

PSORIASIS-THERAPIEN – FLEXIBLE ANPASSUNG BEI VERÄNDERTEN ANFORDERUNGEN

Dr. med. Florian Schenck, Facharzt für Dermatologie,

Hautärzte Zentrum Hannover

VNR: 2760909013008890016 | Gültigkeit: 09.10.2023 – 09.10.2024

1 EINLEITUNG

Psoriasis ist eine **chronische, inflammatorische Systemerkrankung** und bedarf daher einer permanenten und disziplinierten Therapieanwendung. Oft verläuft die Erkrankung schubartig, wobei sich Phasen mit milder und ausgeprägter Symptomatik abwechseln [Koo et al. 2017]. Diese **Phasensymptomatik** besteht sowohl mit als auch ohne Therapie. **Auslöser der Krankheits-schübe können extrinsischen oder intrinsischen Ursprungs sein** und werden als Triggerfaktoren bezeichnet (**Tabelle 1**) [Kamiya et al. 2019].

Der Phasensymptomatik liegt eine fluktuierende Krankheitsaktivität zugrunde, welche oft eine flexible Therapie erfordert, um eine stetige Symptomkontrolle zu gewährleisten. Hierfür gibt es unterschiedliche Möglich-

keiten, auf die im Folgenden eingegangen wird. Dabei gilt, dass eine kontinuierliche Therapeutikanutzung einem Therapiewechsel oder -pausen vorzuziehen ist, um ein Wiederaufflammen der Symptome zu verhindern [Augustin et al. 2020, Feldman et al. 2018]. Die spezifische Wirkweise und das gute Sicherheitsprofil von Biologikatherapien begünstigen eine dauerhafte Nutzung. Im Vergleich zu alten Psoriasis-Medikamenten, welche nicht die aktuellen Zulassungsverfahren durchlaufen haben, haben sie meist weniger Nebenwirkungen. Allerdings weisen Patienten mit vorangegangenen Biologikatherapien ein schlechteres Therapieansprechen auf nachfolgende Präparate auf als Patienten ohne Wechsel [Fagerli et al. 2013]. Selbst Patienten, die nach einer Behandlungspause das gleiche Biologikum verabreicht bekommen, zeigen bei manchen Therapien nicht die gleiche Antwort wie zuvor [Blauvelt et al. 2017, Gordon et al. 2015].

Ziel dieser CME ist es, einen Einblick in die Ursachen und Ausprägungen der Phasensymptomatik bei Psoriasis zu geben sowie aufzuzeigen, wie Arzt und Patient damit umgehen können und was dabei zu beachten ist. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf den Biologikatherapien, die aufgrund angepasster Zulassungen die Möglichkeit der flexiblen Dosisanpassung ermöglichen.

Tabelle 1: Extrinsische und intrinsische Triggerfaktoren; modifiziert nach [Kamiya et al. 2019].

Extrinsische Triggerfaktoren	Intrinsische Triggerfaktoren
• Stressauslöser	• Metabolisches Syndrom
• Medikamenteneinnahme	• Fettleibigkeit
• Impfungen	• Diabetes mellitus
• Infektionen	• Fettstoffwechselstörung
• Nikotin/Alkohol	• Bluthochdruck
• Fettleibigkeit	• Mentaler Stress

2 VERLAUFSFORMEN

Bei der Psoriasis wechseln sich **unabhängig vom Schweregrad Phasen mit verstärkter und mit weniger ausgeprägter Hautsymptomatik** ab. 17 – 55 % der Patienten gehen in Remission, deren zeitliche Länge stark variiert [Lima 2013]. Der Krankheitsverlauf der **Psoriasis-Arthritis, welche ca. ein Drittel der Patienten im Verlauf entwickelt, ist ebenfalls schubförmig und zusätzlich chronisch-destruierend** [Tiwari und Brent 2022]. Es kommt zu einem Wechsel zwischen Phasen mit hoher und niedriger Entzündungsaktivität, wobei Phasen der Verschlechterung der Haut- und Gelenkmanifestation nicht miteinander verbunden sein müssen [Leonard et al. 1978].

Die charakteristische Phasensymptomatik der Psoriasis lässt sich dabei grob in vier Aktivitätstypen unterteilen (**Abbildung 1**): einen stabilen (Typ 1), einen instabilen (Typ 2), einen Winter- (Typ 3) und einen Sommer-Typ (Typ 4). Beim stabilen Typ, von dem 40,8 % der Patienten betroffen sind, variiert die Krankheitsschwere nur leicht im Verlauf eines Jahres [Mrowietz et al. 2021]. Bei der Mehrheit der Patienten wechseln sich hingegen Phasen mit hoher und niedriger Krankheitsaktivität ab [Mrowietz et al. 2021]. Beim Winter-Typ (30,6 %) ist die Krankheitsschwere während der Wintermonate am höchsten, während es beim Sommer-Typ (6,0 %) genau umgekehrt ist. Bei 22,6 % der Patienten kommt es zu Phasen unabhängig von der Jahreszeit [Mrowietz et al. 2021].

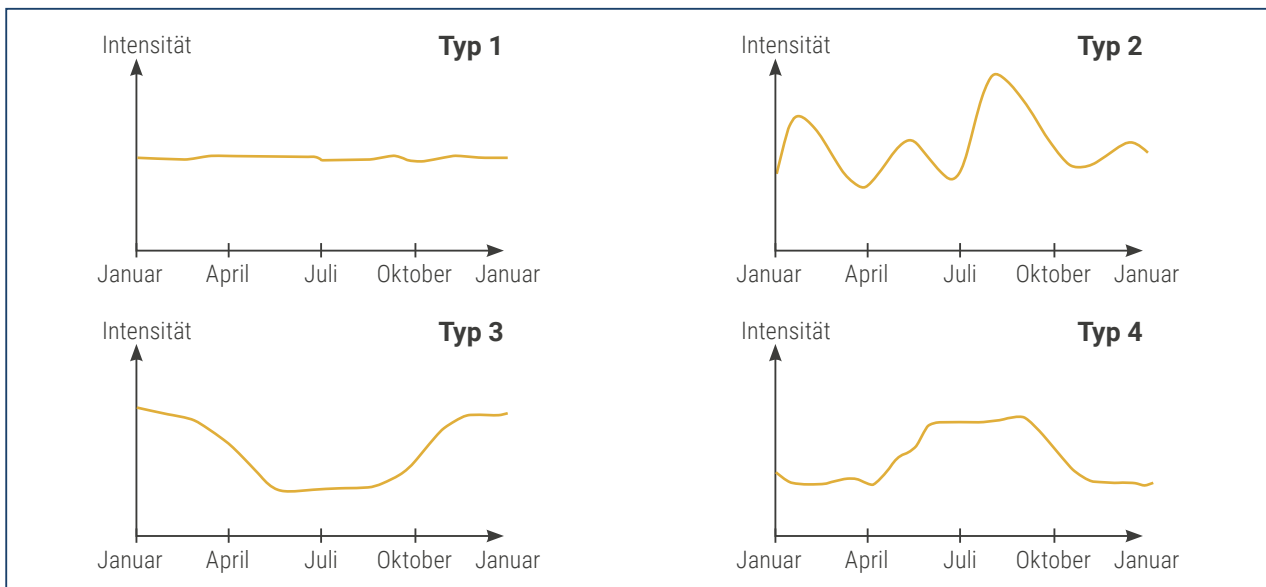


Abbildung 1: Psoriasis-Aktivitätstypen; modifiziert nach [Mrowietz et al. 2021].

3 EINTEILUNG DES SCHWEREGRADES

Psoriasis wird abhängig vom Schweregrad in zwei Gruppen unterteilt: eine leichte und eine mittelschwere bis schwere Psoriasis. Die Erkrankungsschwere wird über den **Psoriasis Area and Severity Index (PASI)**, die **Body Surface Area (BSA)** und den **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** bestimmt [AWMF 2021]. Dabei beurteilt der PASI den prozentualen Anteil der

betroffenen Körperoberfläche als BSA sowie die Symptomstärke in Form von Rötung, Dicke der Plaques und Stärke der Schuppenbildung auf einer Skala von 0 bis 72 Punkten [Fredriksson und Pettersson 1978, Puzenat et al. 2010]. Der DLQI dient der Messung der Lebensqualitätseinschränkung (Skala 0 – 30) in den vorangegangenen sieben Tagen durch Beantwortung

von zehn Fragen zu privaten, beruflichen und alltäglichen Aktivitäten sowie zum Wohlbefinden [Finlay und Khan 1994]. Bei der leichten Psoriasis liegen alle drei Parameter bei maximal 10 Punkten, während bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis BSA oder PASI sowie DLQI bei über 10 Punkten liegen [AWMF 2021].

Liegen sog. **Upgrade-Kriterien** vor, weil Sonderlokalisationen betroffen sind, findet ebenfalls eine Einordnung in die mittelschwere bis schwere Psoriasis statt. Zu diesen Kriterien zählen:

- der Befall sichtbarer Areale,
- eine ausgeprägte Erkrankung der Kopfhaut,
- eine Erkrankung des Genitalbereiches,

- eine Erkrankung der Handflächen und/oder Fußsohlen,
- das Vorliegen von Onycholyse oder einer Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln,
- Kratzen aufgrund von Juckreiz und
- das Vorhandensein therapieresistenter Plaques [AWMF 2021].

