitet. Bei gutem therapeutischem Ansprechen auf die Psoriasis vulgaris wurde die FME Einnahme fortgeführt und Etanercept niedrig dosiert eingeleitet.

Ein Patient der sowohl an einer Psoriasis vulgaris als auch an einer atopischen Dermatitis erkrankt war, erhielt über ca. 1 Jahr eine Kombination von Ustekinumab und Ciclosporin A. Zunächst war eine Therapie mit Ciclosporin A erfolgt, die aufgrund des Auftretens von unerwünschten Wirkungen umgestellt werden sollte. Die überlappende Gabe von Ustekinumab mit einer reduzierten Dosis von Ciclosporin A wurde aufgrund der begleitenden atopischen Dermatitis länger als geplant durchgeführt, da sich die Wirksamkeit von Ustekinumab zunächst v.a. auf die Psoriasis zeigte und nicht bzgl. der atopischen Dermatitis. Interessanterweise war der Patient im Anschluss unter Monotherapien mit Ustekinumab und lokaler Therapie bei Bedarf bzgl. beider chronischer Hauterkrankungen für längere Zeit gut eingestellt.

Ein weiteres Beispiel einer seltenen Kombinationstherapie war die Kombination von Etanercept mit Cyclosporin A, die bei einem Patienten mit Psoriasis vulgaris für 7 Monate durchgeführt wurde. Bei unzureichendem Ansprechen von CsA in der Induktionsphase wurde zusätzlich Etanercept eingeleitet.

Kombination	mit MTX	mit RET	mit FME	mit CsA	mit LFN
ADA	25	3	-	-	4
ETC	21	3	1	1	1
IFX	17	1	1	-	2
UST	8	-	-	1	2
GOL	1	-	-	-	1

Tabelle 8 : Anzahl der Therapiekombinationen

Seltene Kombinationen sind nicht aufgelistet. ADA: Adalimumab, ETC: Etanercept, IFX: Infliximab, UST: Ustekinumab, GOL: Golimumab; MTX: Methotrexat, RET: Retinoide, FME: Fumarsäureester, CsA: Cyclosporin A, LFN: Leflunomid.

Es wurden auch Kombinationstherapien zwischen klassischen Systemtherapeutika eingesetzt wie z.B. die Kombination aus MTX mit Leflunomid. Diese Kombination hatte ein Patient mit Psoriasis vulgaris et. Arthritis über 33 Monate bis ein Wirkverlust aufgetreten ist. Ebenso erhielt ein weiterer Patient mit Psoriasis vulgaris et. Arthritis diese Kombination nach dem Wirkverlust einer Therapie mit MTX.

Eine Kombination aus MTX mit Acitretin wurde kurzzeitig durchgeführt. Ein Patient mit Psoriasis vulgaris erhielt diese Kombination über einen Zeitraum von 4 Monaten.

3.4. Therapiedauer

Von besonderem Interesse zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit sowie Praktikabilität einer Therapie unter „real-life“ Bedingungen sind unter anderem die Therapie-„Survivalraten“ der unterschiedlichen Substanzen, d.h. die Dauer der einzelnen Therapien von der Einleitung bis zum Abbruch [79].

Die Dauer der Anwendung der einzelnen Therapien variiert beträchtlich. In Abb. 4 sind die mittleren Therapiedauern (Survival) der Mono- und Kombinationstherapien graphisch dargestellt. In unserem Kollektiv wies eine Monotherapie mit Ustekinumab mit einer mittleren Dauer von 41,3 Monaten das längste Therapiesurvival auf, gefolgt von Etanercept (39,4 Monaten) dann MTX (35,6 Monate) und Infliximab (35,4 Monate). Die kürzesten Therapiedauern waren unter Golimumab (14,1 Monaten) gefolgt von CsA (12,7 Monaten) zu sehen.

Hier ist zu beachten, dass CsA bei der Psoriasis aufgrund der potentiellen unerwünschten Wirkungen nur für eine Therapie bis max. 2 Jahre empfohlen wird und bei Golimumab ist die Anzahl der Patienten sehr gering (n=5) [21].

Was die Kombinationstherapien der Biologika mit MTX betrifft, so zeigte die Kombination von Etanercept mit MTX (36 Monate) und Infliximab mit MTX (36,2 Monate) eine ähnlich lange mittlere Therapie-Dauer. Im Vergleich zu den Monotherapien konnte mit dem Einsatz von MTX ein diskret verlängertes Survival nur bei der Kombination von Infliximab mit MTX (36,2 Monate) festgestellt werden.

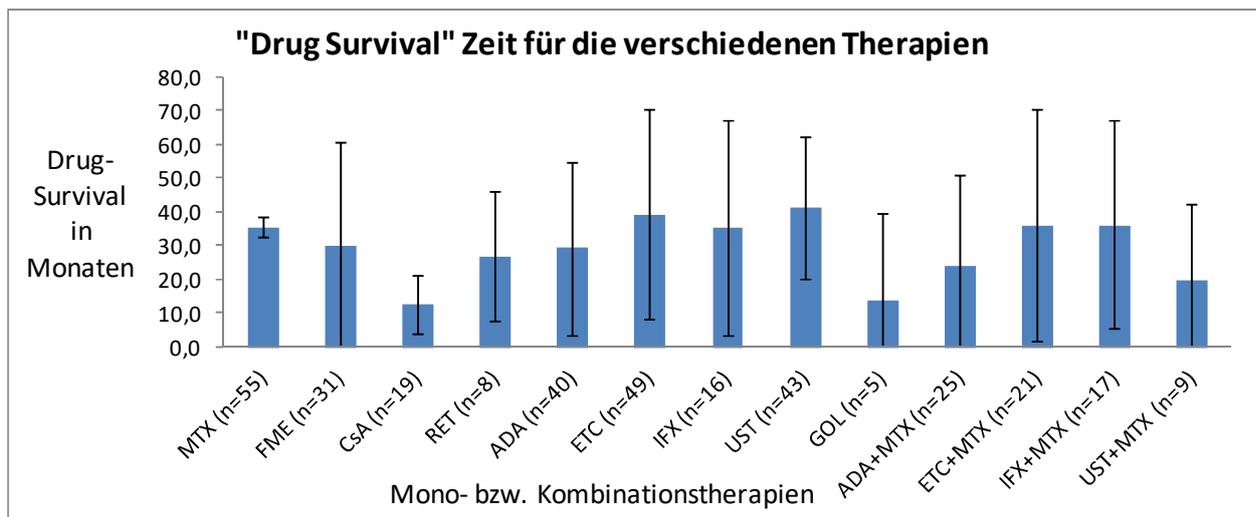


Abbildung 3: "Drug Survival"-Zeit für die verschiedenen Therapien. Die Drug Survival-Zeit bezieht sich auf den Mittelwert und ist in Monaten berechnet. In Klammern ist die Anzahl der Patientenzyklen für jede Mono- oder Kombinationstherapie angegeben.

3.5 Unerwünschte Ereignisse, nicht ausreichendes Ansprechen,

Wirkverluste

Ein weiterer Schwerpunkt der Untersuchungen bestand in der Erfassung und Auswertungen von unerwünschten Wirkungen unter Therapie sowie das Auftreten von Wirkverlusten.

Bei 200 Patienten waren in einem Zeitraum von 6 Jahren sind 286 Ereignisse unter Monotherapien und 70 Ereignisse unter Kombinationstherapien aufgetreten. Diese haben wir ausgewertet. Ereignisse unter seltenen Kombinationen wurden nicht ausgewertet.

Betrachtet man die Untergruppe der Patienten mit Monotherapien genauer, so zeigt sich, dass ein Teil der Patienten (n= 73/266 Therapiezyklen) keine unerwünschten Wirkungen bzw. Wirkverluste entwickelten. Mindestens eine unerwünschte Wirkung oder Wirkverlust zeigte sich bei n=193/266 Therapiezyklen.

Bei einigen Patienten wurde mehr als ein Therapieverlust dokumentiert. Bei diesen Patienten hat man z.B. die Therapie nach einer Infekt-bedingten Exazerbation der Haut zunächst fortzuführen können, im Verlauf zeigte sich jedoch ein erneuter Wirkverlust. Es gab auch Patienten bei denen nach einem Wirkverlust einer Monotherapie, diese

zunächst umgestellt worden ist. Bei späterer Re-Induktion kam es im Verlauf erneut zum Wirkverlust.

Um zu sehen wie viele Patienten unter den entsprechenden Therapien unserer Population von den Ereignissen betroffen waren, haben wir eine weitere Unterauswertung durchgeführt. Diese Daten bezogen auf die Patientenzahl mit unerwünschter Wirkung oder Therapieverlust unter jeder einzelnen Monotherapie sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Bei der Auswertung dieser Daten fiel auf, dass die Therapie mit FME am häufigsten (bei 93,5%) zu unerwünschten Wirkungen oder Therapieverlust führte.

Unter der Therapie mit MTX hatten 87,2% der Patienten unerwünschte Wirkungen oder Therapieverlust, gefolgt von Etanercept (75,5%), Infliximab (75%) und Adalimumab (62,5%). Unter Ustekinumab konnte bei 44,1% der Patienten unerwünschte Wirkungen oder Therapieverluste beobachtet werden, unter Retinoiden bei 50% und unter Golimumab bei 60%.

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten unter CsA (n=19), Infliximab (n=16), Retinoiden (n=8) und Golimumab (n=5) sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht beurteilt werden.

Monotherapie	Patientenanzahl Insgesamt	Patientenanzahl/Prozentsatz bezogen auf Anzahl der Patienten, die eine UEW oder einen Wirkverlust entwickelten		
		UEW und/oder Wirkverlust	UEW	Wirkverlust
MTX	55	48 (87,2%)	28 (50,9%)	25 (45,4%)
ETC	49	37 (75,5%)	19 (38,7 %)	22 (44,8%)
ADA	40	25 (62,5%)	13 (32,5%)	14 (35%)
UST	43	19 (44,1%)	18 (41,8%)	4 (9,3%)
FME	31	29 (93,5%)	21 (67,7 %)	13 (41,9%)
CsA	19	16 (84,2%)	10 (52,6%)	9 (47,3%)
IFX	16	12 (75%)	8 (50%)	5 (31,2%)
RET	8	4 (50%)	3 (37,5%)	2 (20%)
GOL	5	3 (60%)	1 (20%)	2 (40%)

Tabelle 9: Übersicht der Patienten unter den entsprechenden Monotherapien mit unerwünschten Wirkungen oder Wirkverlust.

Es sind absolute Zahlen und in Klammer prozentuale Anteile angegeben. UEW: unerwünschte Wirkung

3.6 Unerwünschte Wirkungen pro Patientenjahr

Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten bezogen auf die Therapiedauer wurde zusätzlich die Häufigkeit der häufigsten unerwünschten Wirkungen bezogen auf die Patientenjahre berechnet. Die Daten sind in der untenstehenden Tabelle (Tabelle 10) abgebildet.

Es konnten keine Unterschiede bei der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen unter der Therapie zwischen MTX, Etanercept, Adalimumab oder Ustekinumab festgestellt werden (0,2 unerwünschte Wirkungen/Patientenjahr). Unter der Therapie mit FME sind unerwünschte Wirkungen häufiger aufgetreten (0,4 UEW/PJ). Unter CsA zeigte sich eine höhere Häufigkeit (0,8 UEW/PJ) von unerwünschten Wirkungen.

Bei den Kombinationstherapien fand sich eine erhöhte Häufigkeit unter der Kombination Adalimumab mit MTX.

Therapie	Patientenanzahl	Anzahl UEW	Survival-Zeit (J)	UEW/ PJ
MTX	55	38	3	0,2
ETC	49	31	3,3	0,2
ADA	40	19	2,4	0,2
UST	43	34	3,4	0,2
FME	31	32	2,5	0,4
CsA	19	17	1,1	0,8
IFX	16	12	3,0	0,3
RET	8	3	2,2	0,2
GOL	5	1	1,2	0,2
ADA+MTX	25	26	2,0	0,4
ETC+MTX	21	20	3,0	0,2
IFX+MTX	17	11	3,0	0,2
UST+MTX	8	3	1,7	0,2

Tabelle 10: häufigste unerwünschte Wirkungen pro Patientenjahr

Es sind absolute Zahlen für die Patientenanzahl und die Anzahl der unerwünschten Wirkungen angegeben. Die Survival-Zeit ist in Jahren angegeben und bezieht sich auf den Mittelwert der "Drug Survival". UEW: unerwünschte Wirkungen, PJ: Patientenjahre

3.7 Anzahl der Therapiewechsel

Neben der Therapiekontinuität wurden auch die Häufigkeit und die Gründe für einen Therapiewechsel näher untersucht.

Bei den meisten Patienten (n=141, 70,5%) wurde im Beobachtungszeitraum (mittlere Beobachtungszeit: 60,3 Monate) mindestens ein Therapiewechsel durchgeführt, aber immerhin konnte bei ca. einem Drittel der Patienten (n=59, 29,5%) eine Langzeittherapie mit nur einem Medikament über 6 Jahre durchgeführt werden.

Während des Beobachtungszeitraumes kam es bei 77 Patienten (n=77, 38,5%) zu einem Therapiewechsel, bei 41 Patienten wurden 2 Therapiewechsel durchgeführt (n=41, 20,5%), und bei 11 Patienten (n=11, 5,5%) waren 3 Therapiewechsel notwendig.

Bei einzelnen Patienten waren sogar weitere Therapieänderungen notwendig. Bei 5 Patienten (n=5, 2,5%) wurde die Therapie 4 Mal gewechselt, bei 4 Patienten (n=4, 2%) 5 Mal und bei 2 Patienten (n=2, 1%) 6 Mal. Bei einem Patienten (n=1, 0,5%) musste die Therapie insgesamt 7 Mal gewechselt werden.

3.7.1 Therapieabbrüche und Gründe für Therapiewechsel

Was die konventionellen Therapien betrifft, konnten nahezu identische Werte des Anteils an Therapieabbrüchen unter der Therapie mit Fumarsäureestern (83,8 %) im Vergleich zu der Therapie unter MTX (78,1%) gefunden werden. Auch eine hohe Abbruchrate (84,2%) konnte unter der Therapie mit CsA festgestellt werden.

Wenn man die Biologika miteinander vergleicht, dann findet man am häufigsten einen Therapieabbruch bei Etanercept (57,1%), gefolgt von Infliximab (50%), Adalimumab (45%), Golimumab (40%) und Ustekinumab (11,6%).

Die Abbruchraten unter Infliximab, Retinoiden und Golimumab müssen mit Vorsicht betrachtet werden aufgrund der geringen Anzahl der Patienten. In folgender Übersicht (Tabelle 11) sind die Gründe, die unter der jeweiligen Monotherapie zum Therapieabbruch/Therapiewechsel geführt haben, abgebildet.

Ein Therapieabbruch konnte häufiger unter den konventionellen Therapien (87/113, 76,9%) als unter den Biologikatherapien (62/153, 40,5%) beobachtet werden. Durch den Einsatz des Chi-Quadrat-Tests konnte festgestellt werden, dass der Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Wirkungen (35,3%) unter den konventionellen Therapien signifikant häufiger aufgetreten ist als unter der Therapie mit Biologika (12,4%) ($p < 0,05$). Ebenso konnte gezeigt werden, dass der Therapieabbruch aufgrund von Wirkverlust unter den konventionellen Therapien (41,6%) häufiger aufgetreten ist als unter der Therapie mit Biologika (28,1%). ($p < 0,05$).

Monotherapie	Patienten- anzahl	Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch		
		Insgesamt	aufgrund von UEW	aufgrund von Wirkverlust
MTX	55	43 (78,1%)	20 (36,3%)	23 (41,8%)
ETC	49	28 (57,1%)	7 (14,2 %)	21 (42,8%)
ADA	40	18 (45%)	5 (12,5 %)	13 (32,5%)
UST	43	5 (11,6%)	2 (4,7%)	3 (6,9%)
FME	31	26 (83,8%)	13 (41,9%)	13 (41,9%)
CsA	19	16 (84,2%)	7 (36,8%)	9 (47,3%)
IFX	16	8 (50%)	4 (25%)	4 (25%)
RET	8	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)
GOL	5	3 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Konvent. Gesamt	113	87 (76,9%)	40 (35,3%)	47 (41,6%)
Biologika Gesamt	153	62 (40,5%)	19 (12,4%)	43 (28,1%)

Tabelle 11: Häufigkeit der Gründe der Therapieabbrüche unter Monotherapien
 UEW: unerwünschte Wirkung. Es sind absolute Zahlen und in Klammern prozentuale Anteile angegeben

3.8 Wirkverlust

3.8.1 Therapieverlauf bei nicht ausreichendem Ansprechen (primäres Nichtansprechen/ sekundärer Wirkverlust)

Die Konsequenzen nach Auftreten von unerwünschten Wirkungen und Wirkverlusten waren variabel. Nicht jede unerwünschte Wirkung führte zum Abbruch der Therapie. Bei leichten oder mittelgradigen unerwünschten Wirkungen konnte die Therapie häufig fortgeführt werden. Bei schweren unerwünschten Wirkungen war die Konsequenz der Therapieabbruch/Therapiewechsel. Bei nicht ausreichendem Ansprechen wurde die Therapie entweder gewechselt oder eine Kombinationstherapie eingeleitet.

