

# Therapie der Psoriasis vulgaris

AWMF-Register-Nr.: 013-001, 2025

ICD-10 Code:	L40.0
Schlagworte:	Psoriasis, Psoriasis vulgaris, Systemtherapie Psoriasis, Topische Therapie Psoriasis
Version:	8.1
Stand:	27.01.2026
Gültig bis:	22.07.2030
Koordination:	Prof. Dr. med. Alexander Nast

## Impressum

### Federführende Fachgesellschaft

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

### Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Berufsverband der deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)
- Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)
- Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

### Redaktion und Korrespondenz

Martin Dittmann  
Leitlinienoffice DDG  
Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
E-Mail: [debm01@charite.de](mailto:debm01@charite.de)

### Vorgeschlagene Zitationsweise der Leitlinie

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris“ (AWMF-Registernummer 013 - 001). Version 8.1, 07.2025. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-001>, zuletzt abgerufen: XX.XX.XXXX

### Verfügbare Leitliniendokumente

- Langfassung (aktuelles Dokument), konsentrierte Empfehlungen und komprimierte Darstellung der Evidenzgrundlage sowie weiterer Erwägungen (Rationale) für die Empfehlungen
- Kurzfassung, Übersicht über ausgewählte konsentrierte Empfehlungen in einem Foliensatz
- Evidenzbericht, ausführliche Darstellung der Evidenzgrundlage
- Leitlinienreport, ausführliche Darstellung der Methodik zur Entwicklung der Leitlinie
- Appendix, konsentrierte Empfehlungen zu topischer Therapie, Phototherapie, sonstige Therapien, Schnittstellendefinition

## **Autor\*innen:**

### **Methodische Koordination**

- Prof. Dr. med. Alexander Nast (DDG)

### **Stimmberechtigte Leitlinienkommission / Mandatsträger\*innen (nominierende Fachgesellschaften)**

- Dr. med. Andreas Altenburg (DDG)
- Prof. Dr. med. Matthias Augustin (DDG)
- Dr. med. Frank Bachmann (DDG)
- Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke (DDG)
- Prof. Dr. med. Markus Cornberg (DGVS)
- Dr. med. Hilte Geerdes-Fenge (DGP)
- Dr. med. Brit Häcker (DGP)
- Prof. Dr. med. Peter Härle (DGRh)
- Joachim Klaus (DPB)
- Dr. med. Michaela Köhm (DGRh)
- Dr. med. Arno Köllner (BVDD)
- Joachim Koza (DPB, bis April 2024)
- Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz (DDG)
- Prof. Dr. med. Hans-Michael Ockenfels (BVDD)
- Dr. med. Sandra Philipp (DDG)
- Thomas Richter (BVDD)
- PD Dr. med. Thomas Rosenbach (DDG)
- Prof. Dr. med. Tom Schaberg (DGP)
- Dr. med. Martin Schlaeger (BVDD)
- Prof. Dr. med. Gerhard Schmid-Ott (DDG)
- Dr. med. Michael Sebastian (BVDD)
- Karisa Thölken (DDG)
- Dr. med. Ralph von Kiedrowski (BVDD)
- Uwe Willuhn (DPB)

### **Methodengruppe:**

- Dr. Corinna Dressler (dEBM, bis 2021)
- Dr. med. Antonia Pennitz (dEBM)
- Isabell Vader (dEBM)
- Christoph Zeyen (dEBM)

**Basierend auf:**

- 1) A Nast, PI Spuls, C Dressler, Z Bata-Csörgö, I Bogdanov, H Boonen, EMGJ De Jong, I Garcia-Doval, P Gisondi, D Kaur-Knudsen, S Mahil, T Mälikönen, JT Maul, S Mburu, L Mercieca, U Mrowietz, A Pennitz, E Remenyik, D Rigopoulos, PG Sator, M Schmitt-Egenolf, M Sikora, K Strömer, O Sundnes, G Van Der Kraaij, N Yawalkar, C Zeyen, C Smith. EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS September 2023, partial update February 2025.
- 2) Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke WH, Härle P, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T, Dressler C. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. J Dtsch Dermatol Ges. Jul 2021;19(7):1092-1117. doi:10.1111/ddg.14507\_g
- 3) Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke WH, Härle P, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T, Dressler C. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. J Dtsch Dermatol Ges. Jun 2021;19(6):934-951. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. doi:10.1111/ddg.14508\_g