Die Phasensymptomatik wird bei der Bestimmung des Schweregrades hingegen nicht berücksichtigt. Die Behandlung der Psoriasis ist deshalb vom Schweregrad zum Diagnosezeitpunkt abhängig. Daher ist es wichtig, eine einmal gewählte Therapie flexibel an die schwankenden Bedürfnisse der Patienten anpassen zu können, ohne bei Phasensymptomatik jedes Mal die Therapie wechseln zu müssen.

4 THERAPIEOPTIONEN

4.1 ÜBERSICHT

Topische Therapien zur alleinigen Behandlung zeigen eine breite, unspezifische Wirkung und werden bei der leichten Psoriasis eingesetzt, während **Phototherapien**

und **systemische Therapien** bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis Anwendung finden (**Tabelle 2**) [AWMF 2015, AWMF 2021].

Tabelle 2: Übersicht der Therapieoptionen bei Psoriasis vulgaris; modifiziert nach [AWMF 2015, AWMF 2021, Kiedrowski et al. 2019].

Leichte Psoriasis	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis	
	Erstlinie	Zweitlinie
Topische Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Calcineurin-Inhibitoren* • Dithranol • Kortikoide • Laser • Tazaroten • Teer** • Vitamin-D3-Analoga Phototherapie: <ul style="list-style-type: none"> • Selektive UVB-Therapie (300 – 320 nm, vorzugsweise 311 nm) 	Phototherapie: <ul style="list-style-type: none"> • Balneophototherapie • UVA-Phototherapie • UVB-Phototherapie: UVB-Breitspektrum; Selektive UVB-Therapie (300 – 320 nm, vorzugsweise 311 nm); UVB 308 nm (Excimer-Laser) • PUVA: Orale PUVA, Bade-PUVA, Creme-PUVA Konventionelle systemische Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • Fumarate • Ciclosporin • Methotrexat Biologika: <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab Pegol • Ixekizumab • Secukinumab • Brodalumab • Guselkumab • Risankizumab • Tildrakizumab 	<i>Small Molecule:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast Biologika: <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Infliximab • Ustekinumab

Bimekizumab wurde erst nach Erscheinen der Leitlinie zugelassen und ist daher in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

*Off-Label; **wird nicht mehr eingesetzt;

UV, Ultraviolett; UVA, Ultraviolett A; UVB, Ultraviolett B; PUVA, Psoralen plus Ultraviolett A

4.2 ZIELSTRUKTUREN FÜR THERAPEUTIKA ENTSPRECHEND DER PSORIASIS-PATHOGENESE

Die Psoriasis wird durch eine **Dysregulierung des angeborenen und des adaptiven Immunsystems** verursacht. Immunzellen des angeborenen Immunsystems schütten Zytokine aus (**Tumornekrosefaktor alpha [TNF α]**, **Interferon-alpha [IFN- α]** und -gamma [IFN- γ], Interleukin-[IL]-1-beta und IL-6), welche dendritische Zellen stimulieren, IL-12 und IL-23 freizusetzen. Zudem haben **IL-12 und IL-23** die Differenzierung von Typ-17- und Typ-1-Helfer-T-Zellen zur Folge, die in der Sezernierung von weiteren Botenstoffen wie **IL-17A, IL-17F** und IL-22 mündet. IL-17 und IL-22 aktivieren Keratinozyten und weitere Zellen der Epidermis zu erhöhter Proliferation, welche sich in den Plaques auf der Haut zeigt (**Abbildung 2**) [Nestle et al. 2009, Puig et al. 2022]. Die konstant ablaufenden Entzündungsprozesse stellen dabei eine hohe Belastung für den Organismus des Betroffenen dar und führen zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit schwerer Psoriasis [Gelfand et al. 2007].

Tabelle 3: Biologika und deren Zielstrukturen nach Spezifität bei Psoriasis vulgaris; modifiziert nach [Fachinfo-Service 2022].

Biologika	Zielstruktur	EU-Zulassung
Bimekizumab	IL-17A/F	2021
Brodalumab	IL-17-Rezeptor	2017
Ixekizumab	IL-17A	2016
Secukinumab	IL-17A	2015
Guselkumab	IL-23	2017
Risankizumab	IL-23A	2019
Tildrakizumab	IL-23	2018
Ustekinumab	IL-12/23	2009
Adalimumab	TNF α	2003
Certolizumab Pegol	TNF α	2009
Etanercept	TNF-Rezeptor	2000
Infliximab	TNF α	1999

EU, Europäische Union; IL, Interleukin; TNF, Tumornekrosefaktor

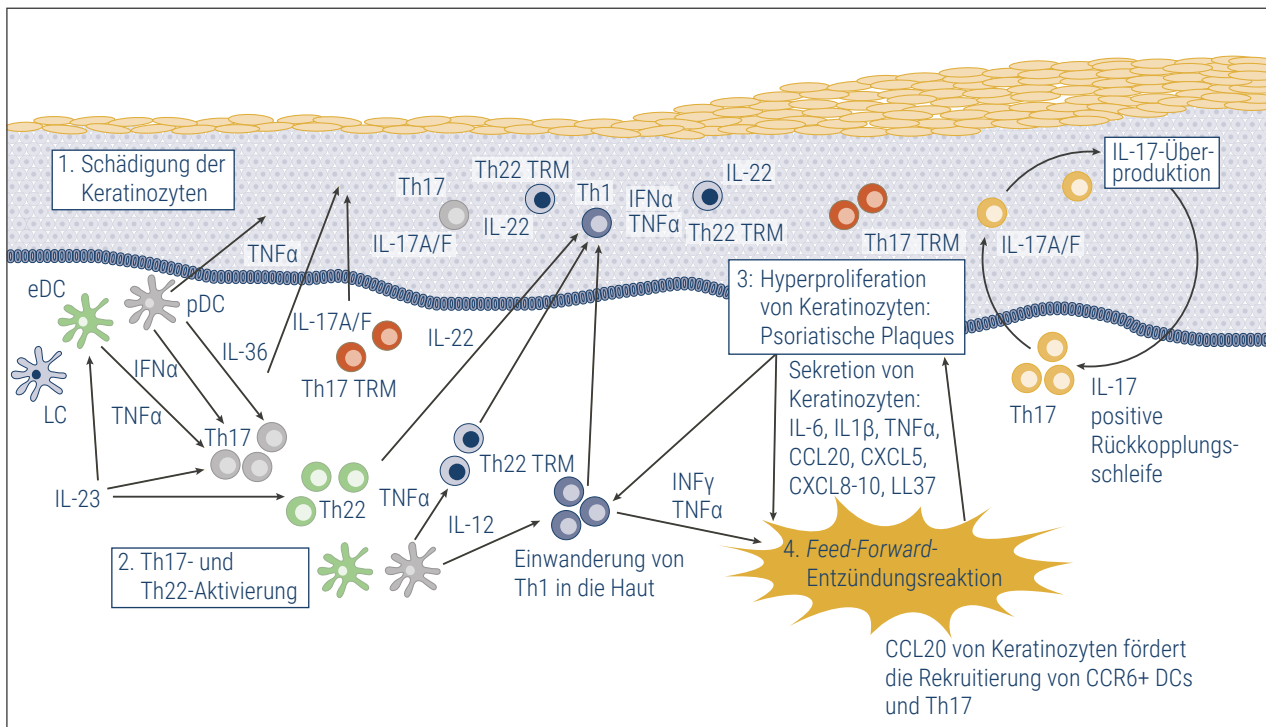


Abbildung 2: Pathogenese der Psoriasis; modifiziert nach [Puig et al. 2022]. CCL, C-C-Motiv-Chemokin-Ligand; CCR, C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor; CXCL, C-X-C-Motiv-Chemokin-Ligand; DC, Dendritic Cell; eDC, epidermal Dendritic Cell; IFN, Interferon; IL, Interleukin; LC, Langerhans Cell; pDC, plasmacytoid Dendritic Cell; TNF, Tumornekrosefaktor; TRM, Tissue-Resident Memory Cell; Th, Helfer-T-Zelle

Schlüsselmediatoren dieses fortwährenden Entzündungsprozesses können mit neuen Therapieansätzen gezielt reguliert werden. Die sog. Biologika sind hochwirksam und haben verschiedene Zytokine der Entzündungskaskade oder deren Rezeptoren als Zielstrukturen (Tabelle 3) [AWMF 2021]. Dabei handelt es sich um humane monoklonale Antikörper mit Ausnahme von

Certolizumab Pegol, welches ein humanes Antikörper-Fab-Fragment ist, und Etanercept, bei dem es sich um ein humanes Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein handelt [Fachinfo-Service 2022]. Zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen sind derzeit Biologika, die gegen IL-12/23, IL-17, IL-23 oder TNF α gerichtet sind [AWMF 2021].