In Tabelle 12 ist aufgelistet, wie häufig ein nicht ausreichendes Ansprechen unter einer Monotherapie zum Therapiewechsel oder einer Therapiekombination geführt hat oder ob in Einzelfällen die Therapie fortgeführt wurde (z.B. weil andere Therapieoptionen bereits ausgeschöpft waren, Kombinationen aufgrund von Begleiterkrankungen nicht

möglich waren oder der Patient eine Fortsetzung der Therapie gewünscht hat). Es gab nur einen Patienten in unserem Kollektiv mit primärem Nichtansprechen unter einer Therapie mit Adalimumab, bei dem die Therapie zunächst auf Patientenwunsch fortgeführt wurde. Allerdings wurde die Therapie im Verlauf dann aufgrund einer unerwünschten Wirkung abgebrochen. Zusätzlich gab es einen Patienten mit Wirkverlust unter der Kombinationstherapie Ustekinumab mit MTX, welcher kurz vor dem Ende unseres Beobachtungszeitraumes aufgetreten ist. In diesem Fall wurde die Therapie nach dieser letzten Visite vor der möglichen Umstellung für einen kurzen Zeitraum bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fortgeführt.

Bei der Auswertung wurde das primäre Nichtansprechen bzw. ein Wirkverlust auf einen Therapiezyklus bezogen, d.h. ein einzelner Patient kann auch mehrere Wirkverluste aufweisen. In Tabelle 13 dagegen wurden die Wirkverluste bzw. das primäre Nichtansprechen auf die einzelnen Patienten bezogen.

Bei den insgesamt 121 aufgetretenen Fällen eines Wirkverlustes wurde bei der Mehrzahl der Patienten die Therapie gewechselt (n=110, 91%), bei 1,6% (n=2) konnte die Behandlung als systemische Kombinationstherapie fortgeführt werden und bei weiteren 7,4% (n=9) stabilisierte sich der Befund (z.B. über Dosisanpassung, lokale Therapien) soweit, dass die systemische Behandlung fortgeführt werden konnte.

Betrachtet man die einzelnen Therapieoptionen, so wurde bei MTX und bei Adalimumab eine Kombinationstherapie eingeleitet. Eine Kombination aus ADA und MTX ermöglichte einer Patientin die Therapiefortführung nach einem sekundärem Wirkverlust unter ADA.

Interessant ist die Analyse der einzelnen Therapieoptionen bezüglich eines primären Nichtansprechens (Wirkversagens) und eines sekundären Wirkverlustes. In den meisten Fällen handelte es sich um einen sekundären Wirkungsverlust. Die Auswertung erfolgte hierbei zum einen bezogen auf die Therapiezyklen, zum anderen auf die Patientenanzahl. In einzelnen speziellen Fällen kann ein Patient mehrere Wirkverluste (bezogen auf Therapiezyklen) aufweisen. So gab es zum Beispiel einen Patienten unter FME-Monotherapie, der einen infekt-assoziierten Schub zeigte, welcher durch lokale Therapieanpassung zunächst gut abgefangen werden konnte. Somit hatten wir zwei Mal einen Wirkverlust dokumentiert. Ähnlich war der Fall bei zwei

weiteren Patienten (ADA- und RET-Monotherapie) bei denen nach Auftreten des Wirkverlustes die Therapie zunächst umgestellt wurde. Bei fehlenden Alternativen bzw. Kontraindikationen (z.B. Tumoranamnese) wurde die Therapie trotzdem nochmal eingeleitet, führte jedoch bei der erneuten Gabe wieder zum Wirkverlust.

Auffallend ist in diesem Zusammenhang der große Unterschied des primären Nichtansprechens unter der ADA-Monotherapie vs. der ADA-Kombinationstherapie. Bei der ADA Monotherapie ist in 40% der Patienten ein primäres Nichtansprechen aufgetreten, wohingegen dieser Prozentsatz bei einer ADA-MTX-Kombination nur bei 14,3% lag (Tabelle 12). Bezieht man diese Daten auf die Anzahl der Patienten (Tabelle 13) so kommt man auf vergleichbare Prozentsätze (42,8% vs. 14,3%). Ebenso konnte eine höhere Anzahl von Wirkverlusten unter einer ADA-Monotherapie (15/ n=40) im Vergleich zu einer ADA-Kombinationstherapie mit MTX (7/ n=25) festgestellt werden (Tabelle 12).

Ein Nichtansprechen bzw. Wirkverlust unter einer Monotherapie mit ETC kam häufiger vor (22/n=49) im Vergleich zur Kombinationstherapie ETC mit MTX (5/n=21). Dieser Unterschied ergibt sich auch aus der Tabelle 13, wenn man die Daten auf die Anzahl der Patienten bezieht. Sowohl bei einer Monotherapie mit ETC als auch bei einer Kombinationstherapie von ETC mit MTX sind sekundäre Wirkverluste mit ca. 80% deutlich häufiger aufgetreten(s. Tab. 12).

Therapie	Patientenanzahl	Nicht ausreichende Wirksamkeit (pro Therapiezyklus)	Primäres Nicht Ansprechen	Sekundärer Wirkverlust	Wechsel	Kombination	Fortführung
MTX	55	25	5 (20%)	20 (80%)	22	1	2
ETC	49	22	3 (13,6%)	19 (86,4%)	21	-	1
ADA	40	15	6 (40%)	9 (60%)	13	1	1
UST	43	4	-	4 (100%)	3	-	1
FME	31	14	2 (14,3%)	12 (85,7%)	12	-	2
CsA	19	9	1 (11,1%)	8 (88,9%)	8	-	1
IFX	16	5	2 (40%)	3 (60%)	5	-	-
RET	8	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3	-	-
GOL	5	2	2 (100%)	-	2	-	-
ADA+MTX	25	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7	-	-
ETC+MTX	21	5	1 (20%)	4 (80%)	5	-	-
IFX+MTX	17	6	3 (50%)	3 (50%)	6	-	-
UST+MTX	8	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2	-	1
GOL+MTX	1	1	1 (100%)	0 (0%)	1	-	-

Tabelle 12: Therapieverlauf bei unzureichendem Ansprechen unter den Mono- und Kombinationstherapien. Die Zahlen beziehen sich auf die Anzahl des Auftretens eines Wirkverlustes und nicht auf die Patientenanzahl.

Therapie	Patientenanzahl	Patientenanzahl mit nicht ausreichender Wirksamkeit insgesamt	Patientenanzahl mit primären Nicht Ansprechen	Patientenanzahl mit sekundären Wirkverlust
MTX	55	25	5 (20%)	20(80%)
ETC	49	22	3(13,6%)	19(86,4%)
ADA	40	14	6(42,8%)	8(57,2%)
UST	43	4	-	4 (100%)
FME	31	13	2 (15,4%)	11(84,6%)
CsA	19	9	1 (11,1%)	8(88,9%)
IFX	16	5	2(40%)	3(60%)
RET	8	2	1(50%)	1(50%)
GOL	5	2	2(100%)	-
ADA+MTX	25	7	1(14,3%)	6(85,7%)
ETC+MTX	21	5	1(20%)	4 (80%)
IFX+MTX	17	6	3(50%)	3(50%)
UST+MTX	8	3	2(66,7%)	1 (33,3%)
GOL+MTX	1	1	1 (100%)	0 (0%)

Tabelle 13: primärer und sekundärer Wirkverlust unter den Mono- und Kombinationstherapien bezogen auf die Patientenanzahl.

3.8.2 Vergleich des nicht ausreichenden Ansprechens zwischen den systemischen Therapien

Die Analyse einer möglichen Abhängigkeit von primärem Nichtansprechen/sekundärem Wirkverlust und einzelnen Therapien ergab einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einem nicht ausreichenden Ansprechen unter konventionellen Therapien (43,4%) als unter der Therapie mit Biologika (30,7%) ($p < 0,05$) (Abb.4).

Die Daten zeigen zudem, dass es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens eines nicht ausreichenden Ansprechens zwischen verschiedenen Biologika gibt. Unter der Therapie mit Adalimumab (35%) und unter Therapie mit ETC (44,9%) lag

der Anteil deutlich höher als bei Ustekinumab (9,3%) während des Untersuchungszeitraumes (Abb 5).

Häufigkeit des nicht ausreichenden Ansprechens

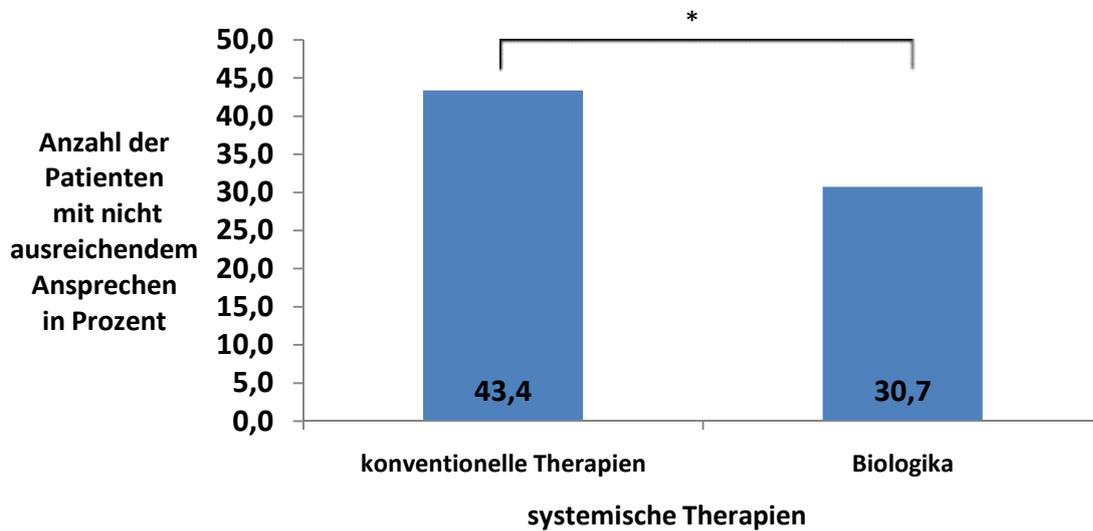


Abbildung 4: Patientenverteilung mit nicht ausreichendem Ansprechen

Gegenüberstellung der Häufigkeit der Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen unter konventionellen Therapien vs. unter Therapien mit Biologika. Angegeben sind prozentuale Anteile.

Häufigkeit des nicht ausreichenden Ansprechens

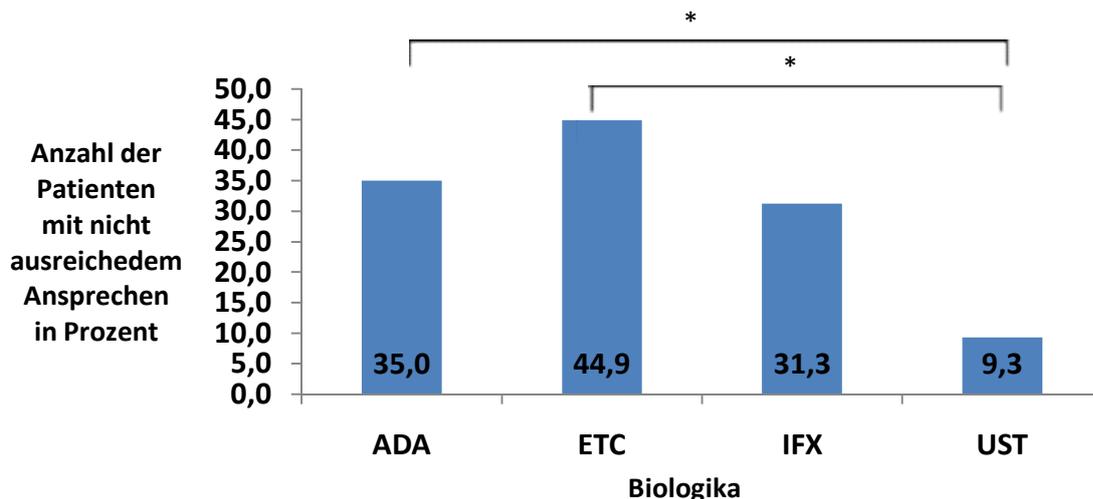


Abbildung 5: Patientenverteilung mit nicht ausreichendem Ansprechen unter Biologika-Monotherapie

Gegenüberstellung der Häufigkeit der Patienten mit Wirkverlust unter den verschiedenen Biologika-Monotherapien. Angegeben sind prozentuale Anteile.

3.9 Korrelation unerwünschter Wirkungen mit den Therapien

Bei 172 Patienten (86%) sind unter der systemischen Therapie im Zeitraum 2009-2014 unerwünschte Wirkungen aufgetreten. Bei 28 Patienten (14%) sind keine unerwünschten Wirkungen berichtet worden. Im Weiteren wurden die Zusammenhänge der häufigsten unerwünschten Wirkungen mit den eingesetzten Therapien untersucht. Von besonderem Interesse waren dabei der Anstieg von Leberwerten oder Nierenretentionsparametern, das Auftreten von Infektionen sowie Veränderungen von Leukozyten bzw. Lymphozyten. Tab. 14 gibt einen Überblick der unerwünschten Wirkungen bei den entsprechenden Therapien.

Anzahl der Patienten		Infektionen			Lymphopenie			Erhöhung Leberwert			Erhöhung Nierenwert			Kutane unerwünschte Wirkung			Wirkverlust		
		JA	NEIN	%	JA	NEIN	%	JA	NEIN	%	JA	NEIN	%	JA	NEIN	%	JA	NEIN	%
MTX	55	6	49	10,9	1	54	1,8	7	48	12,7	0	55	0,0	1	54	1,8	25	30	45,5
FME	31	1	30	3,2	10	21	32,2	5	26	16,1	0	31	0,0	8	23	25,8	13	18	41,9
CsA	19	1	18	5,3	0	19	0,0	2	17	10,5	3	16	15,8	0	19	0,0	9	10	47,4
RET	8	0	8	0,0	0	8	0,0	1	7	12,5	0	8	0,0	0	8	0,0	2	6	25,0
KONV.	113	8	106	7,1	11	102	9,7	15	98	13,3	3	110	2,7	9	104	8,0	49	64	43,4
ADA	40	7	33	17,5	0	40	0,0	3	37	7,5	0	40	0,0	1	39	2,5	14	26	35
ETC	49	9	40	18,4	1	48	2,0	2	47	4,1	2	47	4,1	6	43	12,2	22	27	44,9
IFX	16	2	14	12,5	0	16	0,0	2	14	12,5	1	15	6,3	2	14	12,5	5	11	31,3
UST	43	9	34	20,9	0	43	0,0	6	37	14,0	1	42	2,3	4	39	9,3	4	39	9,3
GOL	5	0	5	0	0	5	0,0	0	5	0,0	0	5	0,0	1	4	20,0	2	3	40,0
BIOL.	153	27	126	17,6	1	152	0,6	13	140	8,5	4	149	2,6	14	139	9,1	47	106	30,7
ADA+ MTX	25	3	22	12,0	0	25	0,0	5	20	20,0	0	25	0,0	4	21	16,0	7	18	28,0
ETC+ MTX	21	3	18	14,3	0	21	0,0	1	20	4,8	0	21	0,0	2	19	9,5	5	16	23,8
IFX+ MTX	17	2	15	11,8	0	17	0,0	2	15	11,8	1	16	5,9	3	14	17,6	6	11	35,3
UST+ MTX	8	0	8	0	0	8	0,0	2	6	25,0	0	8	0,0	0	8	0,0	3	5	37,5
GOL+ MTX	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	100
BIOL. MIT MTX	72	8	64	11,1	0	72	0,0	10	62	13,9	1	71	1,4	9	63	12,5	22	50	30,6

Tabelle 14: Übersicht über die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen und des nicht ausreichenden Ansprechens unter den systemischen Therapien

3.9.1 Zusammenhang von Infektionen unter den Therapien:

Bei dem Vergleich der Häufigkeiten von Infektionen unter den verschiedenen Therapien (Abb. 6) konnte folgendes festgestellt werden:

7,1% der Patienten unter einer konventionellen Therapie entwickelten Infektionen im Vergleich zu 17,6% der Patienten, die Biologika erhielten. Dieser Unterschied im Vergleich zu den konventionellen Therapien war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Unter den konventionellen Therapien konnten Infektionen bei 10,9% der Patienten unter MTX und 5,3% unter Cyclosporin A festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurden Infektionen unter der FME-Therapie nur bei einem Patienten festgestellt. Allerdings zeigte sich hier keine Signifikanz ($p > 0,05$). Hierbei ist es wichtig, die unterschiedliche Anzahl der Patienten unter den entsprechenden Therapien zu beachten, z.B. 55 Patienten mit MTX-Therapie vs. 19 Patienten unter Cyclosporin oder 31 Patienten unter Fumarsäureester.

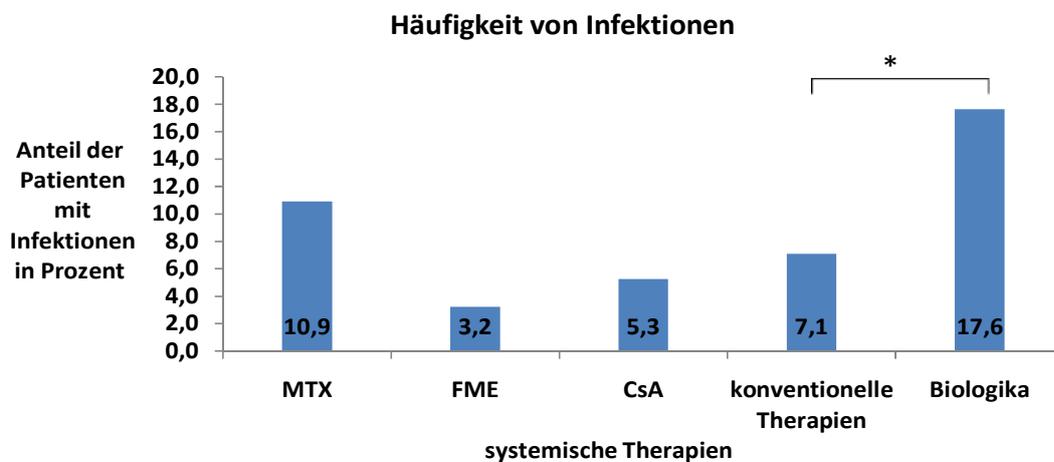


Abbildung 6: Häufigkeit der Infektionen in Abhängigkeit von verschiedenen konventionellen Monotherapien vs. Biologika-Monotherapien.