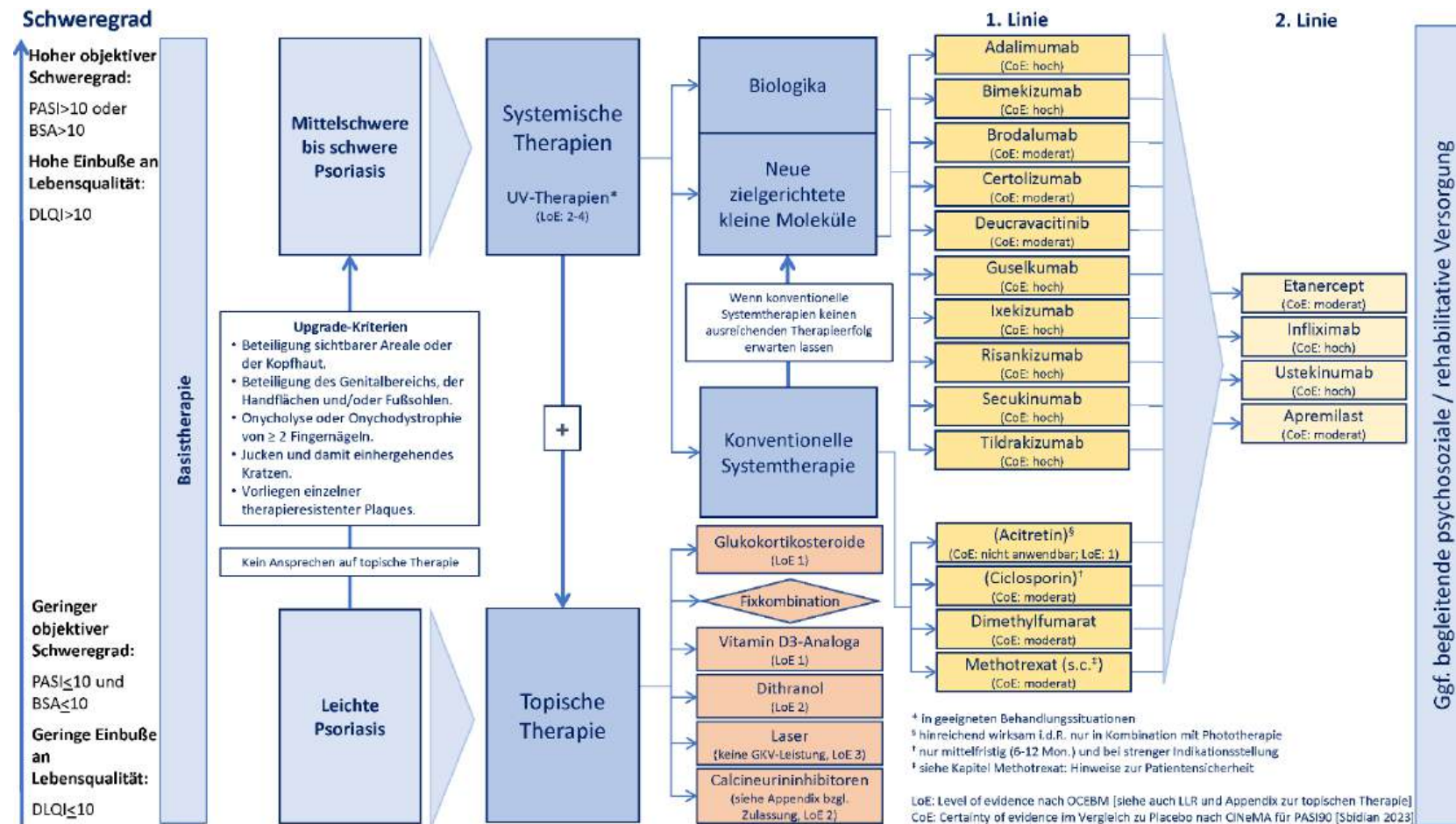
Beim Verfassen dieser Leitlinie haben die Autoren\*innen auf einer Vorversion der folgenden Publikation aufgebaut und diese außerdem adaptiert, neu zusammengesetzt und übersetzt: EUROGUIDERM GUIDELINE ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS von Nast A et al., deren finale Fassung auf der Webseite des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

**Interessenkonflikterklärungen:**

Für die Autor\*innen der deutschen Version: Siehe Leitlinienreport der deutschen Adaption auf [www.awmf.org](http://www.awmf.org). Für die Autor\*innen der EuroGuiDerm Version: Siehe Methods Report: <https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline> [accessed: 10.04.2025]

## Übersicht der wichtigsten Empfehlungen

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



**Abbildung 1: Übersicht der Therapieoptionen** (CoE: siehe Abbildung 4 für Netzwerkvergleiche für PASI90 sowie schwere unerwünschte Ereignisse)

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

<div>Therapie</div> <div>Besondere Situationen</div>	Konventionelle Systemtherapeutika			
	Acitretin	Ciclosporin	Fumarate	Methotrexat
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis			↑
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis	↑		
Diabetes mellitus / metabolisches Syndrom	Alternativen in Betracht ziehen		Alternativen in Betracht ziehen	
Dyslipidämie	↓	↓		
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓		↑
Herzkrankheit: KHK	↓	↓		↑
latente TB-Infektion / behandelte Tuberkulose	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Schwangerschaft	↓↓		↓	↓↓

**Tabelle 2: Entscheidungsmatrix (II) zu den Biologika und neuen zielgerichteten kleinen Molekülen mit Expertenkonsens zu deren Eignung in besonderen klinischen Situationen**

Therapie  Besondere Situationen	PDE-4 Inhibitor	TYK-2 Inhibitor	TNF-Inhibitoren				IL12/23p40- Inhibitoren	IL17-Inhibitoren				IL23-Inhibitoren		
	Apremilast	Deucravacitinib	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Bimekizumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Mor- bus Crohn				↑↑				↓				↑↑	↑	↑↑
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑			↑↑			↑↑	↓				↑↑	↑	↑↑
Diabetes mellitus / metabolisches Syndrom														
Dyslipidämie														
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑		↓↓				↑							
Herzkrankheit: KHK			↑											
latente TB-Infektion / behandelte Tuberkulose	↑↑	↓	↓↓				↑							
Schwangerschaft	↓	↓				↑								

## Legende für Tabelle 1 und Tabelle 2

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



## Inhaltsverzeichnis

I.	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss .....	16
II.	Ergänzende Dokumente .....	17
III.	Finanzierung .....	18
IV.	Gegenstand und Ziele der Leitlinie .....	18
V.	Patient*innenzielgruppe und zu behandelnde Fragestellungen .....	19
VI.	Zielgruppe dieser Leitlinie .....	20
VII.	Schweregrad und Therapieziele .....	21
i.	Bestimmung der Krankheitsaktivität .....	21
ii.	Definition des Schweregrades .....	21
iii.	Therapieziele .....	22
iv.	Zeit bis zum Wirkungseintritt .....	24
VIII.	Methodik .....	24
IX.	Allgemeine Empfehlungen .....	29
X.	Leitlinientext und Empfehlungen .....	41
1.	Konventionelle Systemtherapie .....	41
1.1.	Acitretin .....	41
1.1.1.	Anwendungshinweise .....	41
1.1.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen <sup>22-24</sup> .....	42
1.1.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>25,26</sup> .....	42
1.1.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung .....	43
1.1.5.	Wichtige Kontraindikationen <sup>27</sup> .....	43
1.1.6.	Arzneimittelinteraktionen <sup>31</sup> .....	44
1.2.	Ciclosporin .....	45
1.2.1.	Anwendungshinweise <sup>22,23</sup> .....	45
1.2.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen <sup>22-24,32</sup> .....	46
1.2.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>33</sup> .....	47