5 THERAPIEZIEL UND THERAPIEAUSWAHL

Das endgültige Therapieziel der Psoriasis-Behandlung ist das **vollständige Abklingen von kutanen Symptomen**. Da dies jedoch nicht bei allen Patienten erreicht werden kann, gilt ein **PASI-75-Ansprechen als minimales Therapieziel**. Mittlerweile sind jedoch auch höhere Therapieziele wie ein PASI-90-Ansprechen beim Einsatz von Biologika beim Großteil der Patienten zu erreichen [AWMF 2021].

Wird das Therapieziel bis zu einem festgelegten Zeitpunkt nicht erreicht, sollte die Therapie angepasst werden (**Abbildung 3**) [Kiedrowski et al. 2019]. Der Kontrollzeitraum von drei Monaten zeigt dabei an, wie lange Behandlungserfolge beobachtet werden sollten, um zu bewerten, ob es sich um Psoriasis-typische

phasenhafte Schwankungen oder mangelndes bzw. nachlassendes Therapieansprechen handelt.

Zur Anpassung der Therapie gibt es verschiedene Möglichkeiten, auf die später noch genauer eingegangen wird [AWMF 2021]. Neben der Intensivierung einer Lokaltherapie können:

- eine Anpassung der Dosis (Erhöhung der Dosierung oder Verkürzung des Gabeintervalls),
- der Beginn einer Kombinationstherapie oder
- der Einsatz eines alternativen Präparats oder Verfahrens erwogen werden.

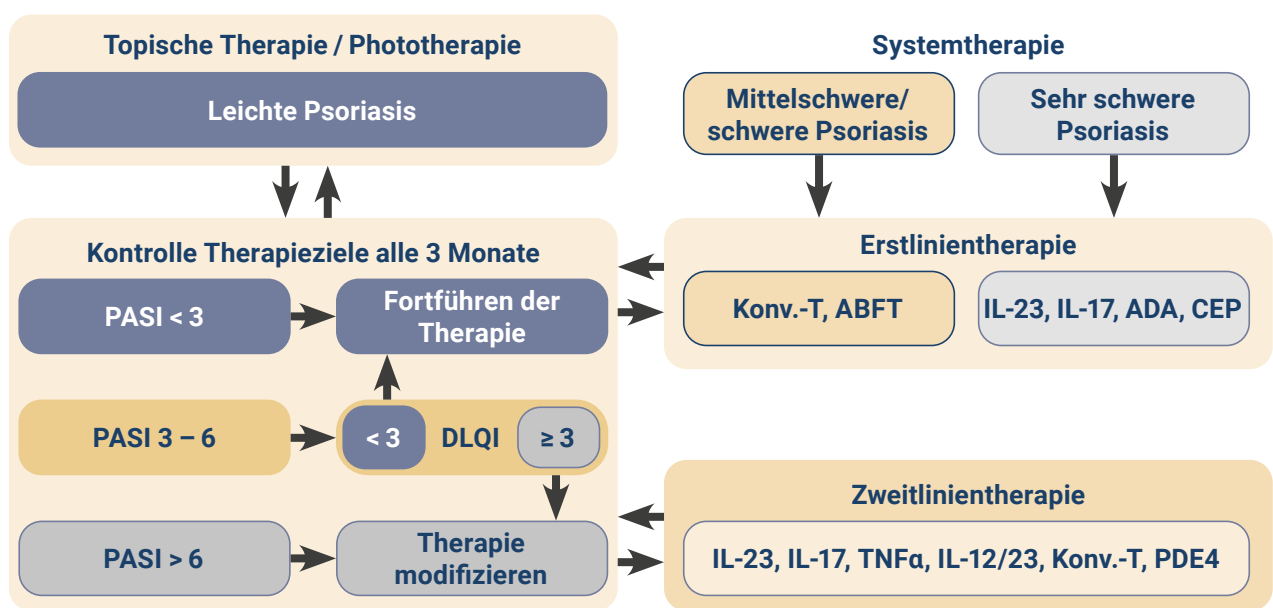


Abbildung 3: Behandlungspfad Psoriasis; modifiziert nach [Kiedrowski et al. 2019]. ABFT, Ambulante Balneophototherapie; ADA, Adalimumab; CEP, Certolizumab Pegol; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; IL, Interleukin; Konv.-T, konventionelle Systemtherapie; PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*; PDE4, Phosphodiesterase-4-Inhibitor; TNF, Tumornekrosefaktor

5.1 ANFORDERUNGEN AN DIE THERAPIE

Bei der Wahl der Therapie ist nicht allein die **Krankheitsschwere** der Psoriasis von Bedeutung, sondern auch, welche **Körperareale** betroffen sind und ob **Begleiterkrankungen** vorliegen [AWMF 2021].

Topische Lokalthérapien sind zwar bedarfsgerecht einsetzbar, werden jedoch von vielen Patienten aufgrund des regelmäßigen und andauernden Auftragens als belastend und störend empfunden. Zusätzlich sind die betroffenen Stellen für die Patienten oft schwer zu erreichen (z. B. zwischen den Schulterblättern) oder zu zahlreich. Hinzu kommt die Angst vor eventuellen Nebenwirkungen aufgrund der langen Anwendung und die Unzufriedenheit mit der Wirksamkeit der Behandlung [Lebwohl et al. 2021].

Sind **Sonderlokalisationen** wie Nägel, Kopfhaut, Intimbereich, Handflächen und Fußsohlen betroffen, so sind diese besonders schwer zu behandeln und werden auch als *Challenging* oder **Difficult-to-Treat Areas** bezeichnet [Callis Duffin et al. 2021, Egeberg et al. 2020]. Vor allem topische Therapien sind in diesen Bereichen schwierig anzuwenden und führen dadurch zu verringerter Wirksamkeit und mangelnder Therapietreue. Daher müssen oft systemische Therapien eingesetzt werden [Sarma 2017].

Ausbleibende Behandlungserfolge sind nicht allein auf den Einsatz von nicht adäquaten Behandlungsmethoden zurückzuführen, sondern können auch auf Veränderungen der Krankheitsaktivität im Anschluss an eine Trigger-Episode zurückzuführen sein. Der am

häufigsten auftretende Triggerfaktor ist dabei Stress (92,0 %) gefolgt von Infektionen (33,1 %) und Medikamenteneinnahmen (3,7 %) (**Abbildung 4**) [Mrowietz et al. 2021]. Es gibt zudem Indizien dafür, dass Stress nicht nur als Triggerfaktor zu Exazerbationen von Psoriasis führen kann, sondern auch als Auslöser der Erkrankung infrage kommt [Stewart et al. 2018].

Neben den genannten Triggerfaktoren gibt es noch andere Auslöser, die zu Krankheitsschüben führen können, z. B. Entwicklungsprozesse [Ceovic et al. 2013] bei Heranwachsenden, Gewichtszunahme [Mahé 2020] oder das zusätzliche Auftreten von Begleiterkrankungen. Diese können eine Anpassung der Behandlung erforderlich machen, um auf Patientenbedürfnisse zu reagieren.

Außerdem können veränderte Lebensumstände eine Pausierung der Therapie erfordern. Gründe hierfür können z. B. eine bevorstehende Operation oder eine Schwangerschaft sein [AWMF 2021, Brezinski und Armstrong 2012]. Bei Therapieunterbrechungen ist besonders die unterschiedliche Halbwertszeit einzelner Therapeutika zu beachten, die sich in den Gabeintervallen widerspiegelt. In der Regel sind Substanzen, die in einem kürzeren Dosierungsintervall eingenommen werden müssen, schneller aus dem Körper auszuschleichen und bieten so die Möglichkeit flexibler zu agieren. Es gibt verschiedene Gründe, die eine Flexibilität beim Therapiemanagement erfordern. Hierbei gilt es Aspekte wie das Wiederansprechen nach Therapiepause, die Wirkdauer und das Einnahmeintervall sowie eine Therapeutika-Immunität zu berücksichtigen, auf welche im folgenden Kapitel noch genauer eingegangen wird.

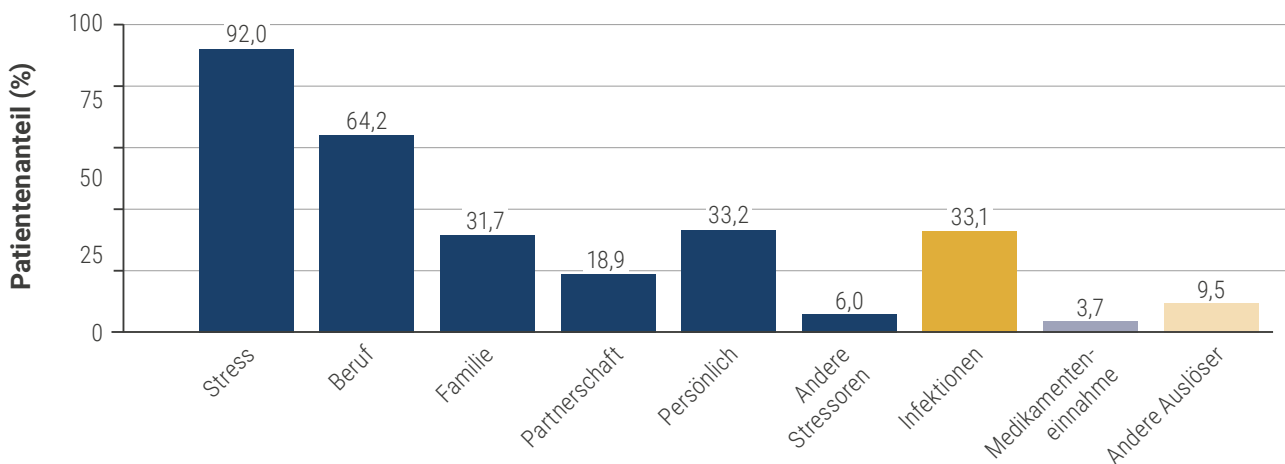


Abbildung 4: Häufigkeit des Auftretens unterschiedlicher Triggerfaktoren bei Psoriasis-Patienten (N = 536); modifiziert nach [Mrowietz et al. 2021].