Angegeben sind prozentuale Anteile.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Biologika in Bezug auf das Auftreten von Infektionen ($p > 0,05$) (Abbildung 7). 17,5 % der Patienten unter einer ADA-Therapie entwickelten Infektionen. Nahezu identisch war auch der Anteil der Patienten unter Etanercept (18,4%) und Ustekinumab (20,9%). Dieser Anteil lag bei Patienten, die mit Infliximab therapiert wurden bei 12,5%.

Häufigkeit von Infektionen unter Therapie mit Biologika

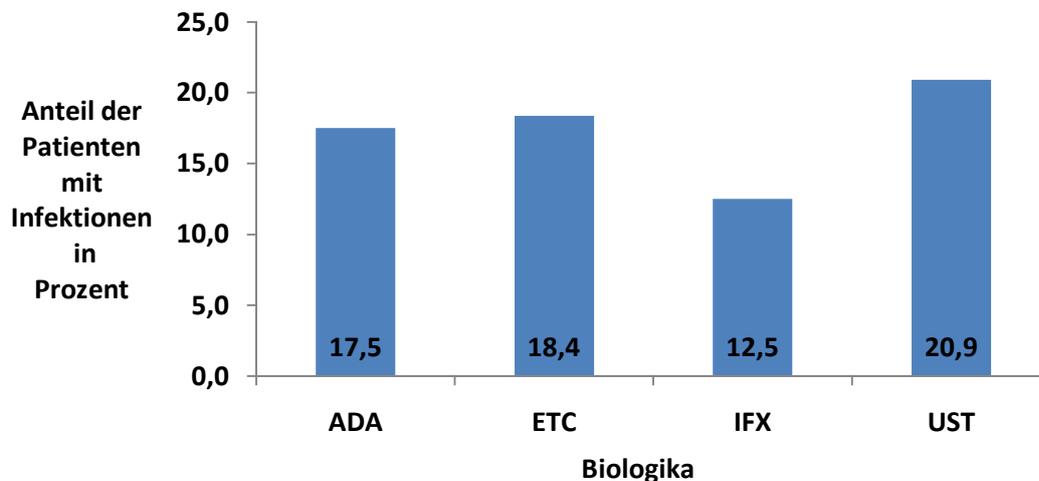


Abbildung 7: Häufigkeit der Infektionen in Abhängigkeit von der Monotherapie mit verschiedenen Biologika. Angegeben sind prozentuale Anteile; Golimumab zeigte keine Infektionen, wurde hier aufgrund der geringen Patientenzahl (n=5) jedoch nicht in die Auswertung einbezogen.

3.9.2 Zusammenhang einer Lymphopenie mit den Therapien

Eine Lymphopenie von $<700 \text{ } \mu\text{l}$ zeigte sich v.a. bei systemischer Therapie mit Fumarsäureestern, nur einzelne Patienten unter MTX (n=1) oder Etanercept (n=1) wiesen ebenfalls eine Lymphozytopenie auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Auftretens einer Lymphopenie in Bezug auf die durchgeführten konventionellen Therapien: MTX (1,8%) im Vergleich zu FME (32,3%) nach Durchführung des Easy Fisher Exact Tests ($p < 0,05$) (Abb.8).

Interessanterweise kam es bei den Kombinationstherapien von Biologika mit MTX nicht zu einem gehäuften Auftreten einer Lymphozytopenie. Eine statistische Signifikanz zeigte sich ebenso zwischen der Gruppe der traditionellen Therapien (9,7%) und der Biologika Gruppe (0,7%). Diese Signifikanz ergibt sich hauptsächlich durch die Fumarsäure.

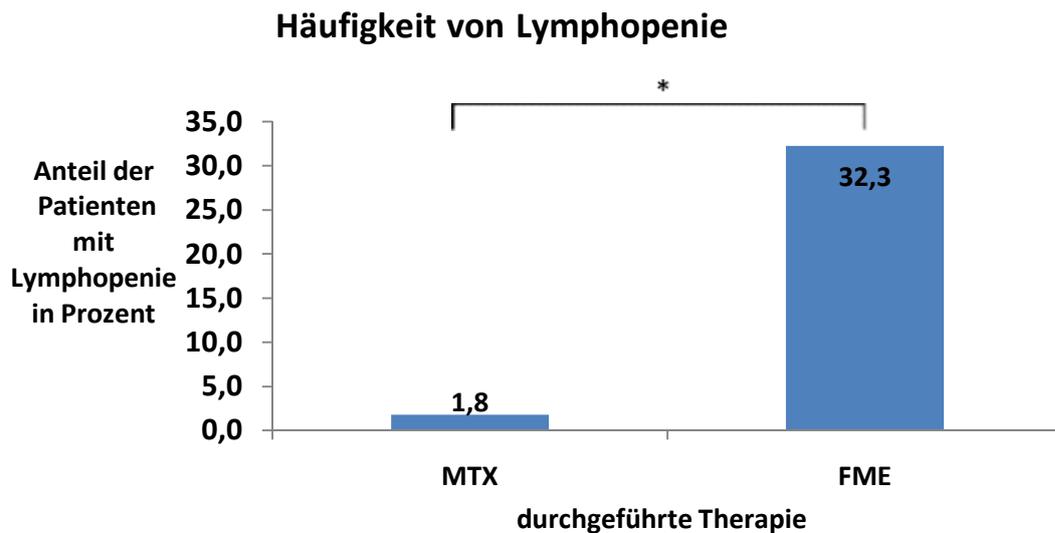


Abbildung 8: Häufigkeit einer Lymphopenie in Abhängigkeit von verschiedenen konventionellen Monotherapien.

MTX: Methotrexat, FME: Fumarsäureester

3.9.3 Zusammenhang zwischen Erhöhung der Leberwerte und den Therapien:

Die unten angefügten Grafiken liefern eine Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens einer Leberwerterhöhung unter verschiedenen Therapien. (Abb. 9, 10 und 11).

Unter der Therapie mit MTX konnte bei 12,7 % der Patienten eine Leberwerterhöhung beobachtet werden. Unter der Therapie mit Biologika lag der Anteil niedriger (8,5%), jedoch unter Kombinationstherapien der Biologika mit MTX höher (13,9%). Allerdings erreichten die numerischen Unterschiede nicht das Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

Darüber hinaus wurde die Häufigkeit der Erhöhung der Leberwerte unter Therapie mit den verschiedenen konventionellen Therapien verglichen. Hier zeigten sich zwischen den unterschiedlichen Therapien keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Aufgrund der bekannten Leberwerterhöhungen unter Therapie mit MTX wurden die Daten nicht nur mit der Gruppe der Biologika verglichen, sondern zusätzlich mit den einzelnen Biologika. Der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Erhöhung der Leberwerte kam, waren tendenziell höher unter der Therapie mit Infliximab-Monotherapie (12,5%) und Ustekinumab-Monotherapie (14%) als unter der Therapie mit ADA (7,5%). Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Häufigkeit der Erhöhung der Leberwerte unter verschiedenen Therapien

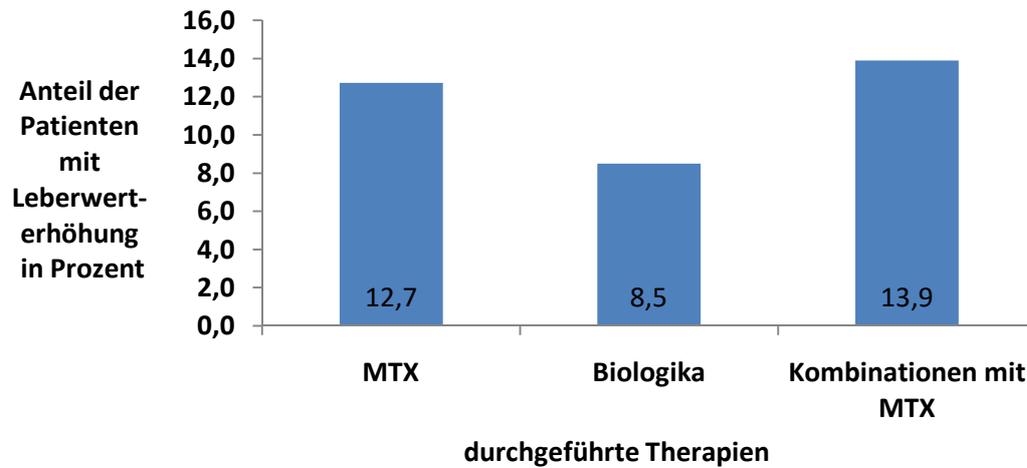


Abbildung 9: Vergleich der Häufigkeiten der Leberwerterhöhung unter verschiedenen Therapien

Häufigkeit der Erhöhung der Leberwerte unter konventionellen Therapien

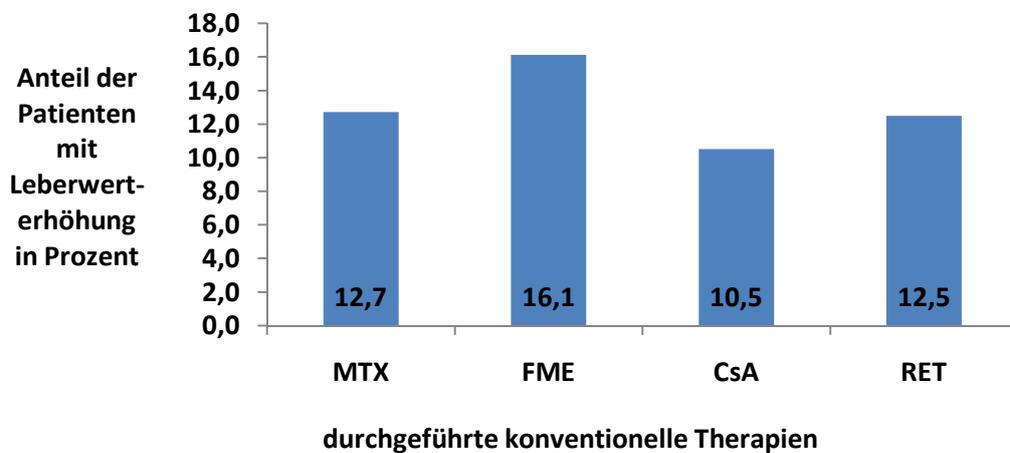


Abbildung 10: Vergleich der Häufigkeiten der Leberwerterhöhung unter konventionellen Monotherapien

Häufigkeit der Erhöhung der Leberwerte unter Therapie mit MTX und Biologika

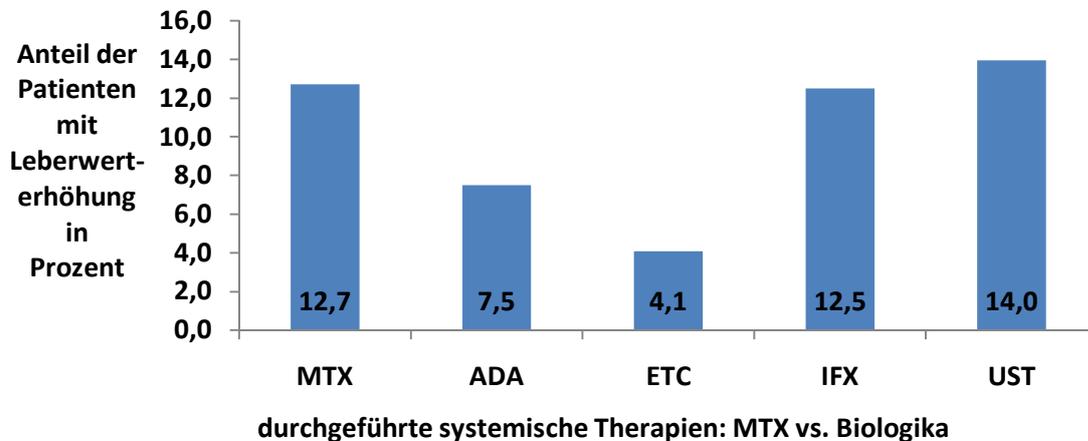


Abbildung 11: Häufigkeit der Leberwerterhöhung unter MTX-Monotherapie im Vergleich zu einzelnen Biologika-Monotherapien

3.9.4 Auftreten kutaner unerwünschter Wirkungen

Im Beobachtungszeitraum konnten bei 33 Patienten 36 unerwünschte Wirkungen an der Haut beobachtet, 33 dieser Wirkungen zeigten sich unter Mono- bzw. Kombinationstherapien von Biologika mit MTX.

Die häufigste unerwünschte Wirkung, die 8 Mal dokumentiert wurde war eine Flush-Symptomatik unter Fumarsäureestereinnahme (n=8/31, 25,8% unter FME). In 6 Fällen ist eine lokale Reaktion nach der Injektion (n=3 unter Etanercept, n=1 unter Etanercept mit MTX, n=2 unter Adalimumab mit MTX) aufgetreten, davon bei einem Patient eine Recall-Reaktion nach erneuter Etanercept-Gabe. In 5 Fällen (Ustekinumab, MTX, Kombinationstherapien Etanercept mit MTX, Ustekinumab mit Leflunomid) konnte telogenes Effluvium festgestellt werden und in 7 Fällen (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab) konnten eine Urticaria/Angioödem beobachtet werden. 3 Mal (n=3) ist Pruritus aufgetreten. Zudem konnte auch zwei Mal (Adalimumab, Adalimumab mit MTX) eine Hyperhidrose beobachtet werden.

Eine Pustulosis konnte 3 Mal unter der Biologika-Therapie beobachtet werden. Erstens eine Pustelbildung an Händen und Füßen in Form einer paradoxen Immunreaktion unter der Kombinationstherapie Adalimumab mit MTX und zweitens fand sich das klinische Bild einer subkornealen Pustulose unter der Kombinationstherapie Etanercept

mit MTX und Leflunomid und war auch nach Umstellung der Therapie auf Golimumab immer noch anhaltend.

Einmal ist eine Infusionsreaktion unter der Kombinationstherapie Infliximab mit MTX aufgetreten. Des Weiteren zeigte sich einmalig das klinische Bild eines kutanen Chilblain-Lupus unter der Kombinationstherapie Infliximab mit Leflunomid und hat zum Absetzen der Infliximab Therapie geführt.

Insgesamt betrachtet, konnten wir Urticaria/Angioödeme, lokale Reaktionen, Autoimmunphänomene häufiger unter den Therapien mit Biologika feststellen. Paradoxe Reaktionen unter Biologika mit oder ohne MTX sind bei 2 Patienten (n=2/200 Patienten), d.h. 1% aufgetreten.

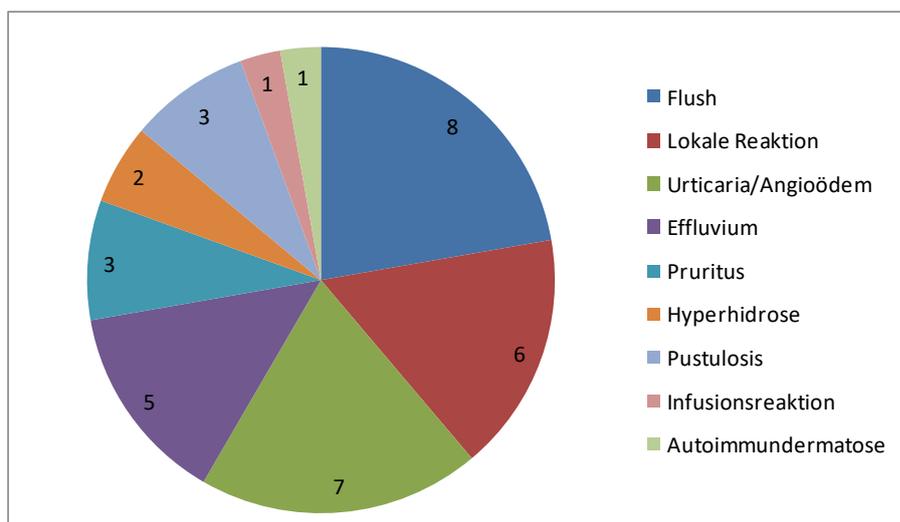


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit verschiedenen unerwünschten kutanen Wirkungen unter den Mono- und Kombinationstherapien

3.9.5 Zusammenhang zwischen Erhöhung der Nierenwerte und den Therapien

Es konnten insgesamt bei 3 Patienten (2,7%) mit konventionellen Therapien und bei 4 Patienten (2,6%) mit Biologika-Therapie eine Erhöhung der Nierenwerte (> 1,3 mg/dl) beobachtet werden.

In der Gruppe der konventionellen Therapien konnte nur unter der Therapie mit Cyclosporin A (15,8%) eine Erhöhung der Nierenwerte festgestellt werden. Gegenüber

den Biologika zeigte sich kein signifikanter Unterschied (im Easy Fisher Exact Test keine statistische Signifikanz, $p > 0,05$).

3.10 Vergleich verschiedener Parameter des Patientenkollektivs

3.10.1 Komorbiditäten in Abhängigkeit vom BMI

In der Subanalyse zeigte sich bei adipösen Patienten eine signifikant höhere Häufigkeit an Diabetes (Abb. 13). Der Anteil der Patienten mit Adipositas, die einen Diabetes hatten, lag bei 36,2%. Bei Patienten, die präadipös waren, lag dagegen dieser Anteil bei 9,1%. Adipöse Patienten zeigen signifikant häufiger einen Diabetes sowohl gegenüber den normalgewichtigen als auch gegenüber den präadipösen Patienten ($p < 0,05$).