1.2.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	48
1.2.5.	Wichtige Kontraindikationen <sup>39</sup> .....	49
1.2.6.	Arzneimittelinteraktionen <sup>27,31</sup> .....	50
1.3.	Dimethylfumarat .....	52
1.3.1.	Anwendungshinweise.....	52
1.3.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	53
1.3.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	53
1.3.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	54
1.3.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	54
1.3.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	55
1.4.	Methotrexat (MTX).....	56
1.4.1.	Anwendungshinweise.....	56
1.4.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	58
1.4.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	58
1.4.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	59
1.4.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	60
1.4.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	61
2.	Therapie mit Biologika und neuen zielgerichteten kleinen Molekülen .....	63
2.1.	Adalimumab .....	63
2.1.1.	Anwendungshinweise.....	63
2.1.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	64
2.1.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	64
2.1.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	66
2.1.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	67
2.1.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	67
2.2.	Apremilast .....	69
2.2.1.	Anwendungshinweise.....	69
2.2.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	70

2.2.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>74,75</sup> .....	70
2.2.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	71
2.2.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	72
2.2.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	72
2.3.	Bimekizumab .....	73
2.3.1.	Anwendungshinweise.....	73
2.3.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	74
2.3.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	74
2.3.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	76
2.3.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	76
2.3.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	76
2.4.	Brodalumab .....	78
2.4.1.	Anwendungshinweise.....	78
2.4.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	79
2.4.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	79
2.4.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	82
2.4.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	82
2.4.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	83
2.5.	Certolizumab pegol .....	84
2.5.1.	Anwendungshinweise.....	84
2.5.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	85
2.5.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	85
2.5.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	87
2.5.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	87
2.5.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	88
2.6.	Deucravacitinib.....	89
2.6.1.	Anwendungshinweise.....	89
2.6.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	90

2.6.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	90
2.6.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	92
2.6.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	93
2.6.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	93
2.7.	Etanercept .....	95
2.7.1.	Anwendungshinweise.....	95
2.7.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	96
2.7.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	96
2.7.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	98
2.7.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	98
2.7.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	99
2.8.	Guselkumab.....	100
2.8.1.	Anwendungshinweise.....	100
2.8.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	101
2.8.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	101
2.8.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	101
2.8.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	102
2.8.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	102
2.9.	Infliximab .....	103
2.9.1.	Anwendungshinweise.....	103
2.9.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	104
2.9.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	104
2.9.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	107
2.9.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	108
2.9.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	108
2.10.	Ixekizumab.....	110
2.10.1.	Anwendungshinweise.....	110
2.10.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	111

2.10.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	111
2.10.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung .....	113
2.10.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	113
2.10.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	114
2.11.	Risankizumab.....	115
2.11.1.	Anwendungshinweise.....	115
2.11.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	116
2.11.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	116
2.11.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung .....	116
2.11.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	117
2.11.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	117
2.12.	Secukinumab .....	118
2.12.1.	Anwendungshinweise.....	118
2.12.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	119
2.12.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>128,129</sup> .....	119
2.12.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung .....	120
2.12.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	121
2.12.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	121
2.13.	Tildrakizumab .....	122
2.13.1.	Anwendungshinweise.....	122
2.13.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	123
2.13.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	123
2.13.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung .....	123
2.13.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	124
2.13.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	124
2.14.	Ustekinumab .....	125
2.14.1.	Anwendungshinweise.....	125
2.14.2.	Empfehlungen für Laborkontrollen .....	126

2.14.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	126
2.14.4.	Besondere Aspekte während der Behandlung.....	126
2.14.5.	Wichtige Kontraindikationen.....	127
2.14.6.	Arzneimittelinteraktionen .....	127
2.15.	Biosimilars .....	128
2.16.	Neu zugelassene Medikamente und Behandlungen in Planung.....	130
3.	Hilfestellungen für besondere klinische Situationen und bei Vorliegen von Komorbiditäten	131
3.1.	Entzündliche Darmerkrankungen: Wie sollte eine Psoriasis bei Patient*innen mit gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt werden?	131
3.2.	Krebs: Wie sollte eine Psoriasis bei Patient*innen mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden? .....	135
3.3.	Depression: Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit Depressionen und/oder Suizidgedanken behandelt werden? .....	140
3.4.	Diabetes: Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit Diabetes mellitus behandelt werden?.....	144
3.5.	Herzkrankheit: Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit KHK und/oder Herzinsuffizienz (HFrEF) behandelt werden? .....	148
3.6.	Nierenerkrankung: Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit Nierenversagen / Nierenschädigung behandelt werden? .....	158
3.7.	Neurologische Erkrankungen: Welche Behandlungen sind für Patient*innen mit Psoriasis und neurologischen Erkrankungen geeignet?.....	163
3.8.	Virushepatitis: Wann und wie sollten Patient*innen mit Psoriasis auf Virushepatitis untersucht werden, und wie sollten Patient*innen, die positiv getestet werden, behandelt werden?.....	168
3.9.	Tuberkulose: Wie soll vor und während einer Systemtherapie auf Tuberkulose gescreent werden? .....	173
3.10.	Tuberkulose: Wie soll das Management bei Patient*innen mit Psoriasis und einem positivem Interferon Gamma Release Assay (IGRA) erfolgen? .....	176

3.11.	Kinderwunsch/Schwangerschaft: Wie sollten Patientinnen mit Psoriasis und aktuellem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden? .....	184
3.12.	Psoriasisarthritis .....	196
3.13.	Impfungen: Wie sollten Impfungen bei Patient*innen mit Psoriasis unter systemischer Behandlung gehandhabt werden? .....	198
3.14.	Immunogenität: Entwicklung von Antikörpern gegen die zielgerichteten Therapien bei Psoriasis .....	200
XI.	Stärken und Grenzen .....	201
XII.	Referenzen .....	202
XIII.	Abkürzungsverzeichnis .....	236

## **I. Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsaus-schluss**

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen dienen als Hilfestellung für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung.

Die Anwender\*innen der Leitlinie bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Die individuelle Aufklärung, unter anderem über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, eine Off-label-Verordnung und die Prüfung auf das Vorliegen von Kontraindikationen obliegt der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt.