5.2 SYSTEMISCHE THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND WAS BEI DER ANWENDUNG ZU BEACHTEN IST

Konventionelle systemische Therapeutika wie Fumarate oder Methotrexat (MTX) werden zwar bereits seit den 70er Jahren eingesetzt, wurden jedoch nicht aufgrund von Studien nach heutigen klinischen Standards zugelassen. Auch ist der Wirkmechanismus von MTX nach wie vor nicht voll verstanden [Kuhn et al. 2010]. Die empfohlene Startdosis für Dimethylfumarat liegt bei 30 mg/Tag und kann bis auf eine Maximaldosis von 720 mg/Tag erhöht werden. Dabei kann es zu alltagsrelevanten Unverträglichkeiten kommen, wie zum Beispiel Durchfallerkrankungen, welche bei 36,9 % der Patienten auftreten. Wenn eine Dosis bei der schrittweisen Erhöhung nicht vertragen wird, soll sie vorübergehend auf die zuletzt vertragene Dosis reduziert werden [Fachinfo-Service 2022]. Erst danach kann das Ansprechen beurteilt werden.

Biologika sind, anders als oft angenommen, einfacher einzustellen als manche konventionelle systemische Therapien und ermöglichen im Gegensatz zu diesen ein schnelleres und besseres Ansprechen bei zusätzlicher Senkung des Mortalitätsrisikos [Langley et al. 2021].

Die Prävalenz von sog. *Non-Respondern*, die ein PASI-75-Ansprechen nach 10 – 16 Wochen der Behandlung nicht erreichen, variiert dabei zwischen den unterschiedlichen Biologika (**Tabelle 4**).

Im Verlauf von Biologika-Therapien kann es zu einem Abfall im Therapieansprechen kommen. Die Ursache dafür können **Anti-Drug Antibodies (ADA)** sein: Die durch das Biologikum verabreichten therapeutischen Antikörper können vom Immunsystem als körperfremde Proteine eingestuft werden und eine Immunreaktion auslösen. Die dadurch gebildeten ADA können zur Neutralisation der therapeutischen Antikörper führen. Ist der Titer der ADA ausreichend hoch, können diese die Wirksamkeit

Tabelle 4: Prozentualer Anteil der Patienten in den jeweiligen Phase-III-Studien, die kein PASI-75-Ansprechen erreicht haben, und die Prävalenz von ADA.

Biologika	ADA	Non-Responder	Referenzen
Bimekizumab	45 %	4,6 %	[EMA 2022, Gordon et al. 2021, Reich et al. 2021b]
Brodalumab	2 – 3 %	14 – 33 %	[Bagel et al. 2020, Lebwohl et al. 2015, Papp et al. 2016]
Ixekizumab	9 %	11 – 17 %	[Gordon et al. 2016]
Secukinumab	< 1 %	18 – 33 %	[Langley et al. 2014, Thomas et al. 2019]
Guselkumab	9 %	15 %	[Reich et al. 2019, Zhu et al. 2019]
Risankizumab	24 %	11 – 13 %	[Blauvelt et al. 2020, Gordon et al. 2018, Huang und Tsai 2020]
Tildrakizumab	7 %	42 – 43 %	[Kimball et al. 2020, Reich et al. 2017]
Ustekinumab	4 – 11 %	24 – 34 %	[Chiu et al. 2015, Leonardi et al. 2008, Loeff et al. 2020, Papp et al. 2008]
Adalimumab	18 – 31 %	20 – 29 %	[Bartelds et al. 2011, Herszényi et al. 2019, Menter et al. 2008, Moots et al. 2017, Quistrebort et al. 2019, Saurat et al. 2008, Thaçi et al. 2010]
Certolizumab Pegol	6 – 65 %	17 – 39 %	[Berkhout et al. 2020, Gehin et al. 2019, Gottlieb et al. 2018, Jani et al. 2017, Lebwohl et al. 2018]
Etanercept	0 – 13 %	51 – 66 %	[Emery et al. 2017, Herszényi et al. 2019, Moots et al. 2017, Papp et al. 2005, Tyring et al. 2006]
Infliximab	5 – 44 %	20 %	[Herszényi et al. 2019, Quistrebort et al. 2019, Reich et al. 2005, Valenzuela und Flores 2021]

ADA, *Anti-Drug Antibody*; IL, Interleukin; PASI, *Psoriasis Area Severity Index*; TNF, Tumornekrosefaktor

■ Anti-IL-17-Antikörper ■ Anti-IL-23-Antikörper ■ Anti-IL-12- und IL-23-Antikörper ■ Anti-TNFα-Antikörper

des Arzneimittels verringern und ein Nichtansprechen ist wahrscheinlich [Garcês und Demengeot 2018]. Die Häufigkeit dieser ADA bei Psoriasis-Patienten variiert dabei zwischen unterschiedlichen Biologika, aber auch zwischen verschiedenen Studien (**Tabelle 4**) [Hsu und Armstrong 2013, Hsu et al. 2014]. Die höchsten ADA-Raten wurden bei TNF α -Antikörpern festgestellt und sind wahrscheinlich auf die spezifische, gegen TNF α gerichtete Antikörper-Struktur zurückzuführen [Valenzuela und Flores 2021]. Die geringste ADA-Bildung gibt es bei Secukinumab (< 1 %) [Langley et al. 2014]. Das Risiko für die Entwicklung von ADA wird dabei durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, zu denen die Medikamentendosis und die Häufigkeit der Verabreichung zählen. Eine höhere Dosis, die ohne Unterbrechung gegeben wird, ist dabei meist weniger immunogen als eine niedrigere Dosis, die

intermittierend verabreicht wird [Jullien et al. 2015]. Eine geringere Rolle scheint es zu spielen, ob die therapeutischen Antikörper vollhuman oder teilweise tierischen Ursprungs (humanisiert) sind [Valenzuela und Flores 2021].

Eine Studie mit Adalimumab zeigte, dass 75 % der Patienten, die einen Rückfall während einer 40-wöchigen Therapiepause erlitten hatten, erneut ein PASI-75-Ansprechen erreichten [Gordon et al. 2015], wohingegen eine ähnliche Studie zum Absetzen von Secukinumab zeigte, dass über 90 % der Patienten ein Wiederansprechen (PASI 75) nach einer Therapiepause erreichten. Die durchschnittliche Zeit zum Wiederansprechen lag bei 4,0 Wochen für ein PASI-75- und bei 8,1 Wochen für ein PASI-90-Ansprechen [Blauvelt et al. 2017].