Eine statistische Signifikanz konnte zwischen Präadipositas und normalem BMI bezüglich des Auftretens von Diabetes nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

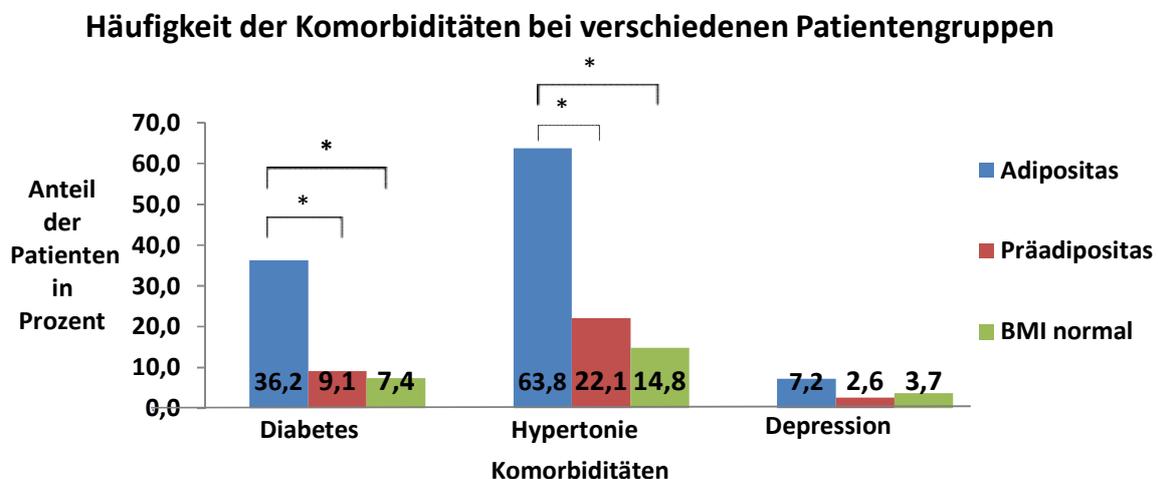


Abbildung 13: Anteil der Patienten mit Adipositas bzw. Präadipositas bzw. normalgewichtig mit verschiedenen Komorbiditäten

Bei Patienten mit Adipositas ergab sich bei 63,8% ein Hinweis auf eine Hypertonie. Bei Patienten mit Präadipositas zeigte sich eine Hypertonie bei 22,1% und bei 14,8% der normal gewichtigen Patienten. Bei adipösen Patienten fand sich signifikant häufiger eine Hypertonie als bei präadipösen und normgewichtigen Patienten ($p < 0,05$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Präadipositas und normalem BMI bezüglich des Auftretens einer Hypertonie konnte nicht nachgewiesen werden ($p>0,05$).

Des Weiteren untersuchten wir eine mögliche Verbindung zwischen Adipositas und Depressionen in unserer Patientenpopulation. Die Ergebnisse sind in Abb. 13 dargestellt. 7,2% der Patienten mit Adipositas, 2,6% der Patienten mit Präadipositas und 3,7% der normalgewichtigen Patienten litten an einer Depression. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adipositas, Präadipositas und normalem BMI bezüglich des Auftretens einer Depression konnte nicht nachgewiesen werden ($p>0,05$).

3.10.2 Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Psoriasis-Typ und Geschlecht:

Durch den Einsatz des Chi-Quadrat-Vierfelder-Unabhängigkeitstest konnte festgestellt werden, dass die Parameter kutane Psoriasis/PsA von den entsprechenden Komorbiditäten unabhängig sind. Das Vorliegen der möglichen Komorbiditäten (Adipositas, Hyperlipidämie, Hypertonie, Depression und Diabetes) zeigte sich unabhängig vom Vorliegen des Psoriasis-Types (Abbildung 14). Adipositas fand sich bei 33,3% der Patienten mit Psoriasis vulgaris und bei 36,4% der Patienten mit Psoriasis Arthritis ($p>0,05$). Eine Hyperlipidämie zeigte sich bei 10,6% der Patienten mit reiner Psoriasis vulgaris und bei 6,5% der Patienten mit zusätzlicher Arthritis ($p>0,05$).

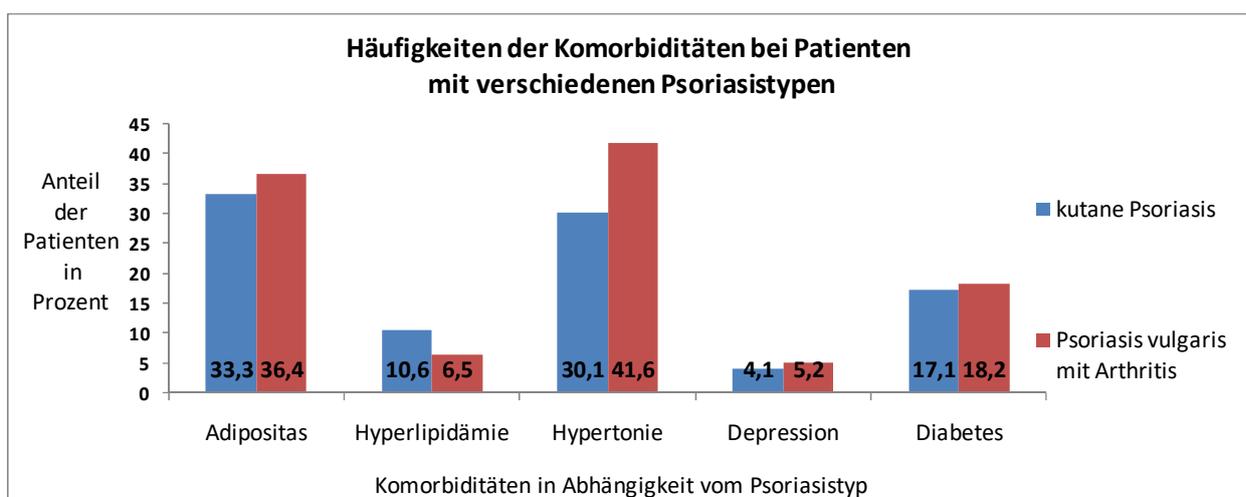


Abbildung 14: Häufigkeit der Komorbiditäten bei Psoriasispatienten ohne bzw. mit Arthritis. Gegenüberstellung der Psoriasis-Typen nach den Komorbiditäten.

In der unten abgebildeten Grafik wurden die Häufigkeiten der Komorbiditäten in Zusammenhang mit dem Geschlecht abgebildet (Abb. 15). 32,2% der männlichen Patienten und 37,8% der weiblichen Patienten hatten eine Adipositas. Vergleichbare Werte fanden sich auch bei den restlichen Komorbiditäten (Hyperlipidämie bei 10,2% der männlichen und 7,3% der weiblichen Patienten, Hypertonie bei 35,6% der männlichen und 32,9% der weiblichen Patienten, Diabetes bei 14,4% der männlichen und 23,2% der weiblichen Patienten). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

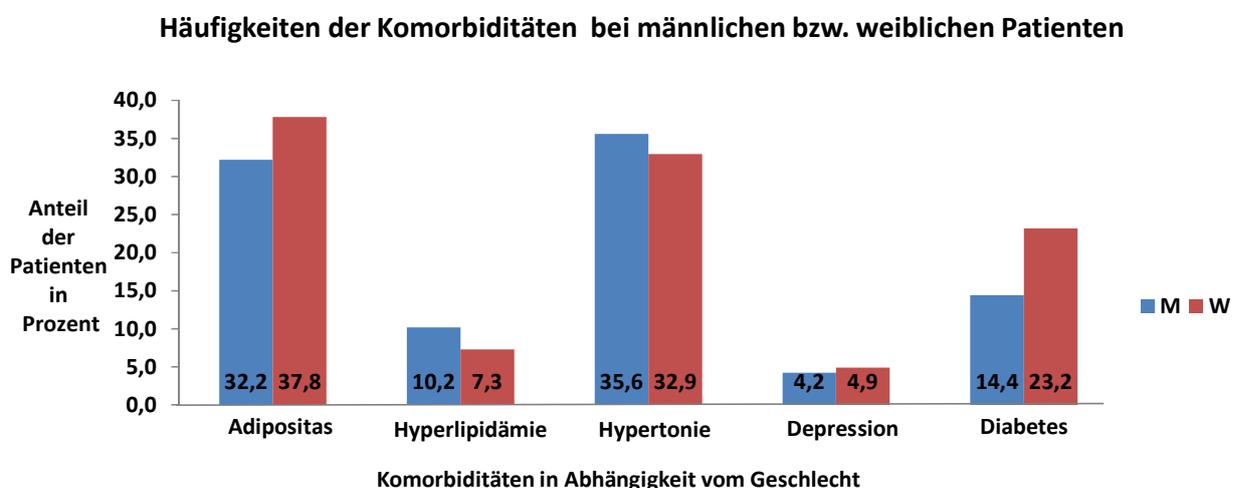


Abbildung 15: Häufigkeit der Komorbiditäten bei männlichen und weiblichen Patienten. Gegenüberstellung der Geschlechtsverteilung nach Komorbiditäten. M: männlich, W: weiblich

3.10.3 Therapiekombinationen in Abhängigkeit vom Psoriasisstyp

Der Einsatz von Kombinationstherapien wurde in Zusammenhang mit dem Psoriasisstyp der Patienten untersucht. Bei 28,5% der Patienten mit Psoriasis vulgaris wurden Kombinationstherapien eingesetzt und bei 71,5% dieser Gruppe wurden Monotherapien eingesetzt. Bei den Patienten mit Psoriasis Arthritis wurden 55,8% mit Kombinationstherapien und 44,2% mit Monotherapien behandelt. Das Vorliegen einer Psoriasis vulgaris mit Arthritis führte deutlich häufiger zu der Einleitung von Kombinationstherapien ($p < 0,05$).

Häufigkeit der Kombinationstherapien bei verschiedenen Psoriasisstypen

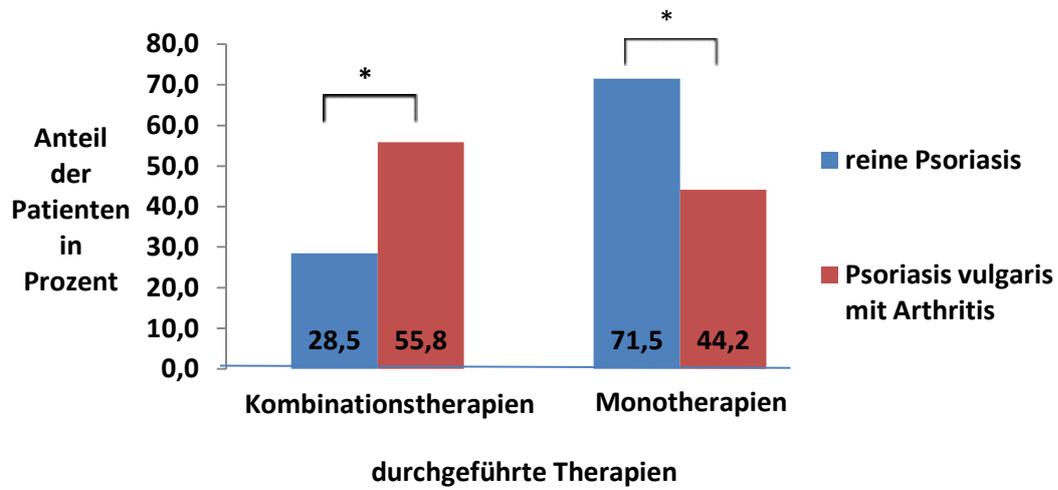


Abbildung 16: Therapiekombinationen und Psoriasis-Typen

Vergleich des Einsatzes von Kombinationstherapien und Monotherapien bei den Verschiedenen Psoriasis-Typen

4. Diskussion

4.1 Stärken und Limitationen der Arbeit

In dieser Arbeit konnten Untersuchungen unter "Real life" Bedingungen im Vergleich zu den streng reglementierten Untersuchungen im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Die Daten umfassen eine langfristige Betreuung von Patienten über mehrere Jahre. 75% der eingeschlossenen Patienten wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung kontinuierlich seit 2009 bzw. 2010 in der Psoriasis-Sprechstunde behandelt. Die mittlere Behandlungszeit betrug dabei 60,3 Monate. Im Gegensatz zu klinischen Studien waren die Einschlusskriterien deutlich weiter gefasst, so dass auch Patienten mit multiplen Vortherapien und multiplen Begleiterkrankungen in die Kohorte mit aufgenommen werden konnten. Auch Anpassung der Therapie oder Kombinationstherapien, die in Studien häufig nicht gestattet sind, konnten mit aufgenommen werden.

Eine Limitation der Studie besteht darin, dass es sich um eine monozentrische Arbeit mit retrospektivem Design handelt, bei der das Patientenkollektiv aus nur 200 Patienten besteht. In der Spezialsprechstunde wurden nur mittelschwer bis schwer betroffene Patienten selektiert, die sich in einem Universitätsklinikum zur Weiterbehandlung vorstellten, als eine Behandlung durch die niedergelassenen Dermatologen aufgrund des ausgeprägten klinischen Bildes und der Komplexität der Therapie nicht mehr möglich war. Dies impliziert, dass hier möglicherweise ein schwerer betroffenes Patientenkollektiv mit Begleiterkrankungen selektiert wurde (Studien-Bias). Zusätzlich war unser Patientenkollektiv bezüglich der Behandlungsdauer unterschiedlich aufgebaut. Während 3/4 unserer Patienten eine Langzeitbehandlung über 6 Jahre (seit 2009 oder früher) hatte, wurde 1/4 (25%) der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Rekrutierung kürzer behandelt (seit 2010 oder später). Die kürzeste Behandlungsdauer betrug 12,2 Monate.

Da es sich um eine retrospektive Erhebung anhand der Aktenlage handelt, konnten fehlende Daten i.A. nicht mehr erhoben werden. Einzelne Parameter wie z.B. die gesamte Krankheitsdauer oder vorherige Therapien konnten so zum Teil nicht vollständig erfasst werden. Seit 2015 wurden neue Biologika zugelassen, die in dieser

Arbeit zur Langzeittherapie (Therapiedauer 5-6 Jahre) noch nicht aufgenommen wurden. Zu diesen neueren Biologika kann deswegen noch keine Aussage getroffen werden.

4.2 Patientencharakteristika

In unserer Arbeit zeigte sich ein etwas höherer Anteil an Männern (59% vs 41%), obwohl die Psoriasis keine unterschiedliche Geschlechtsverteilung hat [80, 81]. Eine Erklärung des höheren Anteils an Männern in unserer Population könnte darin liegen, dass Frauen mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis möglicherweise systemischen und innovativen Therapien gegenüber zurückhaltender eingestellt sind als Männer und Lokalthérapien bevorzugen, mit der Konsequenz, dass in unsere Untersuchung mehr Männer aufgenommen wurden. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist, dass obwohl die Prävalenz der Psoriasis zwischen den Geschlechtern gleich hoch ist, Männer häufiger unter einer schweren Psoriasis leiden als Frauen und somit häufiger eine systemische Therapie mit Biologika erhalten [80].

Bei der Auswertung der Psoriasis-Subtypen in unserem Kollektiv konnte als häufigster Psoriasis-Typ (96,5% der Patienten) eine Psoriasis vulgaris beobachtet werden. Dies stimmt gut mit den Daten in der Literatur überein, die die Psoriasis vulgaris als häufigste Manifestationsform aufführen mit einer Häufigkeit über 90% [82].

Das eher seltene Auftreten einer Psoriasis pustulosa in unserer Arbeit mit einem Anteil von 3,5% stimmt ebenfalls gut mit den Daten in der Literatur überein. In der Arbeit von Ogawa et al. in Japan ist eine pustulöse Psoriasis bei 2,1% der Patientenpopulation nachgewiesen worden, wobei generalisierte pustulöse Formen in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen wurden [83]. In unserem Kollektiv manifestierten sich die pustulösen Formen (n=7/200) nur an Palmae und Plantae. Generalisierte pustulöse Formen wurden in unserem ambulanten Patientenkollektiv nicht eingeschlossen.

Eine Gelenkbeteiligung konnte in unserer Arbeit bei 38,5% der Patienten mit Psoriasis vulgaris gezeigt werden. In den Arbeiten von Gladman und Kollegen [84] sowie Ibrahim und Kollegen [85] schwankt die Prävalenz einer Psoriasis Arthritis zwischen 6% und 42%. Das kann zum einen an Unterschieden der untersuchten Populationen liegen, zum anderen aber auch dadurch bedingt sein, dass man die Psoriasis-Arthritis früher teilweise unterdiagnostiziert hatte. In einer Arbeit von Reich und Kollegen im Jahr 2009

mit einem Patientenkollektiv aus Deutschland lag die Prävalenz bei 20,6%, davon waren 85% neu diagnostiziert worden [66]. Dieser Prozentsatz (20,6%) liegt deutlich unter dem Prozentsatz (38,5%) unserer Arbeit. Der hohe Anteil an Patienten mit Arthritis kann damit zusammenhängen, dass in der Spezialsprechstunde gezielt auf eine Gelenkbeteiligung geachtet wurde (höhere „Awareness“) und die entsprechende Diagnostik eingeleitet wurde. Darüber hinaus werden in dieser Spezialsprechstunde Patienten mit schweren Psoriasis-Formen behandelt, sodass deswegen ein höherer Anteil an Patienten mit zusätzlicher Psoriasis Arthritis im Vergleich zu der durchschnittlichen Prävalenz in der gesamten Psoriasis-Population, auftreten kann [86].