Empfehlungen in der Leitlinie beziehen sich in der Regel auf standardisierte klinische Situationen. Daher kann und muss unter Umständen von den ausgesprochenen Empfehlungen abgewichen werden. Entscheidungen über die Versorgung müssen unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten getroffen werden.

Anwender\*innen müssen die Informationen in dieser Leitlinie unter Rückgriff auf die entsprechenden Fachinformationen sorgfältig überprüfen, zum Beispiel ob die Empfehlungen in Bezug auf Dosierung, Dosierungsschemata, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen vollständig, korrekt, aktuell und angemessen sind. Dies gilt auch für Dosisadaptation entsprechend des Alters, des Körpergewichts oder bei Komorbidität. Im Zweifelsfall sind entsprechende Fachleute zu konsultieren.

In dieser Leitlinie enthaltene Angaben zur Dosierung von Medikamenten reflektieren die Meinung der Leitliniengruppe. Es handelt sich zum Teil um Indikationen und/oder Dosierungen, die gemäß den Angaben in den Fachinformationen nicht zugelassen sind (off-label-use).

In Hinblick auf die Sicherheit der thematisierten Interventionen beschränkt sich die Leitlinie auf die von der Leitlinienkommission priorisierten Aspekte. Eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Sicherheitsinformationen für die thematisierten Interventionen wurde nicht vorgenommen.

Sollten Unstimmigkeiten oder andere Aspekte auffallen, sollen diese im allgemeinen Interesse der Leitlinienredaktion gemeldet werden.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt und jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinienredaktion unzulässig und strafbar.



Bei dieser Leitlinie handelte es sich um eine Adaption der EUROGUIDERM GUIDELINE ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS von Nast A et al., deren finale Fassung auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

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

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

Neben der aktualisierten Fassung der europäischen Psoriasisleitlinie diente auch der Text der vorherigen Version der deutschen Psoriasis Leitlinie als Grundlage. Abschnitte, in denen keine Aktualisierungen durchgeführt wurden, sind daher unverändert übernommen worden. Autor\*Innen, die aus dem Gremium ausgeschieden sind, wurden als Autor\*innen nicht erneut aufgenommen.

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

### Was ist neu?

Die neu für die Psoriasis zugelassenen Medikamente Bimekizumab und Deucravacitinib wurden in die Leitlinie aufgenommen und mit entsprechenden Hinweisen zur Durchführung der Therapie versehen. Die Kapitel „Tuberkulose Screening“, „Tuberkulose Management“ sowie „Virushepatitis“ wurden komplett überarbeitet. Das Kapitel „Psoriasisarthritis“ wurde durch eine kurze Zusammenfassung ersetzt. Auf Grund der Menge der mittlerweile zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wird auf die sich in Entwicklung befindliche S3 Leitlinie zur Behandlung der Psoriasisarthritis verwiesen. Die Datenlage zur Sicherheit der Systemtherapien bei Patient\*innen mit malignen Erkrankungen ist auch für dieses Update weiterhin sehr begrenzt. Die Leitlinie gibt auch in der Aktualisierung keine Empfehlung für ein bestimmtes Biologikum zur Therapie dieser Patient\*innengruppe.

Änderungen sind in der Langfassung in blauer Schriftfarbe dargestellt.

## II. Ergänzende Dokumente

- *Appendix A: Empfehlungen zu topischer Therapie, Phototherapie, sonstige Therapien, Schnittstellendefinition*
- *Evidenzreport*

- *Leitlinienreport*
- *PowerPoint Foliensatz zur Leitlinienimplementierung*

Alle Dokumente finden Sie in aktueller Version auf folgender Seite: <https://debm.charite.de/>

### **III. Finanzierung**

Die deutsche adaptierte Fassung der englischsprachigen EuroGuiDerm-Leitlinie wurde durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft finanziert. Die Entwicklung der europäischen Leitlinie ist durch das EuroGuiDerm Centre for Guideline Development gefördert worden. Die finanzierenden Organisationen/Fachgesellschaften hatten keinen unmittelbaren Einfluss auf den Inhalte der Leitlinien.

### **IV. Gegenstand und Ziele der Leitlinie**

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

Weitere Ziele in der Erstellung der Leitlinie waren außerdem:

- neue Therapien und Evidenz zu berücksichtigen
- die Empfehlungen zu systemischen Therapien zu aktualisieren
- einen Behandlungsalgorithmus zu entwickeln, der sowohl biologische als auch nicht-biologische Systemtherapien miteinschließt
- klare Empfehlungen zu Monitoring und Durchführung der verschiedenen Therapieoptionen auszusprechen
- eine Reihe kurzer Leitfäden mit visuellen Hilfen zu entwickeln, um die Implementierung der Leitlinie zu erleichtern
- Anleitung in der Behandlung besonderer Patient\*innengruppen und im Umgang mit speziellen Behandlungssituationen zu geben (hauptsächlich auf Expertenmeinung basierend)

## V. Patient\*innenzielgruppe und zu behandelnde Fragestellungen

Patient\*innenzielgruppe sind Erwachsene jeglichen Geschlechts mit Psoriasis vulgaris. Die in der Leitlinie zu behandelnden Hauptfragen sind wie folgt:

- Welche Therapieoptionen sind im Hinblick auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit am besten geeignet, um den individuellen Bedürfnissen und eventuellen Komorbiditäten der Patient\*innen gerecht zu werden?
- Wie ist die gewählte Therapie am besten durchzuführen und zu kontrollieren?
- Wie werden häufige Komorbiditäten am besten gehandhabt? (siehe Tabelle 3)

Diese Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Anwendung konventioneller Systemtherapien (Acitretin, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Methotrexat), sowie der Gruppe der „small molecules“ (Apremilast, [Deucravacitinib](#)) und der Biologika mit den Substanzklassen TNFi (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab – pegol, Infliximab), anti-IL12/23p40- (Ustekinumab), anti-IL17A (Ixekizumab, Secukinumab) und anti-IL17F ([Bimekizumab](#)), anti-IL17RA (Brodalumab) und anti-IL23p19-Therapeutika (Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab).