6 THERAPIETREUE UND THERAPIEWECHELSEL

6.1 THERAPIETREUE

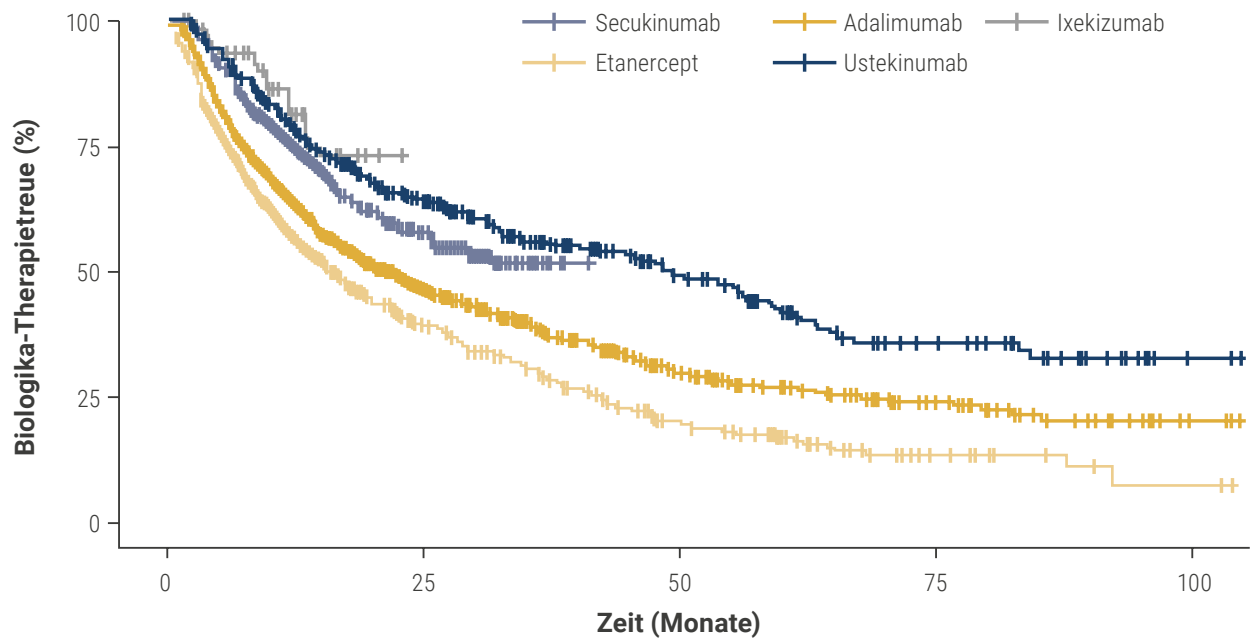
Chronische Erkrankungen wie die mittelschwere bis schwere Psoriasis erfordern **permanente und disziplinierte Therapieanwendung**, um eine dauerhafte Symptomkontrolle zu gewährleisten [Carroll et al. 2004]. Vielen Patienten ist nicht klar, dass keine derzeit verfügbare Behandlung die Ursachen ihrer Erkrankung beseitigen und sie heilen kann. Daher dienen die Therapien dazu, Krankheitssymptome zu minimieren und Risiken durch Begleiterkrankungen zu verringern. Dabei ist die korrekte Therapieanwendung grundlegend, um Therapieerfolge zu erzielen, Rückfälle zu vermeiden, Komorbiditäten vorzubeugen und das Mortalitätsrisiko zu senken.

Die **Therapietreue** von Psoriasis-Patienten ist jedoch **häufig mangelhaft**. Schätzungen zufolge wenden bis zu 40 % der Psoriasis-Patienten ihre Medikamente nicht wie verschrieben an [Augustin et al. 2011, Bewley und Page 2011, Miller und Feldman 2006]. Bei topischen Medikamenten sind es 39 – 73 % der Patienten [Bewley und Page 2011].

Gründe hierfür sind [Belinchon et al. 2016, Zschocke et al. 2014]:

- **mangelnde Motivation** des Patienten an der Behandlung mitzuarbeiten,
- das Verhältnis des Patienten zum behandelnden Arzt,
- die **Behandlungsmethode** oder
- **Unzufriedenheit** der Patienten mit dem **Behandlungsergebnis**.

Eine frühzeitige Beendigung der topischen Therapie führt in 20 – 80 % der Fälle zu einem Rückfall innerhalb von 4 – 8 Wochen. Bei manchen Patienten ist zudem ein sog. *Rebound Effect* zu beobachten, der eine Verschlimmerung der Psoriasis gegenüber der Ausgangssituation beschreibt, nachdem eine Therapie plötzlich beendet wurde [Lebwohl et al. 2021]. Um die Therapietreue zu optimieren, sollte unter anderem die Kommunikation mit dem Patienten verbessert, schriftliche Anweisungen ausgehändigt und das Behandlungsregime vereinfacht werden [Puig et al. 2013].



Anzahl der gefährdeten Personen (Anzahl der Ereignisse)

Secukinumab	394 (0)	91 (129)	0 (136)	0 (136)	0 (136)
Etanercept	974 (0)	177 (453)	59 (530)	11 (545)	2 (547)
Adalimumab	1.046 (0)	306 (482)	119 (571)	37 (589)	3 (592)
Ustekinumab	488 (0)	200 (149)	76 (183)	33 (200)	4 (202)
Ixekizumab	50 (0)	0 (7)	0 (7)	0 (7)	0 (7)

Abbildung 5: Therapietreue der mit Biologika behandelten Patienten; modifiziert nach [Schmitt-Egenolf et al. 2021].

Generell sind Psoriasis-Patienten zufriedener mit der Anwendung von Biologika und traditionellen, systemischen Therapien im Vergleich zu Phototherapie und topischen Medikamenten [Schaarschmidt et al. 2015]. Die **höchste Zufriedenheit** wird **mit Biologika** erreicht, wie in mehreren Studien bestätigt wurde [Ragnarson Tennvall et al. 2013, van Cranenburgh et al. 2013, van den Reek et al. 2014], und ist häufig mit der besseren Wirksamkeit dieser Medikamente assoziiert [Christophers et al. 2013, Ribera et al. 2011]. Dabei variiert die Therapietreue zwischen den unterschiedlichen Biologika (**Abbildung 5**). Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden, zeigten in einer Studie die längste durchschnittliche Therapietreue

(49,3 Monate, 95%-Konfidenzintervall [KI] 38,0 – 59,1), was durch die selektive Verfügbarkeit von Ustekinumab im Land der Analyse bedingt sein könnte. Generell war die Therapietreue am längsten bei Patienten, die das erste Mal mit einem Biologikum behandelt wurden. Eine mangelnde Therapietreue war unter anderem auf die Markteinführung neuer Biologika und die Zulassung von Biosimilars zurückzuführen, welche es ermöglichen, bei einem suboptimalen Ansprechen sofort das Präparat zu wechseln [Schmitt-Egenolf et al. 2021]. Ein weiterer Aspekt, der zudem unabhängig von der Wirksamkeit die fortgesetzte Einnahme einer jeweiligen Substanz beeinflussen könnte, ist die Packungsgröße.

6.2 THERAPIEWECHELSEL

Durch die zahlreichen verschiedenen Therapien, die aktuell für die Behandlung der Psoriasis zugelassen sind, ergeben sich bei Wiederaufflammen der Symptome oder Unzufriedenheit des Patienten viele Möglichkeiten für einen Therapiewechsel. Dieser kann **Vor- und Nachteile** mit sich bringen (**Abbildung 6**).

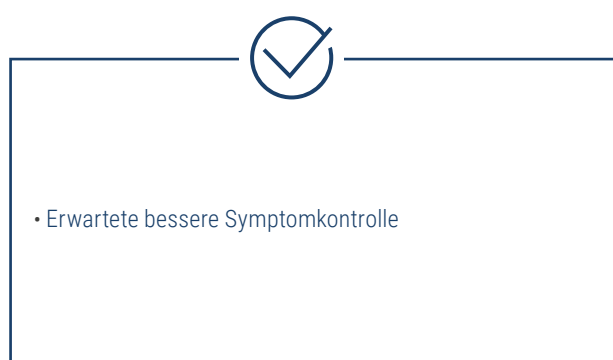
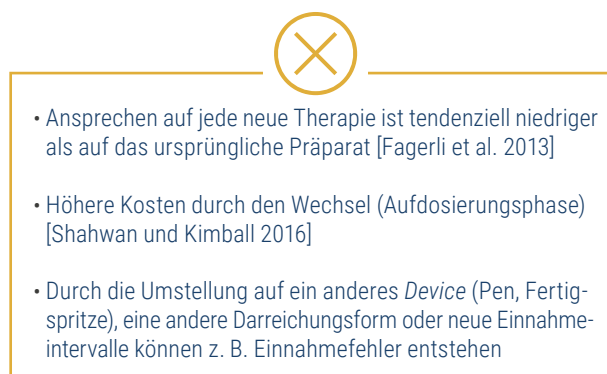


Abbildung 6: Vor- und Nachteile eines Therapiewechsels.

Die Gründe für den Wechsel sollten genau ermittelt werden, um die **Notwendigkeit und die möglichen Risiken gegeneinander abzuwägen. Bis zu 50 % der Patienten erlangen ohne Therapiewechsel ihr Ansprechen zurück** [Augustin et al. 2020], wodurch sich der tatsächliche Wirkverlust bei fortgesetzter Therapie verringert und eine **kontinuierliche Therapie einem Wechsel zumeist vorzuziehen ist**.



7 FLEXIBILITÄT IN DER THERAPIE

Für die Anpassung der Therapie gibt es verschiedene Möglichkeiten:

- Eine bisher gut funktionierende Therapie kann bei Bedarf durch einen weiteren Therapieansatz ergänzt werden. Dabei können sowohl mehrere topische Medikamente miteinander als auch topische Medikamente mit Phototherapien oder systemischen Therapieansätzen kombiniert werden. Bei der **Kombination von topischen Medikamenten** ist vor allem die Wirksamkeit der Kombination von Vitamin-D3-Analoga und Kortikoiden belegt. Diese beiden Medikamente können ebenfalls wirksam mit Acitretin, Ciclosporin, Methotrexat und Biologika kombiniert werden [Gustafson et al. 2013].
- Die **Kombination von systemischen Therapeutika** ist ebenfalls möglich. Unter anderem die Kombination von Etanercept und Methotrexat zeigte ein besseres Ansprechen als eine Methotrexat-Monotherapie [Zachariae et al. 2008]. Dies wurde ebenfalls für die Kombination von Etanercept mit

Acitretin gezeigt. So erreichten 44 % der Patienten, die diese Kombinationstherapie erhielten, ein PASI-75-Ansprechen, während lediglich 30 % der Patienten nach einer Acitretin-Monotherapie ein vergleichbares Ansprechen zeigten. Die Kombinationstherapie war dabei vergleichbar mit einer Etanercept-Monotherapie [Gisondi et al. 2008].