4.3 Begleiterkrankungen

Zahlreiche Untersuchungen wie z.B. Daten aus dem PSOLAR Register aus Europa und Nordamerika belegen, dass Psoriasis mit dem Auftreten bestimmter Begleiterkrankungen, wie z.B. Übergewicht (48,2%), Hypertonie (29,7%), Hyperlipidämie (18,6%), Diabetes mellitus (11,4%) und Depression (14,7%) assoziiert wird [82]. Auch Augustin et al haben sich in verschiedenen Arbeiten mit dieser Fragestellung beschäftigt und zeigten eine hohe Prävalenz von Hypertonie (41%) und Hyperlipidämie (31%) in der Psoriasis Population [86]. In unserer Arbeit fand sich am häufigsten eine Hypertonie (34,5%) und Adipositas (34,5%). Eine Hyperlipidämie war nur bei 9% dokumentiert. Die niedrige Rate in unserer Kohorte kann z.T. daran liegen, dass eine Hyperlipidämie anhand der Begleitmedikation (Lipidsenker) nicht immer korrekt erfasst werden konnte. Wir haben die Diagnose einer Hyperlipidämie, die vom Hausarzt gestellt worden ist, übernommen. Die nicht medikamentös eingestellte leichte Hyperlipidämie wurde somit ggfs. nicht erfasst.

Die Häufigkeit eines Diabetes Mellitus als Begleiterkrankung ist in der Arbeit von Augustin et al. bei 14% der Psoriasis-Population aufgetreten und in unserer Arbeit bei 18% [87]. Interessant waren die Ergebnisse hinsichtlich der verschiedenen Komorbiditäten in Abhängigkeit vom BMI-Wert. Die Häufigkeit des Auftretens von Diabetes und Hypertonie wies in statistisch signifikantem Ausmaß Unterschiede in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Adipositas und vom Schweregrad der Adipositas auf. 36,2% der Patienten mit Adipositas hatten einen Diabetes, während nur 9,1% der präadipösen Patienten und 7,4% der normgewichtigen Patienten einen Diabetes

aufwiesen. Die Untersuchungsergebnisse bestätigen, dass v.a. adipöse Psoriasispatienten durch Diabetes und Hypertonie gefährdet sind und verdeutlichen die Wichtigkeit eines Monitorings sowie die Notwendigkeit einer guten Beratung der Patienten sowie der Kooperation mit Hausärzten und Ernährungsberatern.

Bezüglich der Häufigkeit von Depressionen zeigte sich in unserem Kollektiv ein niedriger Anteil. In unserer Population war für 4,5% unserer Patienten eine Depression dokumentiert. Im Vergleich mit den Ergebnissen von Han et al, oder Kimball et al. welche eine Depression bei 9,2% bzw. 14.7% der Patienten in einer Psoriasis Population zeigten, ist dies wenig [88, 89]. Bei unseren Patienten wurde eine Depression nur dann als gesichert dokumentiert, wenn diese extern bereits diagnostiziert war und ging dann zum größten Teil auch mit einer antidepressiven Therapie einher. Eine spezielle Befragung, z.B. mit validierten Fragebögen bezüglich einer psychischen Belastung wurde nicht routinemäßig eingesetzt, sodass ein Teil der Patienten mit depressiver Erkrankung möglicherweise nicht dokumentiert wurde.

Um die Erfassung von depressiven Störungen zu verbessern erhielten deshalb in einer anderen Untersuchung 100 Patienten in unserer Spezialsprechstunde einen speziellen Fragebogen (PHQD-9) [90]. In diesem Kollektiv war für 9% der Patienten eine Depression dokumentiert, nach den Ergebnissen der Fragebogenuntersuchung dieser Arbeit ergaben sich jedoch Hinweise auf eine deutlich höhere Frequenz depressiver Symptome (16-33%). Eine leichte depressive Störung wurde bei 33% der Patienten festgestellt und eine Major Depression bei 16% der Patienten [91]. Dies sind wichtige Hinweise darauf, dass bei Routine-Befragungen in der Sprechstunde depressive Störungen möglicherweise nicht ausreichend erkannt werden und dazu in Zukunft auch spezielle „Tools“ zu Hilfe genommen werden sollten wie z.B. die Verwendung des PHQD-9 Fragebogens.

4.4 Systemische Langzeittherapie unter „real-life“ Bedingungen

200 Patienten wurden eingeschlossen, 113 Patienten haben während des Beobachtungszeitraumes klassische Systemtherapien und 153 Patienten Biologika-Monotherapien erhalten. Der hohe Anteil an Patienten mit Biologikatherapien unterstreicht die Tatsache, dass es sich bei der untersuchten Kohorte um Patienten mit eher schwerem Krankheitsbild handelt. Der Einsatz von Biologika im

Beobachtungszeitraum erfolgte entsprechend der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Zulassung erst secondline nach den klassischen Therapien (Nichtansprechen, Kontraindikation, unerwünschte Wirkung). Auch wies ein hoher Anteil der Patienten eine Psoriasis-Arthritis (38,5%) auf sowie die charakteristischen assoziierten Begleiterkrankungen des metabolischen Formenkreises wie Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus.

4.5 Therapiewechsel /Gründe für Abbruch der Therapie

Ca. 30% der Patienten konnten während des Beobachtungszeitraumes von 6 Jahren mit einer Therapie (klassische Therapie, Biologika, Kombination Biologikum und MTX) ohne Therapiewechsel behandelt werden. Die mittlere Behandlungszeit lag dabei bei 60,3 Monaten.

Dagegen kam es bei ca. 70% der Patienten zu einem Therapiewechsel. Die durchschnittliche Anzahl der Wechsel in der gesamten Population betrug 1,3. Bei einem kleinen Anteil von 11,6% (n=12) kam es zu mindestens 4 Wechseln in diesen 6 Jahren. 7 von diesen 12 Patienten hatten neben der Psoriasis vulgaris auch eine Gelenkbeteiligung.

Die Auswertung unserer Daten zeigte eine deutlich niedrigere Abbruchrate unter den Biologika (40,5%) im Vergleich zu den konventionellen Therapien (76,9%). Dies stimmt gut überein mit der Arbeit von Levin et.al, die in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren bei einem Patientenkollektiv von 159 Patienten ebenfalls eine niedrigere Abbruchrate der Therapie unter Biologika als unter den konventionellen Therapien zeigt [92].

Interessant ist hierbei, dass bei den Biologika der Grund für einen Abbruch viel häufiger in einem unzureichenden Therapieansprechen bzw. Wirkverlust bestand im Vergleich zu den klassischen Systemtherapien, bei denen die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Wirkungen ähnlich hoch waren im Vergleich zu den Wirkverlusten [93]. Insgesamt wurde bei Biologikatherapien in 28.1% der Fälle die Therapie aufgrund von Wirkverlust beendet, unerwünschte Wirkungen spielten nur bei 12,4% eine Rolle.

Die Daten vom BADBIR Register zeigen ebenso, dass der Therapieabbruch bei den Biologika am häufigsten an einem unzureichenden Ansprechen liegt. Ähnliches zeigt

die Arbeit von Gniadecki et al. mit Daten aus einer dänischen Datenbank, die als häufigsten Abbruchgrund einer TNF- α -Inhibition den Wirkverlust berichtete [94] sowie die Daten vom PSOLAR Register [95].

Die Arbeitsgruppe Arnold et al. befasste sich ebenfalls mit den Abbruchgründen unter Biologika und zeigte, dass unter Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab der Abbruch häufiger am Wirkverlust lag. Ausnahme war die Therapie mit Infliximab, welche häufiger aufgrund von unerwünschten Wirkungen abgesetzt wurde [96]. In unserer Arbeit waren die Gründe für einen Therapieabbruch unter Infliximab genauso oft unerwünschte Wirkungen (25%) wie Wirkverlust (25%), allerdings erhielten nur relativ wenige Patienten (n=16) eine Monotherapie mit Infliximab.

Ustekinumab war in unserer Population das Biologikum mit der längsten Therapiedauer, es zeigte nur in 9,3% der Fälle einen Wirkverlust (n=4/43, 9,3%). Der Anteil an Patienten unter Ustekinumab-Therapie mit Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen lag bei 4,7% (n=2/43) und aufgrund von Wirkverlust bei 6,9% (n=3/43). Die Häufigkeit der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Wirkungen und Wirkverlust waren vergleichbar und deutlich niedriger im Vergleich zu den TNF- α -Inhibitoren (50,4%, n=53/105).

Was die Häufigkeit der Abbrüche bei den traditionellen systemischen Therapien betrifft, kann man zwar feststellen, dass die Abbruchhäufigkeit aufgrund des Wirkverlustes (41,6%) ebenfalls etwas höher lag als die Abbruchhäufigkeit aufgrund von unerwünschten Wirkungen (35,3%), jedoch insgesamt deutlich höher als bei den Biologika.

In anderen Arbeiten zeigte sich bei den klassischen systemischen Therapien zum Teil sogar eine höhere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Wirkungen verglichen mit Therapieabbrüchen aufgrund eines nicht ausreichenden Ansprechens. Arnold et al. berichtet dass bei konventionellen Therapien häufiger unerwünschte Wirkungen als Wirkverluste zum Therapieabbruch führten (z.B. bei MTX 39,7% wegen unerwünschten Wirkungen, 35,1% wegen Unwirksamkeit auf Haut oder Gelenke) [96]. Ähnliches fand Otero et al im Jahr 2017, 34% beendeten die MTX-Therapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen verglichen mit 26% aufgrund von Unwirksamkeit [97].

Interessanterweise konnten wir eine unerwartet hohe Abbruchrate unter der FME-Therapie (83,8%) feststellen, mit 41,9% aufgrund von unerwünschten Wirkungen. Dies ist höher als in den meisten publizierten Daten. In einer Studie von Hoefnagel et al. lag die Abbruchrate unter der Therapie mit Fumarsäureester bei 58 %. In dieser Arbeit lagen die Abbruchgründe bei mehr als 50% an einem Therapieverlust und bei weniger als 50% an unerwünschten Wirkungen [31]. Auch in der Zulassungsstudie für das neue DMF-Monopräparat wurde von Mrowietz et al. nur eine Abbruchrate von 37,1% unter DMF-Monopräparat und 38,5% unter FME-Therapie gezeigt werden [34]. In dieser Studie haben 24,5% der Patienten aufgrund von unerwünschten Wirkungen und 3,1% aufgrund eines Therapieverlustes abgebrochen. Allerdings wurden Patienten in dieser Studie nur über einen kurzen Zeitraum von 16 Wochen therapiert, verglichen mit einer durchschnittlichen "Drug Survival"-Zeit von 30 Monate in unserer Untersuchung. In der Future Studie dagegen wurden Patienten ausgewertet, die min. 2 Jahre mit FME therapiert wurden, d.h. frühzeitige Abbrüche wurden hier nicht erfasst [30]. In dieser Studie erfolgte ein Abbruch der FME-Therapie bei nur 17,4% der Patientenpopulation. [30]. Andererseits zeigt eine Studie von Wain e al., eine Abbruchrate der Fumarsäureester-Therapie von 96% nach 5 Jahren [98].

Ein möglicher Erklärungsansatz für die hohen Abbruchraten unter FME-Therapie in unserer Arbeit könnte sein, dass der Anteil an schwer betroffenen Patienten in unserem Patientenkollektiv höher war als in den anderen untersuchten Populationen. Nach damaligem Stand der Leitlinie wurde bei unseren Patienten, zumindest wenn keine Psoriasis-Arthritis vorlag, FME als Firstline-Therapie eingesetzt, sodass auch schwer betroffene Patienten mit FME behandelt wurden. Dies könnte zu einer hohen Rate von nicht ausreichendem Ansprechen führen. Biologika waren zum Zeitpunkt unserer Untersuchung alle nur als „second-line“-Therapien zugelassen. Allerdings erklärt dies nicht die hohe Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Wirkungen

Interessant ist, dass die FME-Therapie (s. Tab.12) ein gutes primäres Ansprechen zeigte, mit einem primären Nichtansprechen von nur 14,3%. Viele der Patienten waren zu Beginn des Beobachtungszeitraumes gut mit FME eingestellt, es kam erst im Langzeitverlauf zu einem sekundären Wirkverlust (85,7%).

Die Therapie mit CsA wird nur als Kurzzeittherapie und nicht als kontinuierliche Langzeittherapie eingesetzt. Dies lässt hohe Abbruchraten erwarten [21]. Die Arbeit von

Arnold et al zeigt dementsprechend eine Abbruchrate von 100% [96]. In unserer Arbeit lag die Abbruchrate unter CsA bei 84,2%. Dieser Unterschied lässt sich durch die Tatsache erklären, dass 3 Patienten unseres Kollektivs eine laufende Therapie mit CsA zum Ende des Beobachtungszeitraums im Jahr 2014 hatten, welche bei guter Verträglichkeit auch fortgeführt wurde. Die längste Therapiedauer bis zum Abbruch der Therapie mit CsA betrug 28,1 Monate. Die Häufigkeiten des Therapieabbruchs aufgrund von unerwünschten Wirkungen (36,8%) und aufgrund von Wirkverlust (47,3%) weichen dabei nicht sehr voneinander ab.

Aufgrund der geringen Patientenzahl sollten die Daten zu den Retinoiden (n=8) und Golimumab (n=5) mit der entsprechenden Vorsicht gewertet werden. Außerdem ist Golimumab nur bei Patienten mit PsA zugelassen, so dass es in der Dermatologie häufig erst zum Einsatz kommt, wenn schon mehrere Therapien nicht angesprochen haben.

Bei der Analyse der Gründe für einen Therapiewechsel zeigte sich, dass bei Patienten, die einen häufigen Therapiewechsel benötigten (n=12 mit ≥ 4 Wechsel) als Grund meist sowohl ein nicht ausreichendes Ansprechen der Therapie als auch unerwünschte Wirkungen gefunden wurde. Bei 8 dieser 12 Patienten lagen die Abbruchgründe sowohl an Wirkverlusten als auch an unerwünschten Wirkungen. Bei 3 dieser 12 Patienten lag der Grund des Abbruchs nur an einem Wirkverlust. Dabei handelt es sich sowohl um ein primäres als auch um ein sekundäres Nichtansprechen. Ein primäres Nichtansprechen auf mehrere Medikamente könnte daran liegen, dass bei dieser Subpopulation von Patienten andere pathogenetische Mechanismen wirksam sind. Nur bei 1 dieser 12 Patienten lag der Abbruch nur an unerwünschten Wirkungen.

4.6 Welche unerwünschten Wirkungen traten unter Therapie auf?

Als häufigste unerwünschte Wirkung wurden Infektionen (n=35) dokumentiert, bei 8 Patienten (8/113, 7,1%) unter Therapie mit klassischen Systemtherapien (MTX n=6, FME n=1, CsA n=1) sowie bei n=27 Patienten (27/153, 17,6%) unter Therapie mit Biologika (ADA n=7, ETC n=9, IFX n=2, UST n=9). Prozentual fanden sich die meisten Infektionen unter Ustekinumab (20,9%), Etanercept (18,4%), Adalimumab (17,5%), Infliximab (12,5%) sowie Methotrexat (10,9%).

Es fand sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Therapie mit Biologika und dem Auftreten von Infektionen. Infektionen sind häufiger unter der Therapie mit Biologika (17,6%) als unter den systemischen konventionellen Therapien (7,1%) zu beobachten, so auch bei Carretero et al [99]. Dies stimmt auch gut mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Haddad et al im 2016 überein, welche diese Assoziation in einer Arbeit mit Patienten mit einer Psoriasis Arthritis bestätigten [100]. Daten vom internationalen PSOLAR Register zeigen, dass Infliximab und Adalimumab mit einem höheren Risiko an schweren Infektionen assoziiert sind [37]. Dies konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden. In unserem Kollektiv fanden sich numerisch höhere Infektionsraten unter der Therapie mit Ustekinumab (20,9%) und Etanercept (18,4%) aber es ergab sich hier kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den anderen Biologika.

Unsere Arbeit bestätigt, dass das Monitoring von Infektionen unter Therapie mit Biologika, aber auch MTX sehr wichtig ist, so dass ggfs. die Behandlung pausiert werden bzw. eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann. Wichtig ist hier auch die entsprechende Aufklärung der Patienten, v.a. wenn die Präparate auch von den Patienten selbst injiziert werden. In unserem untersuchten Kollektiv waren die Infektionen i.a. nicht so schwer ausgeprägt, dass die Therapie beendet werden musste. In vereinzelt Fällen musste die Therapie allerdings abgebrochen werden wie z.B. bei rezidivierenden Herpes Infektionen, rezidivierender Prostatitis unter Etanercept, oder einem schweren Panaritium unter Etanercept. Eine akute TBC-Neuinfektion bei nicht vorbekannter latenter Tuberkulose ist unter Etanercept Therapie aufgetreten und hat ebenso zum Therapieabbruch geführt. Bei einer latenten Hepatitis B-Infektion mit geringer Viruslast unter Ustekinumab, wurde die Therapie nicht abgebrochen, sondern unter Therapiekombination mit Lamivudin und engmaschiger Kontrolle fortgeführt.

Die zweithäufigste dokumentierte unerwünschte Wirkung waren Erhöhungen der Leberwerte (n=28 Patienten). Wobei hier nochmals darauf hingewiesen werden soll, dass die Anzahl von Patienten mit Leberwerterhöhungen insgesamt deutlich höher lag, hier jedoch nur Patienten ausgewertet wurden, die eine signifikante Leberwerterhöhung, d.h. Erhöhung über das dreifache der Norm aufwiesen. Die Resultate unserer Arbeit bezüglich der Erhöhung der Leberwerte als unerwünschte Wirkung zeigen eine erhöhte Rate unter allen konventionellen Therapien (13,3%), allerdings konnte kein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu den Biologika (8,5%) gefunden werden. Der

prozentuale Anteil an Patienten mit Leberwerterhöhungen bei MTX lag bei 12,7%, bei FME-Therapie interessanterweise höher, bei 16,1%, sowie 10,5 % unter CsA und 12,5% unter Retinoiden. In einer Arbeit von Carretero et al, in welcher das Risiko von unerwünschten Wirkungen bei Patienten unter systemischen konventionellen Therapien und Biologika über fünf Jahren untersucht wurde, konnte ein signifikant erhöhtes Risiko von Leberwerterhöhungen unter klassischen Systemtherapien im Vergleich zu Biologika ebenso nicht bestätigt werden [98].