Des Weiteren umfasst die Leitlinie die Klimatherapie, psychosoziale Therapie, die topischen Therapien sowie die Fototherapie. Diese finden sich als Übernahme der Fassung der Leitlinie aus dem Jahre 2015 im Appendix.

Um in der Leitlinie berücksichtigt zu werden, mussten Therapien für die Behandlung der Psoriasis vulgaris eine Zulassung in Europa aufweisen. Die in der Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen basieren in den evidenzbasierten Therapieabschnitten entweder auf Evidenz aus dem Cochrane Review von Sbidian et al. <sup>1</sup> oder auf systematisch recherchierten und ausgewerteten Publikationen (siehe Evidenzbericht). Darüber hinaus wurden Empfehlungen auf Basis von der klinischen Erfahrung der Leitlinienautor\*innen konsentiert. Die unten aufgeführten Komorbiditäten und besonderen klinischen Situationen werden außerdem in der Leitlinie diskutiert und beleuchtet. [Dies Abschnitte sind aus Machbarkeitsgründen zum Teil nur als Expertenkonsens erstellt worden.](#)

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

THEMENGEBIET	FRAGEN
<b>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</b>	– Wie sollte eine Psoriasis bei Patient*innen mit gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt werden?
<b>Krebs</b>	– Wie sollte eine Psoriasis bei Patient*innen mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden?
<b>Depression</b>	– Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit Depressionen und/oder Suizidgedanken behandelt werden?
<b>Diabetes mellitus</b>	– Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit Diabetes mellitus behandelt werden?
<b>Herzkrankheit</b>	– Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit <b>KHK und/oder Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)</b> behandelt werden?
<b>Nierenerkrankung</b>	– Wie soll eine Psoriasis bei Patient*innen mit Nierenversagen / Nierenschädigung behandelt werden?
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	– Welche Behandlungen sind für Patient*innen mit Psoriasis und neurologischen Erkrankungen geeignet?
<b>Virushepatitis</b>	– Wann und wie sollten Patient*innen mit Psoriasis auf Virushepatitis untersucht werden, und wie sollten Patient*innen, die positiv getestet werden, behandelt werden?
<b>Tuberkulose-Screening</b>	– Wie soll vor und während einer Systemtherapie auf Tuberkulose gescreent werden?
<b>Tuberkulose und Therapie</b>	– Wie soll das Management bei Patient*innen mit Psoriasis und einem positivem Interferon Gamma Release Assay (IGRA) erfolgen?
<b>Kinderwunsch/Schwangerschaft</b>	– Wie sollten Patient*innen mit Psoriasis und aktuellem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden?
<b>Impfungen</b>	– Wie sollten Impfungen bei Patient*innen mit Psoriasis unter systemischer Behandlung gehandhabt werden?

## VI. Zielgruppe dieser Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatolog\*innen in Klinik und Praxis und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Behandlung der Psoriasis vulgaris beteiligt sind. Des Weiteren soll die Leitlinie Kostenträger\*innen und politischen Entscheidungsträger\*innen zur Orientierung dienen.

## VII. Schweregrad und Therapieziele

### i. Bestimmung der Krankheitsaktivität

Trotz einiger Nachteile ist der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI), der erstmals 1978 als Endpunkt in einer Retinoidstudie eingeführt wurde, das am besten etablierte Instrument zur Erfassung der Schwere von Hautsymptomen bei Patient\*innen mit Psoriasis <sup>2</sup>. Ein weiteres Instrument, das in der täglichen Versorgung eine rasche Bestimmung des Schweregrades einer Psoriasis vulgaris ermöglicht, ist die sogenannte standardisierte globale Einschätzung des Arztes („Physician Global Assessment“; PGA). Es existieren verschiedene PGAs mit unterschiedlichen Begrifflichkeiten und Skalen. Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung der Krankheitsschwere ist die sogenannte „Body Surface Area“ (BSA), eine Schätzung des Prozentsatzes der erkrankten Körperoberfläche <sup>3</sup>. Daneben ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität („health-related quality of life“; HRQoL) eine wichtige Zielgröße, die zur Erfassung der Krankheitsschwere aber auch als Endpunkt in klinischen Studien eingesetzt wird. Um die Auswirkungen einer Psoriasis vulgaris auf die HRQoL zu erfassen, wurde bisher überwiegend der Dermatology Life Quality Index (DLQI) eingesetzt. Die Konstruktvalidität des DLQI wird jedoch in Frage gestellt: Items, die mit der Option „Frage betrifft mich nicht“ beantwortet werden, werden so bewertet, als hätten sie keine Auswirkungen auf das Leben der Patient\*innen und tragen deshalb keine Punkte zum Gesamtscore bei. Dies führt dazu, dass der Gesamtscore niedriger ausfällt als in bestimmten Fällen zu rechtfertigen ist <sup>4</sup>. Ergänzend zum DLQI steht der WHO-5 <sup>5</sup> zur Verfügung, der das Konzept der menschenzentrierten Gesundheitsversorgung abbildet. Mit dem ActiPso <sup>6</sup> steht ein Instrument zur Verfügung, das die Krankheitsaktivität der Psoriasis abbildet.

### ii. Definition des Schweregrades

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

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

„Die Schweregrade wurden "technisch und bürokratisch" definiert, basierend auf Bewertungen durch Instrumente wie beispielsweise PASI, DLQI und Skindex-29. Diese erfassen jedoch nicht angemessen die Ernsthaftigkeit von Psoriasis, wie sie von denjenigen erlebt wird, die an der Krankheit leiden.“ (Mara Maccarone, Ray Jobling, Patientenperspektive, Patientenvertreter/In EDF Guidelines 2015, ins Deutsche übersetzt)