- Die **Dosisanpassung** ist ein in der Praxis übliches Vorgehen, wobei eine Erhöhung der Dosis häufiger durchgeführt wird als eine **Dosisreduktion** [Gambardella et al. 2021]. Einige Biologika können inzwischen auch gemäß ihrer Zulassung in flexibler Dosierung eingesetzt werden (**Tabelle 6**) [Fachinfo-Service 2022]. Dies ist die einfachste Art der Anpassung und wird in den meisten Fällen gut toleriert [Fachinfo-Service 2022].

Eine Flexibilität in der Psoriasis-Therapie ist hilfreich, um stressinduzierte Exazerbationen zu überbrücken oder körperlichen Veränderungen wie z. B. einer Gewichtsveränderung zu begegnen.

BIOLOGIKA MIT FLEXIBLER DOSIERUNG

Derzeit erlauben acht der zwölf bei Psoriasis zugelassenen Biologika eine Dosisanpassung unter bestimmten Voraussetzungen (**Tabelle 5**). Die **Dosisanpassung von Biologika kann dabei sowohl in einer Erhöhung der Dosierung als auch in einer Verkürzung des Gabeintervalls** erfolgen [Fachinfo-Service 2022].

Besonders Psoriasis-Patienten mit höherem Gewicht können von einer erhöhten Biologika-Dosierung profitieren. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit Psoriasis eine höhere Inzidenz und Prävalenz von Fettleibigkeit auf. Die Wahrscheinlichkeit, eine Adipositas zu entwickeln, ist für Patienten mit leichter Psoriasis knapp eineinhalb mal höher (*Odds Ratio* = 1,46) und für Patienten mit schwerer Psoriasis mehr als doppelt so hoch (*Odds Ratio* = 2,23) wie bei der Vergleichsgruppe ohne Psoriasis [Armstrong et al. 2012]. Die Dosisanpassung aufgrund eines hohen Körpergewichts ist möglich bei Bimekizumab, Secukinumab, Tildrakizumab und Ustekinumab [Fachinfo-Service 2022].

Für Bimekizumab und Secukinumab wurde gezeigt, dass ein verkürztes Gabeintervall vorteilhaft sein kann. Während die Mehrheit der Patienten unter Secukinumab-Therapie ein PASI-90-Ansprechen mit der Standarddosierung erreichte [Bissonnette et al. 2018], profitierten Patienten mit einem Körpergewicht > 90 kg von einem kürzeren Gabeintervall [Augustin et al. 2022, Reich et al. 2021a]. So erreichten diese bei einer zweiwöchentlichen Gabe der Secukinumab-Erhaltungsdosis in Woche 16 eine stärkere Verbesserung des PASI-90-Ansprechens (73,2 %) als bei Gabe im Vier-Wochen-Intervall (55,5 %) [Augustin et al. 2022]. Durch die Verkürzung der Secukinumab-Verabreichung zeigte sich dabei kein verändertes Nebenwirkungsprofil [Augustin et al. 2022, Reich et al. 2021a]. Bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf Bimekizumab und einem Körpergewicht von ≥ 120 kg war eine Verkürzung des Gabeintervalls der Erhaltungsdosis von acht auf vier Wochen ebenfalls vorteilhaft. Hier zeigte sich, dass sich das PASI-100-Ansprechen zwischen Woche 16 und 56 stärker bei dem vierwöchigen (Q4W) als dem achtwöchigen (Q8W) Gabeintervall verbesserte (Q4W: 23,5 % in Woche 16 gegenüber 70,6 % in Woche

56; Q8W: 45,0 % in Woche 16 gegenüber 60,0 % in Woche 56) [Fachinfo-Service 2022]. Beide Gabeintervalle der Erhaltungsdosis zeigten dabei vergleichbare Nebenwirkungsprofile [Warren et al. 2021].

Mit Tildrakizumab und Ustekinumab kann einem suboptimalen Ansprechen durch eine Verdopplung der Erhaltungsdosis entgegengewirkt werden. In Woche 28 hatten somit 74 % der Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg, die mit 90 mg Ustekinumab behandelt wurden, ein PASI-75-Ansprechen erreicht, während es bei der geringeren Dosis von 45 mg nur 54 – 56 % waren [Fachinfo-Service 2022].

In der Indikation Psoriasis-Arthritis kann bei Golimumab ab 100 kg Körpergewicht die Dosis verdoppelt werden. Bei Guselkumab kann unabhängig vom Gewicht bei Patienten mit einem hohen Risiko für Gelenkschäden eine Reduktion des Gabeintervalls auf vier Wochen erwogen werden. Dabei zeigte sich, dass hinsichtlich der Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden mit einer vierwöchigen Verabreichung der Erhaltungsdosis bessere Ergebnisse erzielt wurden als mit einer achtwöchigen (mittlere Veränderung vom Ausgangswert im modifizierten vdH-S-Gesamtscore in Woche 24, Placebo = 0,95, alle acht Wochen = 0,52, alle vier Wochen = 0,29) [Fachinfo-Service 2022]. Das vier- und das achtwöchige Gabeintervall zeigten ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil mit Nebenwirkungen bei 46 – 55 % der Patienten [Deodhar et al. 2020, Mease et al. 2020].

Die TNF α -Blocker Adalimumab, Certolizumab Pegol und Etanercept erlauben Dosisanpassungen aufgrund eines unzureichenden Ansprechens unabhängig vom Körpergewicht [Fachinfo-Service 2022]. Für Adalimumab wurde gezeigt, dass bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen eine Eskalation der Dosis mit darauffolgender Deeskalation von Nutzen sein kann. Dies war dabei mit keinen zusätzlichen oder abweichenden Nebenwirkungen verbunden [Gniadecki et al. 2016]. Certolizumab Pegol zeigte bei einer Dosisverdopplung von 200 mg auf 400 mg nach 16-wöchiger Behandlung ein verbessertes PASI-75-Ansprechen (68,2 vs. 74,7 %) [Fachinfo-Service 2022].

Tabelle 5: Übersicht der Biologika, die eine flexible Dosierung ermöglichen; modifiziert nach [Fachinfo-Service 2022].

Biologikum	Dosis	Dosisanpassung
Bimekizumab	Pso	320 mg in Woche 0, 4, 8, 12 und 16, danach alle 8 Wochen
	PsA	Keine Zulassung
Secukinumab	Pso	300 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4, danach alle 4 Wochen
	Pso + PsA	
	PsA + unzureichendes Ansprechen auf TNF α -Inhibitoren	-
	PsA	150 mg in Woche 0, 1, 2, 3, 4, danach alle 4 Wochen
Guselkumab	Pso	-
	PsA	100 mg in Woche 0 und 4, danach alle 8 Wochen
Tildrakizumab	Pso	100 mg in Woche 0 und 4, danach alle 12 Wochen
	PsA	Keine Zulassung
Ustekinumab	Pso	45 mg in Woche 0 und 4, danach alle 12 Wochen
	PsA	
Adalimumab	Pso	Induktionsdosis: 80 mg Erhaltungsdosis: 40 mg alle 2 Wochen
	PsA	40 mg alle 2 Wochen
Certolizumab Pegol	Pso	Induktionsdosis: 400 mg in Woche 0, 2 und 4 Erhaltungsdosis: 200 mg alle 2 Wochen
	PsA	Alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle 4 Wochen
Etanercept	Pso	25 mg 2 x wöchentlich oder 50 mg 1 x wöchentlich
	PsA	-
Golimumab	Pso	Keine Zulassung
	PsA	50 mg 1 x im Monat jeweils am gleichen Tag des Monats

PsA, Psoriasis-Arthritis; Pso, mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis; TNF, Tumornekrosefaktor

Der Vorteil von Therapien, die eine Flexibilität der Dosierung zulassen, ist, dass diese an eine Phasensymptomatik der Psoriasis angepasst werden können und ein Therapiewechsel häufig vermieden werden

kann. Flexibilität in der Biologika-Dosierung kann die Therapietreue fördern und helfen eigenmächtige Therapieunterbrechungen von Patienten mit Langzeittherapien zu vermeiden.

8 FAZIT

Psoriasis als chronische Systemerkrankung begleitet Patienten ein Leben lang. Charakteristisch für Psoriasis ist die Phasensymptomatik, der eine **wechselnde Krankheitsaktivität** zugrunde liegt. Krankheitsschübe werden dabei durch verschiedene Faktoren ausgelöst, zu denen insbesondere **Stress** und äußere **Lebensumstände** gehören, aber **auch intrinsische, z. B. altersspezifische, Veränderungen**. Daher beinhaltet ein erfolgreiches Therapiemanagement auch eine flexible Anpassung an spezielle Anforderungen einzelner Lebensabschnitte und physiologische Veränderungen. Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass die Therapie gewechselt werden muss. Meist ist eine **Therapieanpassung** vorteilhafter, da Patienten, die eine Biologikatherapie wechseln, generell ein schlechteres Therapieansprechen aufweisen als Patienten ohne Wechsel.