Eine weitere Studie in Bezug auf die Sicherheit der TNF- α -Blocker zeigte, dass die Hepatotoxizität unter monoklonalen Antikörpern im Vergleich zu Etanercept erhöht ist [51]. Das spiegelt sich in unserer Arbeit mit einer erhöhten Rate der Leberwerterhöhung unter Infliximab (12,5%), gefolgt von Adalimumab (7,5%) und Etanercept (4,1%) wieder. Allerdings zeigten sich Leberwerterhöhungen auch unter Therapie mit Ustekinumab (14%). Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu bemerken, dass potentielle hepatotoxische Begleitmedikationen der Patienten als Ursache der Leberwerterhöhungen in dieser Auswertung nicht ausgewertet wurden. Aber eine Kontrolle der Leberwerte unter Therapie erscheint in diesem Zusammenhang bei allen untersuchten Systemtherapien, auch den Biologika, nicht nur vor Therapie, sondern auch im Verlauf sinnvoll.

Als dritthäufigste unerwünschte Wirkung wurden kutane unerwünschte Wirkungen (n=23/266 Therapiezyklen, 8,6%) dokumentiert. 9 fanden sich unter klassischen Systemtherapien, wobei v.a. die Flush-Symptomatik unter FME (n=8) dafür verantwortlich war und 14 unter Biologika-Monotherapien. Hier wurden auch lokale Injektionsreaktionen mit eingerechnet.

Flush ist eine häufige unerwünschte Wirkung unter FME-Therapie, die häufig jedoch mild ausgeprägt ist, oft auch transient zu Beginn auftritt und im Verlauf der Therapie abnehmen kann.

Die größte rezente retrospektive Studie bezüglich der kutanen unerwünschten Wirkungen von TNF- α -Inhibitoren bei chronischen Darmerkrankungen über einen Zeitraum von 14 Jahren zeigte eine Prävalenz dieser unerwünschten Wirkungen von 22% [101]. Dieses Ergebnis liegt deutlich höher als der Anteil kutaner unerwünschter Wirkungen in der untersuchten Population, allerdings ist auch der Beobachtungszeitraum (14 Jahre) länger als der Beobachtungszeitraum unserer Arbeit

(6 Jahre). Weiterhin ist zu beachten, dass in unserer Arbeit kutane infektiöse unerwünschten Wirkungen zu den Infektionen gerechnet wurden (n=8), z.B. wurde ein Herpes Zoster (unter FME-Therapie), eine Follikulitis und ein Abszess (unter Adalimumab-Therapie), ein Herpes-Simplex, eine Parodontitis (unter Ustekinumab-Therapie), eine Gingivitis (unter Infliximab) und ein Panaritium und Herpes simplex (unter Etanercept-Therapie) zu den Infektionen und nicht zu den kutanen unerwünschten Wirkungen gerechnet. Wenn man die infektiösen kutanen unerwünschten Wirkungen mit einrechnet, würde die Rate unerwünschter kutaner Wirkungen bei 14% liegen.

In unserer Kohorte fanden sich am häufigsten lokale Reaktionen an der Einstichstelle bei den subkutan verabreichten Biologika (n=6) sowie Pruritus (n=3).

Paradoxe Hautreaktionen fanden sich bei 2 Patienten (1%). Sie sind unter Kombinationstherapien von TNF- α -Inhibitoren mit MTX aufgetreten in Form einer pustulösen Psoriasis palmoplantaris und einer generalisierten subkornealen Pustulose. Paradoxe psoriasisforme bzw. pustulöse Hautreaktionen unter TNF- α -Inhibitoren sind gut bekannt. Sie finden sich in der Literatur bei Patienten unter TNF-Inhibitoren in der Rheumatologie bei ca. 0.5-1% der Patienten [102] und häufiger noch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter TNF-Therapie in bis zu 5% [103].

Eine weitere unerwünschte kutane Wirkung die nicht nur unter Monotherapien (Ustekinumab, MTX) sondern auch unter der Kombinationstherapie von TNF- α -Inhibitoren mit MTX oder LFN aufgetreten ist, war das telogene Effluvium (n=5). Bei einer schweren Psoriasis capitis kann es sekundär zum Haarausfall kommen. Unter TNF- α -Inhibitoren ist Effluvium als unerwünschte Wirkung durch eine psoriasiforme Dermatitis der Kopfhaut beschrieben worden, ebenso das Auftreten einer Alopezia areata oder die Exazerbation einer vorbekannten Alopezia areata [104]. Aus den Ergebnissen einer französischen Datenbank von 2000 bis 2012 konnte eine Alopezie unter TNF- α -Inhibitoren bei 52 Fällen (4,9%) beschrieben werden, möglicherweise spielt die Komedikation wie z.B. MTX eine Rolle [105]. Insgesamt betrachtet ist das telogene Effluvium eine häufig aufgetretene unerwünschte kutane Wirkung in unserer Kohorte, die z.T. die Therapie beeinflusst hat, da bei den Kombinationstherapien mit MTX die Therapie als Monotherapie mit dem Biologikum fortgeführt wurde.

Anaphylaktische Reaktionen sind in unserer Kohorte unter der Infusionstherapie mit Infliximab bei einem Patienten (1/51,7 PJ) aufgetreten, trotz der parallelen Einnahme von MTX wöchentlich. Um Infusionsreaktionen zu untersuchen, wurden mehrere Studien durchgeführt. Eine große multizentrische retrospektive Studie in Canada im Jahr 2015 zeigte, dass Infusionsreaktionen nach Infliximab selten sind (1,3%) und dass es sich in der Mehrheit der Fälle um leichte bis moderate Reaktionen handelt [106]. Dies bestätigte sich auch in unserer Kohorte.

Eine Lymphozytopenie ($<700/\mu\text{l}$) fand sich bei 11 Patienten unter klassischen Systemtherapien (FME $n=10$, MTX $n=1$) im Gegensatz zu nur einem Patienten unter Biologikatherapie (ETC $n=1$). Dies liegt v.a. an der Therapie mit FME. Bei dem Patienten mit der Lymphozytopenie unter MTX war eine Lymphozytopenie bereits vorbekannt, die sich bereits unter FME entwickelt hatte.

Eine Lymphopenie ist eine häufige unerwünschte Wirkung bei der Fumarsäure-Behandlung. Wir haben in unserer Arbeit nur eine relevante Lymphopenie ($n<700/\mu\text{l}$), die eine Dosisanpassung der Fumarsäureester-Therapie notwendig macht, ausgewertet. Diese konnte in unserer Arbeit bei 32,3% (10/31) der Patienten unter FME nachgewiesen werden. Aufgrund der Lymphopenie wurde bei 6/10 dieser Patienten die Therapie im Verlauf umgestellt, davon 2 Patienten mit einer mittelschweren Lymphopenie und 4 Patienten mit einer schweren Lymphopenie [107]. Unser Ergebnis stimmt durchaus mit Ergebnissen von neueren Studien überein. Die Studie von Ismail et al im Jahr 2014 impliziert, dass eine mittelschwere Lymphopenie (absolute Lymphozytenzahl <1000) bei 53% der Patienten, die Fumarsäure erhielten, auftrat [108]. Eine schwere Lymphopenie (absolute Lymphozytenzahl <500) ist bei 6/31 Patienten unter FME-Monotherapie aufgetreten. Dieser Prozentsatz liegt deutlich höher als der beschriebene in der Fachinformation von Fumarsäureestern (ca. 3%) [109]. Zur Lymphopenie kam es auch unter der Therapie mit Biologika. Bei einem Patienten unter Etanercept-Therapie war dies der Fall. Bei diesem Patienten war vor der Etanercept Einleitung keine Lymphopenie bekannt und er hatte auch keine Vorbehandlung mit Fumarsäureestern. Eine Leukopenie tritt unter der Therapie mit Etanercept selten auf [110]. Die Daten aus der Literatur zur Lymphopenie unter Biologika-Therapien sind nicht umfangreich, ein einzelner Fallbericht bestätigt eine schwere Lymphopenie unter Etanercept bei zuvor normwertigen Lymphozyten [111]. Auch wenn die Veränderungen

selten auftreten ist es sinnvoll auch bei den Biologika ein regelmäßiges Monitoring durchzuführen

Eine Nierenwerterhöhung ($\text{Cr} > 1,3 \text{ mg/dl}$) ist in unserer Arbeit bei den konventionellen Therapien nur unter CsA aufgetreten. Eine Nephrotoxizität zeigte sich bei 15,8% der Patienten unter CsA-Therapie. Eine mögliche Erklärung für diesen geringen Prozentsatz ist die kurze Therapiedauer mit CsA (< 2 Jahre), da die Nephrotoxizität von CsA abhängig von der Therapiedauer ist [112]. In der untersuchten Kohorte zeigte kein Patient unter MTX Monotherapie eine Nierenwerterhöhung über $1,3 \text{ mg/dl}$. In der Arbeit von Zurita et al. wurden 218 Patienten unter einer MTX Therapie über 8 Jahre untersucht. Ein Abbruch der Therapie aufgrund einer Nierentoxizität wurde bei 0,8% der Patienten gezeigt [113]. Nur in vereinzelt Fällen ($n=5$) kam es unter der Therapie mit Biologika (ETC, IFX, UST) oder Kombinationstherapien von Biologika mit MTX zu einem Anstieg.

4.7 Welche unerwünschten Wirkungen führten zum Abbruch der Therapie?

Eine höhere Rate an unerwünschten Wirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, konnten wir unter den klassischen Systemtherapien (35,3%) als unter den Biologika (12,4%) feststellen.

Wenn wir uns die unerwünschten Wirkungen, die zum Abbruch unter konventionellen Therapien führten, genauer ansehen, dann können wir feststellen, dass die häufigste Ursache eine Leberwerterhöhung ($n=9$) war, davon $n=6$ unter MTX-Monotherapie. An zweiter Stelle kommt als Grund des Abbruchs eine Lymphozytopenie ($n=7$), davon waren die meisten Fälle unter FME ($n=6$). Unerwünschte kutane Wirkungen waren als dritthäufigste Ursache ($n=4$) eines Abbruchs festzustellen. Dabei handelte es sich um Flushs unter FME-Therapie. Bei 11 Patienten unter MTX oder FME-Therapie kam es zum Therapieabbruch aufgrund von anhaltender Übelkeit oder Kopfschmerzen.

Was die Abbruchgründe unter Biologika betrifft, waren die kutanen unerwünschten Wirkungen ($n=6$) an erster Stelle gefolgt von Infektionen ($n=3$) und Leberwerterhöhung ($n=2$). Bei einem Patienten wurde die Therapie mit Infliximab aufgrund eines Lupus-Like-Syndroms abgebrochen. Ein weiterer Patient zeigte eine interstitielle Lungenerkrankung unter Adalimumab, die zum Abbruch der Therapie führte. Hieraus ergibt sich, dass obwohl Infektionen die häufigste unerwünschte Wirkung unter

Biologika war (17,6%), diese selten zum Therapieabbruch führten. Andererseits sind die kutanen unerwünschten Wirkungen zwar seltener aufgetreten, waren dann aber häufig so ausgeprägt, dass sie zum Abbruch der Biologika-Therapie führten.

Als schwerwiegende Ereignisse wurden 2 Malignome erfasst, die bei Patienten unter Biologika-Therapien aufgetreten sind und zum Therapieabbruch führten. Ein Patient unter Ustekinumab-Therapie entwickelte ein Prostata-Karzinom und ein weiterer Patient entwickelte unter der Kombinationstherapie Etanercept mit MTX ein Larynx-Carcinom. Daten aus der Literatur weisen darauf hin, dass das Risiko von Malignomen unter Biologika im Vergleich zu den systemischen konventionellen Therapien nicht erhöht ist [40]. Das Risiko für solide Tumore bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren erhalten haben, war nicht erhöht. Die Lungentumore stellten in dieser Arbeit eine Ausnahme dar, abhängig von den Rauchgewohnheiten des Patienten [114]. Nach rezenten Untersuchungen und Registerdaten wird das Risiko von Hauttumoren unter TNF- α -Inhibitoren jedoch kontrovers diskutiert. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass unabhängig von der eingesetzten Therapie Patienten mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko an Melanomen und hämatologischen Erkrankungen oder auch an NMSC haben, letzteres möglicherweise durch die durchgeführten UV-Licht-Bestrahlungstherapien [115, 116]. Eine erhöhte Inzidenz von SCC unter TNF- α -inhibitoren wurde auch in der Arbeit von Asgari et al. bestätigt [40]. In unserer Arbeit sind in der dokumentierten Population keine SCC oder BCC aufgetreten. Die aufgetretenen Präkanzerosen (aktinische Keratosen) wurden nicht berücksichtigt. In der untersuchten Kohorte sind keine Haut-Tumore unter einer systemischen Therapie mit Biologika dokumentiert worden. Ein möglicher Grund dafür ist die Tatsache, dass die klinische Diagnose einer aktinischen Keratose bei vorhandener Psoriasis schwer sein kann. Ein weiterer möglicher Grund ist, dass die Diagnose inkl. Probebiopsie von auffälligen Hautveränderungen möglicherweise im Rahmen des Hautkrebs-Screenings bei den mitbehandelnden niedergelassenen Kollegen gestellt und behandelt wurden, so dass die Dokumentation nicht vollständig erfolgte. Zuletzt ist zu beachten, dass bei einer Patientenanzahl von n=200 nicht alle potentiellen unerwünschten Wirkungen repräsentativ erfasst werden können. In der Arbeit von Kimball et al. wurden die Inzidenzraten von Tumoren in einer Psoriasis Population von über 40.000 Patienten untersucht. Die Inzidenz von NMSC in dieser Population lag bei 1,14/100 PJ [117]. Sowohl die kutanen unerwünschten Wirkungen als auch das potentielle Auftreten von

Hauttumoren unterstreicht die Wichtigkeit der regelmäßigen Ganzkörperinspektion von Patienten unter systemischer immunmodulierender Therapie der Psoriasis.

4.8 „Drug Survival“

In die Therapiedauer (drug survival) fließt nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch das Auftreten von unerwünschten Wirkungen mit ein, deswegen ist die Therapiedauer ein wichtiger Parameter in der Beurteilung von Langzeittherapien. Zu jeder Therapie wurde das sogenannte "Drug Survival" dokumentiert und die Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

Insgesamt weisen Biologika in der dokumentierten Patientenkohorte eine längere "Drug Survival"-Zeit auf als die klassischen Systemtherapien, am längsten Ustekinumab mit einer "Drug Survival"-Zeit von 41,3 Monaten. Entsprechendes wurde auch in einer Studie von Levin et al. berichtet [91]. Auch zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit den bisher vorliegenden Registerdaten. Im Jahr 2014 haben Gniadecki et al. Daten aus dem DermBio Register aus Dänemark (n=1277 Patienten) publiziert [118]. Neben Ustekinumab hatte auch Adalimumab (59 Monate) und Infliximab (44 Monate) eine lange "Drug Survival"-Zeit. Die kürzeste "Drug Survival"-Zeit wurde mit Etanercept (30 Monate) beobachtet. Auch die multizentrischen Ergebnisse des niederländischen Biocapture Registers zeigen nach 12 Monaten Therapie mit Biologika die längste "Drug Survival"-Zeit unter Ustekinumab-Therapie und die kürzeste Therapiedauer unter Etanercept [119]. In einer weiteren Arbeit mit Daten vom PSOLAR Register von der Arbeitsgruppe Menter et al. stellte sich ebenfalls heraus, dass unter der Ustekinumab-Therapie eine längere "Drug Survival"-Zeit im Vergleich zu den TNF- α -Antagonisten-Therapie auftrat [95].

Im Gegensatz zu den oben genannten Arbeiten weist Etanercept in unserer Analyse im Vergleich der Biologika-Monotherapien mit 39,4 Monaten „drug survival“-Zeit die zweitlängste Therapiedauer auf [119, 95].

Eine mögliche Erklärung für die relativ lange Therapiedauer von Etanercept ist die Tatsache, dass viele Patienten bereits vor 2009 gut eingestellt waren und somit zum Zeitpunkt des Einschlusses die Therapie laufend war, d.h. zur Therapiedauer wurde die Zeit vor dem Einschluss angerechnet. Bei den anderen Biologika waren es deutlich weniger Patienten, die bereits vor 2009 eingestellt waren. Adalimumab zeigte in unserer

Kohorte im Vergleich zu den anderen TNF- α -Inhibitoren Etanercept (39,4 Mo.) und Infliximab (35,4 Mo.) eine kürzere "Drug Survival"-Zeit (28,8 Monate). Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen von Warren et al., die für Adalimumab die längste Therapiedauer unter den TNF- α -Inhibitoren zeigten, allerdings bei nicht mit Biologika vorbehandelten Patienten [93]. Die Erstzulassung für Adalimumab erfolgte im Vergleich zu Etanercept und Infliximab erst später, so dass 37,5% der Patienten in unserer Kohorte nicht mehr TNF- α -Inhibitor-naiv war, als die Behandlung mit Adalimumab begonnen wurde. Zusätzlich muss man bedenken, dass die Therapie mit Etanercept oder Infliximab durch Dosisanpassung und Intervallverkürzung individuell angepasst werden konnte, um dadurch mit zufriedenstellendem Ergebnis fortgeführt werden zu können. Die Option der Dosisanpassung existierte zum damaligen Zeitpunkt für Adalimumab nicht (Zulassung der wöchentlichen Applikation erst 2016). Bei unzureichendem Ansprechen musste die Therapie beendet oder eine Kombinationstherapie begonnen werden.