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

<p>II.-1   MODIFIZIERT [2025]</p> <p><b>Definition des Schweregrades der Psoriasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte Psoriasis <sup>7</sup>: BSA ≤10 und PASI ≤10 und DLQI ≤10</li> <li>• Mittelschwere bis schwere Psoriasis <sup>7</sup>: (BSA &gt;10 oder PASI &gt;10) und DLQI &gt;10</li> </ul> <p>Beim Vorliegen folgender Kriterien erfolgt zudem ebenfalls eine Einordnung als mittelschwere bis schwere Psoriasis („Upgrade-Kriterien“) <sup>7</sup>:</p> <p>Ausgeprägte Erkrankung von sichtbaren Arealen, ausgeprägte Erkrankung der Kopfhaut, Erkrankung des Genitalbereichs, Erkrankung der Handflächen und Fußsohlen, Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln, Jucken und damit einhergehendes Kratzen, Vorliegen therapieresistenter Plaques. <sup>7</sup></p> <p>Eine besondere Schwere der Psoriasis besteht unter anderem bei Vorliegen eines PASI ≥20, DLQI ≥15; bei rascher Befundverschlechterung, schwerer Beteiligung der Hände und/oder Füße, der Kopfhaut, des Gesichts, der Nägel oder des Genitalbereichs.</p>	<p><b>Statement</b></p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert</p>
--	-------------------------	---

### iii. Therapieziele

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

Für die erfolgreiche Etablierung von Therapiezielen ist es wichtig, ein Mindestziel zu definieren, dass bei einer Behandlung erreicht werden muss. Wird diese „niedrigste Hürde“ nach einem festgelegten Zeitpunkt nicht erreicht, muss die Therapie angepasst werden. Eine Anpassung kann beispielsweise durch Dosissteigerung, Einleitung einer Kombinationstherapie oder auch

durch das Umsetzen auf ein anderes Medikament oder Verfahren erreicht werden. **Therapieziele sind individuell mit den Patient\*innen in gemeinsamer Entscheidungsfindung festzulegen.**

III.-1   GEPRÜFT [2025]  Eine PASI 75-Antwort ist das minimale Therapieziel am Ende der Induktionstherapie der Psoriasis, das im weiteren Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen weiter überprüft werden sollte.	<b>Statement</b>	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
III.-2   NEU [2025]  <b>Als anzustrebendes Therapieziel soll ein PASI90 bzw. ein absoluter PASI &lt;2 oder DLQI ≤1 erreicht werden.</b>	<b>↑↑</b>	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
III.-3   GEPRÜFT [2025]  Bei Vorliegen von Kriterien wie einer ausgeprägten Erkrankung von sichtbaren Arealen, ausgeprägter Erkrankung der Kopfhaut, Erkrankung des Genitalbereichs, Erkrankung der Handflächen und Fußsohlen, Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln, Jucken und damit einhergehendem Kratzen, oder dem Vorliegen therapieresistenter Plaques wird empfohlen, das Erreichen des individuell für diese Form der Beteiligung festgelegte Therapieziel (z.B. unter Verwendung entsprechender Scores wie dem Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) zu prüfen und die Therapie bei Nichterreichen entsprechend anzupassen.	<b>Statement</b>	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<sup>1</sup> 5 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Für schnell wirkende Medikamente sollte die Überprüfung des Erreichens von Therapiezielen am Ende der Induktionstherapie nach zehn bis zwölf Wochen, bei Medikamenten mit langsam einsetzender Wirkung nach 16 bis 24 Wochen erfolgen. Das genannte Zeitfenster erfasst dabei nicht immer die maximale, klinische Wirksamkeit. Während der Erhaltungstherapie findet die Überprüfung in den auch für das Therapiemonitoring empfohlenen Intervallen, in der Regel alle acht bis zwölf Wochen, statt.

**Einen chronischen Verlauf der Psoriasis zu vermeiden, stellt ein weiteres Therapieziel dar, welches an Aufmerksamkeit gewinnt. Aktuell laufen Studien, um einen möglichen Einfluss durch eine besonders frühe Therapie auf die Chronizität der Erkrankung zu untersuchen.**

#### iv. Zeit bis zum Wirkungseintritt

Die Auswirkungen einer Psoriasis vulgaris auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können schwerwiegend sein. Obwohl es sich bei der Psoriasis um eine chronische Hautkrankheit handelt, wurde das rasche Erreichen der Erscheinungsfreiheit als entscheidende Zielgröße für Patient\*innen identifiziert<sup>8</sup>. Dabei ist aber zu beachten, dass die Zeit bis zum Wirkungseintritt verschiedener Therapien der Psoriasis je nach Wahl der Therapie variiert<sup>8</sup>. Eine Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten berichtet Ergebnisse, die sich für die Berechnung der Zeit bis zum Wirkungseintritt verschiedener Therapien eignen<sup>9-11</sup>. Dies kann z.B. als die Zeit definiert werden, bis 25 % oder 50 % der Patient\*innen eine bestimmte PASI-Antwort oder ACR-Antwort (modifizierte American Rheumatology Kriterien) erreichen. Es gibt kaum Daten, die eine Einschätzung einer für die Patient\*innen akzeptablen Wartezeit bis zum Eintreten des Therapieerfolges ermöglichen. Als ein Model hierfür können Daten von Patient\*innen, die klinische Studien vorzeitig wegen mangelnder Wirksamkeit abbrechen, analysiert werden. Hierbei zeigte sich, dass der stärkste Anstieg der Studienabbrecher wegen mangelnder Wirksamkeit um die Wochen 10-12 auftritt<sup>12</sup>. Werden Sequenzen langsam wirkender Therapien mit niedrigen Ansprechraten eingesetzt, müssen Patient\*innen aber womöglich „lange Wartezeiten“ erdulden, bis eine spürbare, klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität eintritt<sup>13</sup>.

## VIII. Methodik

Für weitere Informationen, siehe auch Leitlinienbericht (online supplement oder [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Diese Leitlinie ist eine Update der Fassung von 2021 “S3 Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris”<sup>14,15</sup>.

Die Aktualisierung erfolgte als eine Adaptierung der „EUROGUIDERM GUIDELINE ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS“ von Nast A et al., deren finale Fassung auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

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

Die Abschnitt Basistherapie, Klimatherapie, psychosozialer Therapie, topischer Therapie (eine Anpassung im Hintergrundtext), Fototherapie und Schnittstellendefinition aus der Version von



2015 wurden bzgl. relevanter Anpassungen geprüft und die Gültigkeit verlängert. Diese Abschnitte sind der Leitlinie im Appendix beigelegt.