Biologika greifen direkt und gezielt in die Pathogenese der Psoriasis ein und regulieren Immunprozesse, indem sie spezielle Zytokine binden oder Rezeptoren blockieren. Derzeit können acht der zwölf zugelassenen Biologika unter bestimmten Voraussetzungen flexibel eingesetzt werden. Vor allem Personen mit höherem Gewicht, die unter Psoriasis-Patienten häufiger zu finden sind als in der durchschnittlichen Bevölkerung, profitieren von **flexibler Dosierung**. Sie erlaubt dem Arzt, auf Patientenbedürfnisse individuell einzugehen und die Therapie jeweils an die spezifische Phasensymptomatik und die Bedürfnisse des Patienten anzupassen.

9 LITERATUR

- Armstrong AW**, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition & Diabetes* 2012;2(12):e54-e
- Augustin M**, Holland B, Dartsch D, et al. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology* 2011;222(4):363 – 74
- Augustin M**, Reich K, Yamauchi P, et al. Secukinumab dosing every 2 weeks demonstrated superior efficacy compared with dosing every 4 weeks in patients with psoriasis weighing 90 kg or more: results of a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2022; 186(6):942 – 954
- Augustin M**, Thaci D, Eyerich K, et al. Continued treatment with secukinumab is associated with high retention or regain of response. *Br J Dermatol* 2020;182(1):67 – 75
- AWMF**. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris 2021 Appendix A: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“. 2015. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001L_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07-verlaengert_01.pdf, abgerufen am: 17.05.2022
- AWMF**. Therapie der Psoriasis vulgaris 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001L_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07-verlaengert_01.pdf, abgerufen am: 19.05.2022
- Bagel J**, Leibold M, Israel RJ, et al. Immunogenicity and skin clearance recapture in clinical studies of brodalumab. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020;82(2):344 – 51
- Bartelds GM**, Kriekkaert CLM, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305(14):1460 – 8
- Belinchon I**, Rivera R, Blanch C, et al. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:2357 – 67
- Berkhout LC**, Vogelzang EH, Hart MM, et al. The effect of certolizumab drug concentration and anti-drug antibodies on TNF neutralisation. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(2):306 – 13
- Bewley A**, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 4:9 – 14
- Bissonnette R**, Luger T, Thaçi D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(9):1507 – 14
- Blauvelt A**, Leonardi CL, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of continuous risankizumab therapy vs treatment withdrawal in patients with moderate to severe plaque psoriasis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatology* 2020;156(6):649 – 58
- Blauvelt A**, Reich K, Warren RB, et al. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;177(3):879 – 81
- Brezinski EA**, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One* 2012;7(4):e33486

- Callis Duffin K**, Mason MA, Gordon K, et al. Characterization of patients with psoriasis in challenging-to-treat body areas in the Corrona Psoriasis Registry. *Dermatology* 2021;237(1):46 – 55
- Carroll CL**, Feldman SR, Camacho FT, et al. Better medication adherence results in greater improvement in severity of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;151(4):895-7
- Ceovic R**, Mance M, Bukvic Mokos Z, et al. Psoriasis: female skin changes in various hormonal stages throughout life - puberty, pregnancy, and menopause. *Biomed Res Int* 2013;2013:571912
- Chiu H-Y**, Chu TW, Cheng Y-P, et al. The association between clinical response to ustekinumab and immunogenicity to ustekinumab and prior adalimumab. *PLoS one* 2015;10(11):e0142930-e
- Christophers E**, Segaert S, Milligan G, et al. Clinical improvement and satisfaction with biologic therapy in patients with severe plaque psoriasis: results of a European cross-sectional observational study. *J Dermatolog Treat* 2013;24(3):193 – 8
- Deodhar A**, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10230):1115 – 25
- Egeberg A**, See K, Garrelts A, et al. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish skin cohort. *BMC Dermatol* 2020;20(1):3
- EMA**. Human medicine European public assessment report (EPAR) 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, abgerufen am: 30.05.2022
- Emery P**, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76(1):51 – 7
- Fachinfo-Service**. 2022. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 19.05.2022
- Fagerli KM**, Lie E, van der Heijde D, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1840 – 4
- Feldman SR**, Tian H, Wang X, et al. Health care utilization and cost associated with biologic treatment patterns among patients with moderate to severe psoriasis: analyses from a large U.S. claims database. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 10.18553/jmcp.2018.18308:1 – 11
- Finlay AY**, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6
- Fredriksson T**, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157(4):238 – 44
- Gambardella A**, Licata G, Sohr A. Dose adjustment of biologic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in the real world: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11(4):1141 – 56
- Garcês S**, Demengeot J. The immunogenicity of biologic therapies. *Curr Probl Dermatol* 2018;53:37 – 48
- Gehin JE**, Goll GL, Warren DJ, et al. Associations between certolizumab pegol serum levels, anti-drug antibodies and treatment response in patients with inflammatory joint diseases: data from the NOR-DMARD study. *Arthritis Research & Therapy* 2019;21(1):256
- Gelfand JM**, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1493-9
- Gisoni P**, Del Giglio M, Cotena C, et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1345 – 9
- Gniadecki R**, Teixeira HD, Geng Z. Adalimumab dose escalation, deescalation, and reescalation in patients in the REVEAL study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;74(5):AB234
- Gordon KB**, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2016;375(4):345 – 56
- Gordon KB**, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *The Lancet* 2021;397(10273):475 – 86
- Gordon KB**, Gottlieb AB, Langely RG, et al. Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):767 – 76
- Gordon KB**, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet* 2018;392(10148):650 – 61
- Gottlieb AB**, Blauvelt A, Thaçi D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):302-14.e6
- Gustafson CJ**, Watkins C, Hix E, et al. Combination therapy in psoriasis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(1):9 – 25
- Herszényi K**, Jókai H, Rencz F, et al. Antidrug antibody formation during tumor necrosis factor α inhibitor treatment of severe psoriatic patients in the real-life practice. *Postepy dermatologii i alergologii* 2019;36(5):589 – 94
- Hsu L**, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(10):949 – 58
- Hsu L**, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2014;170(2):261 – 73
- Huang YW**, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19(4):395 – 402
- Jani M**, Isaacs JD, Morgan AW, et al. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the BRAGGSS cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76(1):208 – 13
- Jullien D**, Prinz JC, Nestle FO. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. *Journal of Investigative Dermatology* 2015;135(1):31 – 8
- Kamiya K**, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2019;20(18)
- Kiedrowski R**, Dirschka T, Kurzen H, et al. Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis vulgaris - Aktualisierter praxisnaher Behandlungspfad. *Der Deutsche Dermatologe* 2019;67:09 (Suppl.) 1 – 24
- Kimball AB**, Kerbusch T, van Aarle F, et al. Assessment of the effects of immunogenicity on the pharmacokinetics, efficacy and safety of tildrakizumab. *Br J Dermatol* 2020;182(1):180 – 9
- Koo K**, Nakamura M, Lebwohl M. Article commentary: the natural course of psoriasis: data from a rare 'experiment of nature' in Maoist China. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* 2017;2(3):39 – 40

- Kuhn A**, Ruland V, Patsinakidis N, et al. Use of methotrexate in patients with psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl 61):S138 – 44
- Langley RG**, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326 – 38
- Langley RG**, Poulin Y, Srivastava B, et al. Reduced risk of mortality associated with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR): a nested case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(1):60 – 9
- Lebwohl M**, Blauvelt A, Paul C, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):266-76.e5
- Lebwohl M**, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2015;373(14):1318 – 28
- Lebwohl M**, Thaçi D, Warren RB. Addressing challenges associated with long-term topical treatment and benefits of proactive management in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35 Suppl 1:35 – 41
- Leonard DG**, O'Duffy JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1978;53(8):511 – 8
- Leonardi CL**, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet* 2008;371(9625):1665 – 74
- Lima H**. Psoriasis: types, causes and medication. IntechOpen, 2013
- Loeff FC**, Tsakok T, Dijk L, et al. Clinical impact of antibodies against ustekinumab in psoriasis: an observational, cross-sectional, multicenter study. *Journal of Investigative Dermatology* 2020;140(11):2129 – 37
- Mahé E**. Optimal management of plaque psoriasis in adolescents: current perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2020;10:45 – 56
- Mease PJ**, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10230):1126 – 36
- Menter A**, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58(1):106 – 15
- Miller DW**, Feldman SR. Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(2):157 – 67
- Moots RJ**, Xavier RM, Mok CC, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS one* 2017;12(4):e0175207-e
- Mrowietz U**, Dieckmann T, Gerdes S, et al. ActiPso: definition of activity types for psoriatic disease: a novel marker for an advanced disease classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(10):2027 – 33
- Nestle FO**, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2009;361(5):496 – 509
- Papp KA**, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *The Lancet* 2008;371(9625):1675 – 84
- Papp KA**, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016;175(2):273 – 86
- Papp KA**, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology* 2005;152(6):1304 – 12
- Puig L**, Carrascosa JM, Belinchon I, et al. Adherence and patient satisfaction with topical treatment in psoriasis, and the use, and organoleptic properties of such treatments: a Delphi study with an expert panel and members of the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(6):488 – 96
- Puig L**, Costanzo A, Muñoz-Elias EJ, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *Br J Dermatol* 2022;186(5):773 – 81
- Puzenat E**, Bronsard V, Prey S, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 Suppl 2:10 – 6
- Quistrebret J**, Hässler S, Bachelet D, et al. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: a European retrospective multicohort analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):967 – 75
- Ragnarson Tennvall G**, Hjortberg C, Bjarnason A, et al. Treatment patterns, treatment satisfaction, severity of disease problems, and quality of life in patients with psoriasis in three Nordic countries. *Acta Derm Venereol* 2013;93(4):442 – 5
- Reich K**, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10201):831 – 9
- Reich K**, Korber A, Mrowietz U, et al. Secukinumab 2-weekly vs. 4-weekly dosing in patients with plaque-type psoriasis: results from the randomized GAIN study. *Br J Dermatol* 2021a;184(5):849 – 56
- Reich K**, Nestle FO, Papp KA, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367 – 74
- Reich K**, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *The Lancet* 2017;390(10091):276 – 88
- Reich K**, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2021b;385(2):142-52
- Ribera M**, Dauden E, Puig L, et al. [Design and validation of a questionnaire to measure treatment satisfaction in patients with moderate-to-severe psoriasis: the NEODERMA study]. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(1):28 – 38
- Sarma N**. Evidence and suggested therapeutic approach in psoriasis of difficult-to-treat areas: palmoplantar psoriasis, nail psoriasis, scalp psoriasis, and intertriginous psoriasis. *Indian J Dermatol* 2017;62(2):113 – 22
- Saurat JH**, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558 – 66
- Schaarschmidt ML**, Kromer C, Herr R, et al. Treatment satisfaction of patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2015;95(5):572 – 8