Golimumab ist nur für die Psoriasis-Arthritis zugelassen und wurde deshalb in unserem Kollektiv (dermatologische Patienten) nur bei wenigen Patienten (n=5) eingesetzt, und bei den meisten (80%) nach dem Therapieversagen anderer TNF- α -Inhibitoren. Im Gegensatz zu der kurzen "Drug Survival"-Zeit von Golimumab von 14,1 Monaten in unserer Arbeit zeigt die Arbeit von Thomas et al. eine hohe 3 Jahres-Überlebenszeit von Golimumab von 53% [120]. Diese Diskrepanz ist möglicherweise durch die kleine Patientenzahl und die multiplen Vortherapien erklärbar. Außerdem dauerte die Therapie bei zwei der Patienten (2/5) am Ende des Beobachtungszeitraumes (2014) noch an.

Wie lässt sich die längere drug-survival-Rate von Ustekinumab erklären? Mögliche Erklärungen sind zum einen das Auftreten von weniger Therapieabbrüchen unter Ustekinumab (11,6%) aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder Therapieverlusten im Vergleich zu den TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab 45%, Etanercept 57,1%, Infliximab 50%), zum anderen weist Ustekinumab eine geringere Rate an Antikörperbildung im Vergleich zu den monoklonalen Antikörpern die gegen TNF- α gerichtet sind, auf [93]. Auch seine bequeme Anwendung (in der Erhaltungsphase vierteljährliche Gabe) kann die "Drug Survival"-Zeit positiv beeinflussen [96].

Eine lange Drug-Survival-Zeit ist nicht nur für die Ärzte von Bedeutung, sondern auch für die Patienten. Früher wurde der Wechsel bzw. die Rotation von Therapien bei der Psoriasis häufig eingesetzt, um die Wirksamkeit zu verlängern, heute ist das angestrebte Ziel eine gut wirksame und verträgliche Langzeittherapie. Mit dem Patient Benefit Index (PBI) werden patientendefinierte Ziele einer Psoriasis-Therapie erfasst [120]. Zu den Therapiezielen der Patienten gehört zwar an erster Stelle ein schnelles Ansprechen, gefolgt aber von Erscheinungsfreiheit und Vertrauen in der Therapie [122].

4.9 Kombinationstherapien

Die Strategie der Kombinationstherapien der Psoriasis ist in der Dermatologie gut etabliert. Es liegen verschiedene Studien zur Kombinationstherapie von Biologika mit konventionellen Therapien vor. Die Studienlage zeigt, dass MTX das am häufigsten eingesetzte Therapeutikum in Kombination mit den Biologika ist [123, 124]. Auch in der vorliegenden Kohorte war die häufigste durchgeführte Kombination mit MTX (n= 72/98). In der Rheumatologie sind Kombinationen von Biologika mit MTX zum Teil vorgeschrieben, so dass es viele Daten zur Sicherheit der Kombination gibt, was den Einsatz auch in der Dermatologie erleichtert [125].

Insgesamt wurden 72 Kombinationstherapien von MTX mit einem Biologikum durchgeführt, entweder aufgrund eines Wirkverlustes unter MTX oder unter der Monotherapie mit dem entsprechenden Biologikum.

Bei einigen Fällen wurde die Kombination direkt eingesetzt z.B. bei einer PsA oder bei einer Kombinationstherapie mit TNF- α -Inhibitoren, um die Antikörperbildung zu vermeiden [57].

Wenn man diese 72 Kombinationstherapien betrachtet, so kann man feststellen, dass die Abbruchraten dieser Kombinationstherapien im Verlauf aufgrund von Ineffektivität (21/72, 29,2%) oder unerwünschten Wirkungen (19/72, 26,4%) vergleichbar hoch waren.

Insgesamt zeigte sich die Kombination in mehr als der Hälfte der Fälle langfristig nicht erfolgreich (Abbruch 40/72, 55,6%), so dass ein direkter Wechsel der Therapie i.A. sinnvoller erscheint als die Einleitung einer Kombinationstherapie. Allerdings konnten wir bei der Kombination von Adalimumab mit MTX eine Reduktion des primären

Nichtansprechens nachweisen, sodass diese Kombination doch sinnvoll erscheint im Vergleich zu den anderen Kombinationen.

Anders als in unserer Arbeit fand Behrens et al., dass durch den Einsatz von MTX bei einer Monotherapie mit Adalimumab das Ansprechen auf die Haut und die Gelenke nicht verbessert wird. Auch konnte durch den Einsatz von MTX keine Verlängerung der Therapieadhärenz mit Adalimumab durch die Hemmung von Antikörperbildung nachgewiesen werden [126]. Andererseits konnte in einer Arbeit von Driessen et al. bei 14 Patienten, die parallel Etanercept und MTX erhalten haben, gezeigt werden, dass die Kombination im Vergleich zu einer Etanercept-Monotherapie effektiver war [127].

Bei Vergleich der Drug Survival-Zeiten der Monotherapien vs. Kombinationen mit MTX konnten wir keine signifikanten Unterschiede für Etanercept oder Adalimumab feststellen.

Unsere Daten zeigen jedoch, dass unter der Kombination IFX mit MTX eine etwas längere "Drug Survival"-Zeit von 36,2 Monaten erreicht werden konnte im Vergleich zu der Gruppe der IFX-Monotherapie (35,4 Monate). Eine Verlängerung der "Drug Survival"-Zeit durch die Kombination Infliximab mit MTX bei Patienten mit Psoriasis Arthritis konnte auch in der Arbeit von Fagerli et al. gezeigt werden [128]. Die Kombinationstherapie könnte also bei IFX und bei speziellen Fragestellungen wie z.B. dem Vorliegen einer PsA sinnvoll zu sein.

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass man auch in unserer Kohorte eine Assoziation zwischen der Psoriasis vulgaris mit Gelenkbeteiligung und dem Einsatz von Kombinationstherapien zeigen konnte. Dieser Zusammenhang konnte auch im Biobadaderm Register nachgewiesen werden. Die Arbeit von Pérez-Plaza et al. zeigt, dass bei Patienten mit Psoriasis Arthritis mehr systemische Therapien, vor allem TNF- α -Inhibitoren, mit Kombinationstherapien eingesetzt werden als bei Psoriasis-Patienten ohne Gelenkbeteiligung [129]. Daraus ergibt sich, dass die Kombinationstherapien eine besondere Wichtigkeit bei der Psoriasis vulgaris mit Arthritis spielen.

Im Gegensatz zu den TNF-Inhibitoren ist die Datenlage zu Kombinationstherapien von Ustekinumab mit MTX limitiert. In unserer Arbeit haben 8 Patienten unter Ustekinumab Therapie als Komedikation MTX erhalten. Die "Drug Survival"-Zeit dieser Kombinationstherapie betrug 20 Monate im Vergleich zur "Drug Survival"-Zeit unter der Monotherapie von Ustekinumab mit 41,3 Monaten. Die kürzere Therapiedauer der Kombination lässt sich ggfs. dadurch erklären, dass die Kombination v.a. sekundär bei

Patienten eingesetzt wurde, bei denen Ustekinumab kein optimales Ansprechen auf die Haut oder die Gelenke zeigte.

Unter den Kombinationstherapien konnten wir kein erhöhtes Risiko an unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu den Monotherapien nachweisen, allerdings fanden sich 2 schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in Form einer pulmonalen Sarkoidose und eines Larynx-Karzinoms.

Daten zur Kombination von Biologika mit CsA sind rar und zeigen, dass diese Kombination nur in vereinzelten Fällen eingesetzt wurde und vor allem bei therapieresistenten Fällen mit TNF- α -Inhibitoren oder überlappend mit TNF α -Inhibitoren bei einem Therapiewechsel [130]. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde die Kombination mit Cyclosporin bei einem Patienten zum Therapiewechsel überlappend über einige Monate mit Ustekinumab eingesetzt. Bei einem weiteren Patienten wurde bei primärem Therapieversagen von CsA eine Kombination mit Etanercept eingeleitet. Bei der Kombination von CsA mit Biologika muss eine mögliche additive Wirkung bezüglich der Immunsuppression beachtet werden und die Datenlage zur Sicherheit ist aktuell sehr limitiert, so dass dies nur in speziellen Situationen in Betracht gezogen werden sollte.

Zu den seltenen eingesetzten Kombinationen in unserem Kollektiv gehören auch die Kombination von Leflunomid und Biologika sowie Retinoiden und Biologika. Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis werden Biologika häufiger mit Leflunomid kombiniert [131]. In Einzelfällen wurde diese Kombination in unserer Kohorte bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Haut aber mangelndem Ansprechen auf die Gelenke eingesetzt. Bezüglich der Kombinationstherapie von Biologika mit Retinoiden gibt es mehrere Arbeiten, die eine gute Wirkung und Verträglichkeit bei therapieresistenten Psoriasis-Fällen zeigen [132, 133]. Diese Kombinationstherapie wurde in unserer Arbeit bei n=6 Patienten eingesetzt, v.a. bei Wirkverlust einer Monotherapie. Bei 4/6 Patienten wurde diese Kombination jedoch im Verlauf wieder beendet, meist aufgrund von Wirkverlust, bei 2/6 war diese zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch laufend. Daraus kann man schließen, dass diese Kombination in Einzelfällen sinnvoll sein kann.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Es wurden Daten von 200 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Psoriasis-Sprechstunde der Dermatologischen Klinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin von den 6 vergangenen Jahren (2009 bis 2014) erfasst, davon 77 Patienten mit einer Gelenkbeteiligung. 113 dieser Patienten haben klassische Systemtherapien und 153 Patienten Biologika erhalten. Die Hauptindikation der eingesetzten systemischen Therapie war die Psoriasis der Haut.

Das primäre Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der Wirksamkeit und der häufigsten unerwünschten Wirkungen unter den systemischen Therapien insbesondere zwischen den konventionellen Therapien und den Biologika in der klinischen Routine.

Die Daten aus dieser Kohorte unterstreichen die Wichtigkeit der Komorbiditäten sowie deren Monitoring und eine entsprechende Beratung der Patienten, zum einen bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren (Adipositas), zum anderen auch bezüglich von Depressionen (ggfs. Anwendung spezieller Tools wie Fragebögen).

Die Auswertung unserer Daten zeigte, dass ein Therapieabbruch unter den konventionellen Therapien (76,9%) fast doppelt so hoch war im Vergleich zu den Biologika (40,5%). Wir haben die Gründe der Abbrüche genauer untersucht. Die Beendigung der Therapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen lag bei den Biologika bei 12,4%, während dieser Prozentsatz bei den konventionellen Therapien höher lag (35,3%). In beiden Gruppen hat ein Wirkverlust häufiger zum Therapieabbruch geführt.

Bei der Auswertung der häufigsten unerwünschten Wirkungen konnten wir feststellen, dass Infektionen häufiger unter einer Therapie mit Biologika im Vergleich zu den klassischen Systemtherapien aufgetreten sind, auch wenn diese nicht den häufigsten Abbruchgrund darstellten.

Eine gute Aufklärung der Patienten bei Auftreten von Infektionen hat sich bewährt, damit die Medikamente entsprechend pausiert werden und falls notwendig eine möglichst frühzeitige Therapie eingeleitet werden kann. Dies gilt sowohl für die Biologika als auch MTX oder CsA.

Kutane unerwünschte Wirkungen sind zwar die zweithäufigsten unerwünschten Wirkungen (9,2%) unter Biologikatherapie, stellen aber den häufigsten Grund zum Abbruch der Behandlung in unserer Arbeit dar. In der Gruppe der konventionellen Therapien wurde als häufigste unerwünschte Wirkung ein Leberwertanstieg dokumentiert, welcher auch den häufigsten Abbruchgrund der Therapie darstellt. Allerdings fanden sich auch unter den Biologikatherapien nicht so selten Leberwertveränderungen, am häufigsten unter (bei Ustekinumab n=6/43) und in Einzelfällen auch Blutbildveränderungen (z.B. Lymphopenie unter Etanercept).

Bei Beurteilung der aufgetreten unerwünschten Wirkungen zeigte sich also, dass neben den regelmäßigen Blutkontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten auch unter den Biologikatherapien, Fragen nach kutanen unerwünschten Wirkungen und eine regelmäßige Ganzkörperinspektion wichtig sind. Mit letzterem kann zugleich auch das wichtige Hautkrebs-Screening abgedeckt werden.

In unserer Arbeit wurden auch die "Drug Survival"-Zeiten der verschiedenen Therapien untereinander verglichen. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur, hatte Ustekinumab die längste "Drug Survival"-Zeit (41,3 Monaten). Nachfolgend haben wir die eingesetzten Kombinationstherapien untersucht. Die häufigste Kombination war zwischen Biologika und MTX (n=72/98). Eine Frage mit der wir uns befasst haben, ist, ob Kombinationstherapien zwischen Biologika und MTX sinnvoll sind. Insgesamt betrachtet, waren die Raten der Wirkverluste unter Monotherapien und Kombinationstherapien mit MTX ähnlich hoch (ca. 30,6%), der Unterschied der Raten der unerwünschten Wirkungen zeigte keine statistische Signifikanz. Die Abbrüche unter den Kombinationstherapien lagen höher (55,6%) als unter den Biologika-Monotherapien (ca. 40%).

Die Kombinationstherapien können ggf. von Beginn der Therapie sinnvoll erscheinen, um das primäre Nichtansprechen zu minimieren, vor allem wenn es sich um die Kombination von Adalimumab mit MTX handelt. Unsere Arbeitsergebnisse können als Ausgangspunkt für weitere Langzeituntersuchungen z.B. Register mit längerer Dauer und größeren Patientenzahlen unter Real Life Bedingungen dienen und erste Hinweise für Therapiealgorithmen liefern.

Die vorliegenden Daten unterstreichen, dass bei Patienten mit schweren Formen der Psoriasis und den entsprechenden Komorbiditäten eine first-line Therapie mit Biologika

sinnvoll sein kann und erwogen werden sollte. Bei Auftreten von sekundärem Wirkverlust hat sich in der untersuchten Kohorte die Einleitung einer Kombination mit MTX weniger bewährt, so dass eher ein Wechsel der Therapie sinnvoll erscheint. In Einzelfällen kann jedoch auch eine Kombination von Adalimumab mit MTX zur Verbesserung des primären Nichtansprechens beitragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Cowden A, Van Voorhees AS (2008). Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. In: Weinberg JM, Treatment of Psoriasis. Milestones in Drug Therapy, Birkenhäuser Basel Verlag
2. Fry L, Baker BS, Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol, 2007. 25(6): p. 606-15.
3. Gudjonsson, JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H, Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study.Br J Dermatol, 2003. 149(3): p. 530-4.
4. Henseler T, Christophers E, Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol, 1985. 13(3): p. 450-6.
5. Christophers E, Henseler T, Patient subgroups and the inflammatory pattern in psoriasis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1989. 151: p. 88-92; discussion 106-10.
6. Weisenseel P, Reich K , [Pustular psoriasis].Hautarzt, 2016. 67(6): p. 445-53.
7. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG, Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature, 2007. 445(7130): p. 866-73.
8. Garritsen FM, Kraag DE, de Graaf M, Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection. Clin Exp Dermatol, 2017. 42(5): p. 536-538.
9. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA, Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease.Br J Dermatol, 2010. 163(3): p. 580-5.
10. Schafer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M , [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. Gesundheitswesen, 2011. 73(5): p. 308-13.
11. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W, Genetic Epidemiology of Psoriasis. Curr Dermatol Rep, 2014. 3(1): p. 61-78.

12. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K, Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*, 2007. 16(10): p. 779-98.
13. Alwan W, Nestle FO, Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*, 2015. 33(5 Suppl 93): p. S2-6.
14. Lande R, Gregorio J, Vacchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, Cao W, Wang YH, Su B, Nestle FO, Zal T, Mellman I, Schröder JM, Liu YJ, Gilliet M, Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007. 449(7162): p. 564-9.
15. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL, Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*, 2003. 278(3): p. 1910-4.
16. Mada S, Hayami Y, Naniwa T, Ueda R, The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. *Int J Rheumatol*, 2012. 2012: p. 539683.
17. Mirshafiey A, Simhag A, Nadia M, El Rouby M, Azizi G, T-helper 22 cells as a new player in chronic inflammatory skin disorders. *Int J Dermatol*, 2015. 54(8): p. 880-8.
18. Luan L, Han S, Wang H, Liu X, Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF-alpha treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol*, 2015. 29(2): p. 278-84.
19. Fredriksson T, Pettersson U, Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 1978. 157(4): p. 238-44.
20. Finlay AY, Khan GK, Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 1994. 19(3): p. 210-6.
21. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daude'n E, Gisondi P, Iversen L, Kemény 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. *Arch Dermatol Res*, 2011. 303(1): p. 1-10.

22. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Müller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B, [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011. 9 Suppl 2: p. S1-104.
23. Hengge UR, Röschmann K, Candler H, Single-center, non interventional clinical trial to assess the safety, efficacy, and tolerability of a dimeticone-based medical device in facilitating the removal of scales after topical application in patients with psoriasis corporis or psoriasis capitis. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 2017 Jun 15;7:41-49
24. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Hölzle E, Hönigsmann H, Lehmann P, Peters T, Röcken M, Scharffetter-Kochanek K, Schwarz T, Simon J, Tanew A, Weichenthal M, S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016. 14(8): p. 853-76.
25. Weinstein GD, Jeffes E, McCullough JL, Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1990. 95(5 Suppl): p. 49s-52s.
26. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, Johnston A, Katsambas A, Lison AE, Naeyaert M, Nakagawa H, Paul C, Vanaclocha F, Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol*, 2004. 150 Suppl 67: p. 11-23.
27. Krupp P, Monka C, Side-effect profile of cyclosporin A in patients treated for psoriasis. *Br J Dermatol*, 1990. 122 Suppl 36: p. 47-56.
28. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, von Kiedrowski R, Rustenbacj SJ, Purwins S, Reich K, German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014. 12(1): p. 48-57.
29. Fallah Arani SF, Neumann H, Hop WCJ, Thio HB, Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol*, 2011. 164(4): p. 855-61.

30. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T, Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis--a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009. 7(7): p. 603-11.
31. Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN, Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol*, 2003. 149(2): p. 363-9.
32. Nieuwkamp D, Murk JL, van Osten BW, PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med*, 2015. 372(15): p. 1474-6.
33. Longbrake EE, Naismith RT, Parks BJ, Wu GF, Cross AH, Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: Risk factors and clinical significance. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2015. 1.
34. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, Tebbs VM, Pau-Charles I, Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(R) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol*, 2017. 176(3): p. 615-623.
35. Sbidian E, Maza A, Montaudie , Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Joly P, Jullien D ,Le Maitre M, Misery L, Richard M-A, Paul C, Ortonne J-P , Bachelez H, Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011. 25 Suppl 2: p. 28-33.
36. Racz E, Prens EP, Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*, 2015. 33(1): p. 79-89.
37. Kalb, RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier M, Langholff 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): p. 961-9.
38. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, Goyal K, Langholff W, Fakharzadeh S, Srivastava B, Langley RG, Risk of malignancy with systemic

psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 77(5): p. 845-854.e5.

39. Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ, Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine*, 2018. 101: p. 78-88.

40. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP, Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*, 2017.76(4): p. 632-638.

41. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, Strangfeld A, Zink A, Mariette X, Finckh A, Canhao H, Iannone F, Zavada J, Morel J, Gottenberg JE, Hyrich KL, Listing J, Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*, 2017. 76(2): p. 386-391.

42. Addimanda O, Possemato N, Caruso A, Pipitone N, Salvarani C, The Role of Tumor Necrosis Factor-alpha Blockers in Psoriatic Disease. Therapeutic Options in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 2015. 93: p. 73-8.

43. de Eusebio E, Armario-Hita JC, de Miquel VA, Treatment of psoriasis: focus on clinic-based management with infliximab. *Am J Clin Dermatol*, 2014.15 Suppl 1: p.S5-16

44. Wee JS, Petrof G, Jackson K., Barker JNWN, Smith CH, Infliximab for the treatment of psoriasis in the U.K.: 9 years' experience of infusion reactions at a single centre. *Br J Dermatol*, 2012. 167(2): p. 411-6.

45. Fachinformation Humira

46. Chimenti MS, Teoli M, Saraceno R, Dattola A, Ventura A, Chiricozzi A, Chiaramonte C, Perricone R, Chimenti S, Golimumab in patients affected by moderate to severe psoriatic arthritis: an open-label study in thirty-two patients previously treated with other biologics. *Dermatology*, 2013. 227(4): p. 305-10.

47. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, Filippetti M, Toma L, Latini A, Di Cecio M, Giuliani A, Vocaturo A, Trento E, D'Agosto G, Francesconi F, Cataldo A, Vento A, Cilenti V, Berardesca E, Ameglio F, Cordiali Fei F, Ensoli F, High

prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2011. 25(2): p. 213-20.

48. Gisondi P , Cazzaniga S, Chimenti S, Maccarone M, Picardo M, Girolomon Gi, Naldi L and the Psocare Study Group, Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. treatment with cyclosporin for psoriasis. *BritishJournal ofDermatology Dermatology* 2015 Jun;172(6):1613-20

49. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, Panizzon RG, Saurat JH, Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol*, 2009. 161(4): p. 797-800.

50. Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T, Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res*, 2015. 76(8): p. 419-27.

51. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, Peserico A, Guerra AP, Vena GA, Safety of anti-TNFalpha agents in the treatment of psoriasis and psoriaticarthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012. 34(4): p. 548-60.

52. Gelfand JM, Shin DB , Neimann AL , Wang X , Margolis DJ, Troxel AB, The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2006. 126(10): p. 2194-201.

53. Cather JC, Crowley JJ, Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2014. 15(6): p. 467-78.

54. Philipp S, Wilsmann-Theis D, Weyergraf A, Rotterdam S, Frambach Y, Gerdes S, Mössner R, Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs - a report of 39 cases. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012. 10(11): p. 821-37.

55. Soliman A , Nofal E, Nofal A, El desouky F, Asa M, Combination therapy of methotrexate plus NBUVB phototherapy is more effective than methotrexate monotherapy in the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2015. 26(6): p. 528-34.

56. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, Abrouk M, Nakamoura M, Zhu TH, Liao W, Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*, 2016. 6: p. 93-104.
57. Mok CC, van der Kleij D, Wolbink GJ, Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNFalpha biologics in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*, 2013. 32(10): p. 1429-35.
58. van Kuijk, A.W., et al., Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(3): p. 624-5.
59. Praveenkumar U., Ganguly S, Ray L, Nanda SK, Kuruvila S, Prevalence of Metabolic Syndrome in Psoriasis Patients and its Relation to Disease Duration: A Hospital Based Case-Control Study. *J Clin Diagn Res*, 2016. 10(2): p. Wc01-5.
60. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G, Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med (Lausanne)*, 2015. 2: p. 1.
61. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A, Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol*, 2015. 7(3): p. 315-26.
62. Oliveira MD, Oliveira Rocha Bde O, Duarte GV, Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*, 2015. 90(1): p. 9-20.
63. Rosa DJ, Machado RF, Matias FAT, Cedrim SD, Noronha FL, Gaburri D, Gamonal A, Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. 26(3): p. 348-53.
64. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM, Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *Bmj*, 2013. 347: p. f5961.
65. Ogdie A, Weiss P, The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015. 41(4): p. 545-68.

66. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M, Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009. 160(5): p. 1040-7.
67. Olivieri I, Padula A, D 'Angelo S, Cutro MS , Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl*, 2009. 83: p. 28-9.
68. Napolitano M, Caso F , Scarpa R, Megna M, Patrì A, Balato N, Costa L, Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*, 2016. 35(8): p. 1893-901.
69. Moll JM, Wright V, Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1973. 3(1): p. 55-78.
70. Acosta Felquer ML, FitzGerald O, Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2015. 33(5 Suppl 93): p. S26-30.
71. Schmieder A, Peitsch WK, Psoriasis in besonderen Lokalisationen. *Hautarzt*, 2016. 67(6): p. 454-63.
72. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londoño J, Valle R, Zabaleta J, Yaqub Z, Espinoza LR, Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol*, 2006. 12(5): p. 226-9.
73. Inanc N, Dalkılıç E , Kamalı S, Kasapoglu-Güenal , Elbir Y, Direskeneli H, Inanc M, Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2007. 26(1): p. 17-23.
74. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(8): p. 2665-73.
75. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus, *Diabetologie und Stoffwechsel* .2014; 9: S96–S99
76. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000. 894: p. i-xii, 1-253.
77. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Adherence to treatment in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20(4): p. 370-9.

78. Duffin KC, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, Shin DB, Van Voorhees AS, Gelfand JM, Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol*, 2014. 170(3): p. 672-680.
79. van den Reek JM, van Lüumig PPM, Otero ME, Zweegers J, van de Kerkhof PCM, Ossenkoppele PM, Njoo MD, Mommers JM, Koetsier MIA, Arnold WP, Sybrandy-Fleuren BAM, Kuijpers ALA, Andriessen MPM, Seyger MMB, Kievit W, de Jong EMGJ, Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the Bio-CAPTURE network. *Br J Dermatol*, 2014. 170(5): p. 1158-65.
80. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M, The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One*, 2013. 8(5): p. e63619.
81. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ, Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*, 2005. 141(12): p. 1537-41
82. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Menter A, Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*, 2014. 171(1): p. 137-47.
83. Ogawa E, Okuyama R, Seki T, Kobayashi A, Oiso N, Muto M, Nakagawa H, KAWADA A, Epidemiological survey of patients with psoriasis in Matsumoto city, Nagano Prefecture, Japan. *J Dermatol*, 2018. 45 (3): p. 314-317.
84. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P, Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64 Suppl 2: p. ii14-7.
85. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS, The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(10): p. 1373-8.
86. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD, The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 68(4): p. 915-923

87. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M, Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017. 31(1): p. 151-157.
88. Chamoun A, et al., [Psoriasis and depression]. *Rev Med Brux*, 2015. 36(1): p. 23-8.
89. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro C, Langholff W, Menter A. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatology* 2014 Jul;171(1):137-47.
90. Löwe B, Kroenke K, Herzoga W, Gräfe K, Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord*, 2004. 81(1): p. 61-6.
91. Hausarbeit von Frau Verena Higl, Verbesserung der Diagnostik assoziierter psychischer Erkrankungen wie Depressionen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, WiSe 2011/12.
92. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC, A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol*, 2014. 13(7): p. 848-53.
93. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, Lunt M, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*, 2015. 135(11): p. 2632-40.
94. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Ksov L, Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2011. 164(5): p. 1091-6.
95. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Chavers S, Naessens D, Sermon J, Krueger GG, Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. 30(7): p. 1148-58.

96. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerdts S, Peitsch WK, "Drug-Survival"-Raten und Gründe für den Abbruch von Systemtherapien bei Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016. 14(11): p. 1090-1101.
97. Otero ME, van den Reek JM, Seyger MM, van de Kerkhof PC, Kievit W, de Jong EM, Determinants for drug survival of Methotrexate in patients with psoriasis, split for different reasons of discontinuation - Results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol*, 2017.
98. Wain EM, Darling MI, Pleass RD, Barker JNWN, Smith CH, Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Dermatol*, 2010. 162(2): p. 427-34.
99. Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanachlocha Sebastián F, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, De la Cueva-Dobao P, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL, Alsina-Gibert M, López-Estebanz JL, Ferrán M, Torrado R, Carrascosa JM, Carazo C, Rivera R, Jiménez-Puya R, García-Doval I, Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008-2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. 29(1): p. 156-63.
100. Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, Cook RJ, Chandran V, Gladman DD, The Incidence and Predictors of Infection in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Longitudinal Observational Cohorts. *J Rheumatol*, 2016. 43(2): p. 362-6.
101. Freling E, Baumann C, Cuny JF, Bigard MA, Schmutz JL, Barbaud A, Peyrin-Biroulet L, Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(8): p. 1186-96.
102. Weisenseel P, Reich K, Paradoxical skin reactions under therapy with TNF-alpha antagonists. *Z. Rheumatology*, 2013 Jun;72(5):423-8.
103. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S, Anti-TNF antibody-induced psoriasiforme skin lesions in patients with inflammatory bowel disease

are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22 expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63:567–577.

104. Segaert W, Hermans C, Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol* (2017) 18:771–787

105. Béné J, Moulis G, Auffret M, Lefevre G, Coquerelle P, Coupe, Péré P, Gautier P, Alopecia induced by tumour necrosis factor-alpha antagonists: description of 52 cases and disproportionality analysis in a nationwide pharma covigilance database. *Rheumatology* 2014;53:1465-1469.

106. Choquette D, Faraawi R, Chow A, Rodrigues J, Bensen WJ, Nantel F, Incidence and Management of Infusion Reactions to Infliximab in a Prospective Real-world Community Registry. *J Rheumatol*, 2015. 42(7): p. 1105-11.

107. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Publish Date: August 9, 2006

108. Ismail N, Rogers S, Kirby B, Lally A, Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. *Br J Dermatol*, 2014. 171(2): p. 397-402.

109. Fachinformation Fumaderm®initial/Fumaderm®

110. Fachinformation Enbrel 50mg Fertigspritze

111. Pepper AN, Talreja N, Cowan GM, Glaum MC, Lockey RF, Lymphopenia induced by Etanercept, *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mar;112(3):262-3.

112. Powles AV, Hardman CM, Porter WM, Cook T, Hulme B, Fry L, Renal Function after 10 years treatment with cyclosporin for psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1998;138:443-449 .

113. Cabello Zurita C, Grau Pérez M, Hernández Fernández CP, González Quesada A, Valerón Almazán P, Vilar Alejo J, Carretero Hernández G, Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *Journal of Dermatological Treatment* 2017 Aug;28(5):401-405

114. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L, Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(10): p. 1421-6.
115. Egeberg A, Thyssen JP, Gislason GH, Skov L, Skin cancer in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. 30(8): p. 1349-53.
116. Reddy SP, Martires K, Wu JJ, The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 76(4): p. 639-647.e2.
117. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D, Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol* 2014 Feb;170(2):366-73.
118. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L, Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2015. 172(1): p. 244-52.
119. van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lümig PPM, Diressen RJB, Ossekoppele PM, Njoo MD, MommersJM, Koetsier MIA, Arnold WP, Sybrandy-Fleuren BAM, Kuijpers ALA, Andriessen MPM, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB, de Jong EMG, 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*, 2014. 171(5): p. 1189-96.
120. Thomas K, Flouri I, Repa A, Fragiadaki K, Sfikakis PP, Koutsianas C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA, Petrikkou E, Sidiropoulos P, Vassilopoulos D, High 3-year golimumab survival in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: real world data from 328 patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2017.
121. Feuerhahn J., Blome C., Radtke M., Augustin M., Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012Aug;304(6):433-41.

122. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, Mrowietz U, Reich K, Reusch M, Strömer K, Thaçi D, von Kiedrowski R, Radtke MA, The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res.* 2016 Aug;308(6):389-400.
123. Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS, Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*, 2015. 151(4): p. 432-8.
124. Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Evans I, McElhone K, Owen CM, Burden AD, Smith CH, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol*, 2016.
125. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, Dijkamns BA, Tak PP, Wolbink GJ, Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(7): p. 921-6.
126. Behrens F, Koehm M, Arndt U, Wilitig BM, Greger G, Thaçi D, Scharbatke E, Tony HP, Burkhard H, , Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study. *J Rheumatol*, 2016. 43(3): p. 632-9.
127. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008. 159(2): p. 460-3.
128. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rødevand E, Kalstad S, Mikkelsen K, Kvien TK, , The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*, 2014. 73(1): p. 132-7.
129. Perez-Plaza A, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, Dela Cueva-Dobao P, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL, Alsina M, López-Estebanz JL, Ferrán M, Torrado R, Carrascosa JM, Llamas-Velasco M, Rivera R, Jiménez-Puya R, García-Doval I, Descalzo MA, Comparison of phenotype,

comorbidities, therapy and adverse events between psoriatic patients with and without psoriatic arthritis. Biobadaderm registry. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017.

130. Cohen Barak E, Kerner M, Rozenman D, Ziv M, Combination therapy of cyclosporine and anti-tumor necrosis factor alpha in psoriasis: a case series of 10 patients. Dermatol Ther, 2015. 28(3): p. 126-30.

131. Murdaca G, Spano F, Puppo F, Use of leflunomide plus TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf, 2013. 12(6): p. 801-4.

132. Smith ECA, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M, Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. Int J Dermatol, 2008. 47(5): p. 514-8.

133. Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR, Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis-- a case series. J Dermatolog Treat, 2006. 17(2): p. 86-9.

7. Anhang

7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ioanna Charitidou versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Sicherheit und Wirksamkeit einer systemischen Psoriasis-Therapie unter Alltagsbedingungen einer Psoriasis-Spezialsprechstunde, Safety and Efficacy of systemic psoriasis treatment under Real life conditions of a special outpatient clinic of psoriasis, 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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) 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

Ioanna Charitidou

7.2. Curriculum Vitae

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

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Sterry für die Ermöglichung dieser Promotion und die Vergabe des interessanten Promotionsthemas bedanken.

Bei Frau Dr. med. Sandra Philipp möchte ich mich für die engagierte wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit bedanken. Mit Ihrem fachlichen Rat und wertvollen Ideen konnte diese Arbeit bearbeitet werden. Mit Ihrer Diskussionsbereitschaft konnten Probleme jeglicher Art gelöst werden. Für die produktive Zusammenarbeit danke ich Ihr vom ganzen Herzen.

Bei Herrn Dr.med. Robert Sabat bedanke ich mich für seine Hilfe in statistischen Fragen. Für fruchtbare Gespräche, wertvolle Anregungen und nicht nachlassende Unterstützung möchte ich Herrn Dr. med. Georgios Kokolakis danken. Frau Verena Higl danke ich für die Verfügung Ihrer Hausarbeit. Außerdem schulde ich einen ganz besonderen Dank Herrn Dr. med. Martin Miehe, der mich bei dem Beginn dieser Arbeit entscheidend unterstützt und motiviert hat. Frau Dr. rer. nat. Katrin Witte danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Danken möchte ich außerdem alle Ärzte der Psoriasis Sprechstunde der Charité und das Pflegepersonal der Poliklinik der Charité für die Bereitstellung der Patientenakten.

Mein tiefer Dank gilt auch meiner Familie, die mich auf meinem Weg bisher mit Liebe und Geduld begleitet hat. Sie waren immer an meiner Seite und haben mich in allen Lebenslagen moralisch unterstützt. Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinem Ehemann Anastasios Zormpas, der mich bei der Erreichung meiner persönlichen Ziele mit großem Interesse unendlich unterstützt hat. Herzlichen Dank für seinen wertvollen Beistand, den er mir jederzeit gegeben hat. Meiner lieben Anthea Makouli danke ich für die vielen motivierenden Gesprächen und die nützlichen Tipps bei der Erstellung der Arbeit.