Standardisierte Begriffe adaptiert von der GRADE Working Group wurden zur einheitlichen Formulierung aller Empfehlungen der neu überarbeiteten Abschnitte verwendet <sup>16</sup>, siehe folgende Übersicht.

#### Formulierung der Empfehlungen, adaptiert nach <sup>17-19</sup>

Stärke	Formulierung	Symbole	Implikationen
<b>Starke</b> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„wird empfohlen“ / „wir empfehlen“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen und können diese Zeit stattdessen für die Überwindung von Barrieren bei der Implementierung und der Therapieadhärenz einsetzen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<b>Schwache</b> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„kann empfohlen werden“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter*innen von Gesundheitsleistungen müssen sich mehr Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Interessengruppen.
Empfehlung <b>offen</b> / keine Empfehlung	„kann erwogen werden“	0	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen diese Intervention aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. unklares oder ausgeglichenes Nutzen-/Risiko-Verhältnis, keine verfügbare Evidenz, etc.)
<b>Schwache</b> Empfehlung <b>gegen</b> eine Vorgehensweise	„kann nicht empfohlen werden“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden.
<b>Starke</b> Empfehlung <b>gegen</b> eine Vorgehensweise	„wird nicht empfohlen“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

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

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

Bei auffälliger Klinik oder unklarem Röntgenbefund bzw. bei Hinweisen auf eine TB im Röntgenbefund <b>wird</b> eine Überweisung zu einer/m Fachärztin/ -arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Tuberkulose <b>empfohlen</b> .		STARKER KONSENS Konsensbasiert
---	--	-----------------------------------

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

#### *Konsensusprozess*

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

#### *Externer Review / Freigabe durch die Fachgesellschaften / Implementierung*

Es erfolgte eine öffentliche Konsultation vom 24.04.2025 bis zum 01.06.2025. Die eingegangenen Kommentare wurden von der Leitliniengruppe bearbeitet und inhaltliche Änderungen in einem online-Survey formal konsentiert.

Die Freigabe der für Deutschland adaptierten Fassung erfolgte nach Begutachtung durch die 2+2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft / des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen sowie durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

Die Dissemination erfolgt im Rahmen des bestehenden DDG Disseminationsprogramms.

#### *Aktualisierung / Gültigkeit*

Eine Aktualisierung in Anbindung an die Europäische Leitlinie in fünf Jahren (07/2030) ist angestrebt und wird gemäß AWMF-Regelwerk erfolgen. Ansprechpartner für eine Aktualisierung ist Prof. Dr. Alexander Nast ([debm01@charite.de](mailto:debm01@charite.de)).

## Netzwerk-Metaanalysen lesen und verstehen

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

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

### Voraussetzungen für eine methodisch gut durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse

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

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

### Wie die Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse ausgewertet werden

Wertvolle Informationen liefern vor allem Grafiken der Netzwerk-Geometrie (Abbildung 3): Jeder Kreis steht für eine unterschiedliche Intervention, und die Größe des Kreises ist proportional

zur Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer. Jede Linie stellt wiederum einen direkten Vergleich von Interventionen dar, und ihre Größe ist proportional zur Anzahl der Studien, in denen dieser Vergleich untersucht wird.

Darüber hinaus zeigen Forest-Plots (Abbildung 2) alle relativen Effekte aus der Netzwerk-Metaanalyse gegenüber Placebo mit 95%-Konfidenzintervallen.

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

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

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

## IX. Allgemeine Empfehlungen

### Einleitung und Auswahl einer systemischen Therapie

IX-1   GEPRÜFT [2025]  <b>Es wird empfohlen</b> , Wirksamkeit (siehe Abbildung 2 und Abbildung 4 sowie Zusammenfassung des Cochrane Reviews), Sicherheit (siehe Medikamentenkapitel), Komorbidität (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 sowie jeweilige Kapitel) und individuelle Patient*innenfaktoren bei der Auswahl einer systemischen Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris zu berücksichtigen.	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Evidenz- und Konsensbasiert (siehe Evidenzbericht Kapitel 1) CoE: siehe Abbildung 1 und Abbildung 4
IX-2   MODIFIZIERT [2025]  Bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris <b>wird</b> die Einleitung einer systemischen Therapie <b>entsprechend Abbildung 1 empfohlen</b> .	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Evidenz- und Konsensbasiert (siehe Evidenzbericht Kapitel 1) CoE: siehe Abbildung 1 und Abbildung 4
IX-3   NEU [2025]  Bei der erstmaligen Einleitung einer Systemtherapie der Psoriasis <b>kann</b> insbesondere bei besonderer Schwere (siehe Kapitel ii ‚Definition des Schweregrades‘) die Behandlung mit einem Biologikum mit einer Erstliniengulassung (first-line-Label) bzw. mit Deucravacitinib <b>empfohlen werden</b> .	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Evidenz- und Konsensbasiert (siehe Evidenzbericht Kapitel 1) CoE: siehe Abbildung 1 und Abbildung 4

<sup>1</sup> Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

#### Evidenzgrundlage

Die in Abbildung 1 aufgeführten systemischen Therapieoptionen und die Empfehlungen IX-1 bis IX-3 beruhen auf den Ergebnissen des Cochrane Reviews von Sbidian et al. <sup>1</sup>. Da dieser eine hohe methodische Qualität in der Bewertung mit dem AMSTAR-II-Instrument aufwies und in regelmäßigen Abständen aktualisiert wird, wurde auf eine Recherche nach weiteren systematischen Übersichtsarbeiten zu dieser Fragestellung verzichtet.

Die Aussagen zu topischen sowie UV-Therapien beruhen auf der zuletzt im Jahre 2015 aktualisierten systematischen Evidenzsynthese, deren Ergebnisse im Appendix zur Leitlinie veröffentlicht wurden.

#### Begründung für die Abbildung 1 und die dazugehörigen Empfehlungen IX-1 bis IX-3

Die Abbildung 1 beschreibt die Behandlungsoptionen bei leichter sowie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Der Übergang wird durch international konsentierten Upgrade-Kriterien <sup>7</sup> definiert (siehe auch siehe Kapitel ii ‚Definition des Schweregrades‘).