- Schmitt-Egenolf M**, Freilich J, Stelmaszuk-Zadykowitz NM, et al. Drug persistence of biologic treatments in psoriasis: a Swedish national population study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11(6):2107 – 21
- Shahwan KT**, Kimball AB. Managing the dose escalation of biologics in an era of cost containment: the need for a rational strategy. *Int J Womens Dermatol* 2016;2(4):151 – 3
- Stewart TJ**, Tong W, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol* 2018;57(11):1275-82
- Thaçi D**, Ortonne J-P, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *British Journal of Dermatology* 2010;163(2):402 – 11
- Thomas LW**, Lee EB, Wu JJ. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2019;30(2):110 – 6
- Tiwari V**, Brent LH. Psoriatic arthritis. (Hrsg.), StatPearls. Treasure Island (FL), 2022
- Tyring S**, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet* 2006;367(9504):29 – 35
- Valenzuela F**, Flores R. Immunogenicity to biological drugs in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2021;76:e3015-e
- van Cranenburgh OD**, de Korte J, Sprangers MA, et al. Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study. *Br J Dermatol* 2013;169(2):398 – 405
- van den Reek JM**, van Luumig PP, Otero ME, et al. Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the Bio-CAPTURE network. *Br J Dermatol* 2014;170(5):1158 – 65
- Warren RB**, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2021;385(2):130-41
- Zachariae C**, Mørk NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88(5):495 – 501
- Zhu Y**, Marini JC, Song M, et al. Immunogenicity of guselkumab is not clinically relevant in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2019;139(8):1830 – 4.e6
- Zschocke I**, Mrowietz U, Karakasili E, et al. Non-adherence and measures to improve adherence in the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 2:4 – 9



<https://cmemedipoint.de/dermatologie/psoriasis-therapien/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** über den links angegebenen QR-Code beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Was ist die Psoriasis-Krankheit nicht?
 - a) systemisch
 - b) chronisch
 - c) inflammatorisch
 - d) ansteckend
 - e) belastend für Patienten

2. Wie sollte mit der fluktuierenden Krankheitsaktivität der Psoriasis therapeutisch umgegangen werden?
 - a) Bei stark fluktuierender Psoriasis sollte vollständig auf eine Therapie verzichtet werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.
 - b) Bei stark fluktuierender Psoriasis sollte nur mit Methotrexat therapiert werden.
 - c) Eine kontinuierliche Therapeutikanutzung ist einem Therapiewechsel oder -pausen vorzuziehen.
 - d) Bei fluktuierender Krankheitsaktivität der Psoriasis sollte immer nur mit der niedrigsten Dosis therapiert werden.
 - e) Therapiepausen entsprechend der Krankheitsaktivität sind einer kontinuierlichen Behandlung vorzuziehen.

3. Wie häufig kommt es bei Psoriasis-Patient*innen zu einem Wechsel von Phasen mit verstärkter und weniger ausgeprägter Hautsymptomatik?
 - a) Bis zur Hälfte der Patient*innen gehen vorübergehend in Remission, deren zeitliche Länge stark variiert.
 - b) Patient*innen zeigen selten einen Wechsel in der Hautsymptomatik.
 - c) Nur ca. 5 % aller Patient*innen gehen in Remission.
 - d) Fast alle Patient*innen haben symptomfreie Phasen.
 - e) Bei der der Hautsymptomatik der Psoriasis gibt es üblicherweise keine Remission.

4. Bei der Psoriasis kann die Symptomstärke in Abhängigkeit von den Jahreszeiten variieren, wann haben die meisten Patient*innen eine verstärkte Krankheitsaktivität?
 - a) Im Sommer
 - b) Im Frühling
 - c) Im Winter
 - d) Im Herbst
 - e) Im Frühling und im Herbst

5. Welche Aussagen zu den Therapiezielen sind zutreffend?
 - a) Das endgültige Therapieziel der Psoriasis-Behandlung sollte das vollständige Abklingen von kutanen Symptomen sein.
 - b) Ein PASI-75-Ansprechen als minimales Therapieziel, da 100 %ige Symptommfreiheit nicht bei allen Patienten erreicht werden kann.
 - c) Bei einem Großteil der Patienten sind mittlerweile höhere Therapieziele wie ein PASI-90-Ansprechen beim Einsatz von Biologika zu erreichen.
 - d) Das Erreichen der Therapieziele sollte regelmäßig überprüft werden.
 - e) Alle genannten

6. Was ist kein Upgrade-Kriterium bei der Einteilung des Schweregrades der Psoriasis?
 - a) der Befall sichtbarer Areale
 - b) Das Vorliegen einer ausgeprägten Phasensymptomatik.
 - c) eine ausgeprägte Erkrankung der Kopfhaut
 - d) eine Erkrankung des Genitalbereiches
 - e) Das Vorliegen von Onycholyse oder einer Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln,

7. Welche Therapeutika werden bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis in der Erstlinie empfohlen?

- a) Phototherapien wie Balneophototherapie und UVA-Phototherapie
- b) die Biologika Secukinumab, Ixekizumab und Risankizumab
- c) die Biologika Adalimumab, Brodalumab und Guselkumab
- d) konventionelle systemische Therapien
- e) alle genannten

8. Was stellt kein Kriterium bei der Therapieauswahl dar?

- a) die Herstellerfirma
- b) die Krankheitsschwere
- c) welche Körperareale betroffen sind
- d) ob Begleiterkrankungen vorliegen
- e) ob die Behandlung im Alltag praktikabel anzuwenden ist

9. Bei welchem Anteil der Patient*innen ist Stress ein Triggerfaktor für eine erhöhte Psoriasis-Krankheitsaktivität?

- a) 3 %
- b) 18 %
- c) 33 %
- d) 64 %
- e) 92 %

10. Welche Aussage zur flexiblen und kombinierten Psoriasistherapie ist nicht korrekt?

- a) Eine Flexibilität in der Psoriasis-Therapie ist hilfreich, um z. B. Exazerbationen zu überbrücken zu begegnen.
- b) Die Dosisanpassung ist ein in der Praxis übliches Vorgehen.
- c) Systemtherapien können mit topischen Medikamenten kombiniert werden.
- d) Meistens wird bei der Psoriasistherapie eine Dosisreduktion durchgeführt, seltener eine Dosiserhöhung.
- e) Bei einigen Biologika kann die Dosis erhöht werden, während bei anderen das Gabeintervall verkürzt werden kann.

IMPRESSUM

AUTOR

Dr. med. Dr. Florian Schenck

Hautärzte Zentrum Hannover (HZH)

Osterstr. 24

30159 Hannover

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Dr. Schenck war als Berater und/oder bezahlter Referent tätig für und/oder hat an finanzierten klinischen Studien teilgenommen von: AbbVie Deutschland GmbH&Co. KG, Almirall Hermal GmbH, Celgene GmbH, Hexal AG, Janssen-Cilag GmbH, LeoPharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

REDAKTION

Dr. Silke Jennrich

KW MEDIPOINT, Bonn

LAYOUT

Cristina Garrido

KW MEDIPOINT, Bonn

VERANSTALTER

CME MEDIPOINT, Neusäß

www.cme-medipoint.de

SPONSOR

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 9.141,- € finanziell unterstützt.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.

Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.

Bildnachweis: © istockphoto/helivideo