Da für den Endpunkt PASI-90 alle im Cochrane-Review <sup>1</sup> untersuchten Systemtherapien einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo zeigten („Certainty of evidence’: hoch - moderat) und das relative Risiko für SAE sich nicht statistisch signifikant zwischen den jeweiligen Interventionen und Placebo unterschied, spricht die Leitliniengruppe die starke Positivempfehlung (IX-2) für die Einleitung einer Systemtherapie bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis aus.

Die Ergebnisse der Netzwerkvergleiche für die Endpunkte PASI-90 und SAE allein ermöglichen es der Leitliniengruppe nicht, die Empfehlungsgrade für die einzelnen Wirkstoffe ausreichend zu differenzieren.

Mittlerweile stehen eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung und die Kriterien für die Auswahl eines geeigneten Wirkstoffes sind komplex. Die Leitliniengruppe sieht es daher als notwendig an, neben Aspekten der Wirtschaftlichkeit auch die individuellen Patient\*innenwünsche und -charakteristika, wie z.B. Komorbiditäten oder Infektionsrisiken zu evaluieren und diese zu konkreten Sicherheitsaspekten der einzelnen Wirkstoffe in Beziehung zu setzen (siehe auch Empfehlung IX-1).

Einzelne Empfehlungsstärken ergeben sich somit individuell bei Betrachten der jeweiligen Patient\*innen unter Berücksichtigung der Faktoren Wirksamkeit, Sicherheit, Komorbidität sowie weiterer individueller Patient\*innenfaktoren.

Zur Unterstützung der Beurteilung der Eignung bei Komorbidität verweist die Leitliniengruppe neben der narrativen Evidenzdarstellung im folgenden Abschnitt auch auf die Wirkstoffkapitel (siehe Abschnitt 2), in denen besonders erwähnenswerte Aspekte der Fachinformationen abgebildet sind.

Darüber hinaus wurden in den Kapiteln zu besonderen klinischen Situationen und Komorbiditäten (siehe Abschnitt 3) Empfehlungen erarbeitet. In Tabelle 1 und Tabelle 2 wurden diese Empfehlungen visualisiert und können Anwender\*innen der Leitlinie in der Entscheidungsfindung unterstützen.

Die Empfehlung IX-3 zum direkten Einsatz der Erstlinien-Biologika bzw. Deucravacitinib begründet sich auf der besonders hohen Krankheitslast bei besonderer Schwere der Psoriasis und aufbauend auf den Ergebnissen des Cochrane-Reviews <sup>1</sup> (siehe auch Abbildung 4).

Die in Abbildung 1 vorgenommene Einteilung der Wirkstoffe in 1. Linie sowie 2. Linie erfolgte auf Basis der in den Fachinformationen aufgeführten zugelassenen Indikationen.

## Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse <sup>1</sup>

„[...] Die Netzwerk-Metaanalyse <sup>1</sup> ergab, dass auf der Wirkstoffebene alle Interventionsgruppen (nicht-Biologika-Systemtherapie, zielgerichtete kleine Moleküle, Biologika) einen höheren Anteil von Patient\*innen aufwiesen, die den PASI 90 erreichten, als die Placebogruppe.“ <sup>1</sup> (siehe Abbildung 2 und Abbildung 4)

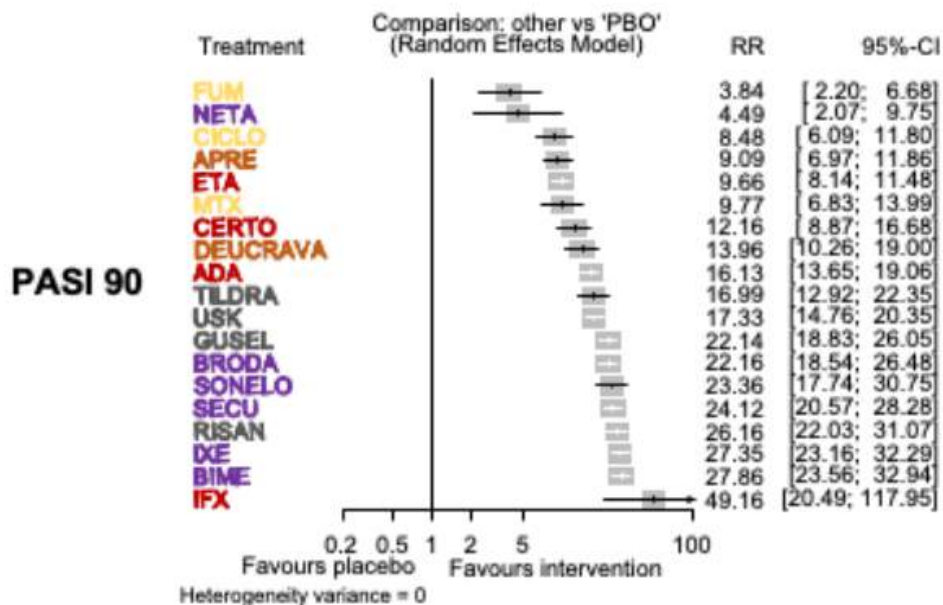


Abbildung 2: Forest-Plot (Relative Effekte versus Placebo) [Copyright © 2023 The Cochrane Collaboration] <sup>1</sup>

„Bei der Behandlung mit IL17-Inhibitoren war der Anteil der Patient\*innen, die den PASI-90 erreichten höher als in allen anderen Interventionsgruppen.“

Bei Behandlung mit IL17-Inhibitoren, IL12/23-Inhibitoren, IL23-Inhibitoren sowie TNF-Inhibitoren war der Anteil der Patient\*innen, die den PASI-90 erreichten, höher als bei Behandlung mit Nicht-Biologika-Systemtherapie.

Für das Erreichen des PASI-90, waren im Vergleich zu Placebo die effektivsten Wirkstoffe (SUCRA Reihenfolge, für alle hohes Vertrauen in den Effektschätzer): Infliximab (Relatives Risiko (RR) 49,16, 95% KI 20,49 – 117,95), Bimekizumab (RR 27,86, 95% KI 23,56 – 32,94), Ixekizumab (RR 27,35, 95% KI 23,15 – 32,29), Risankizumab (RR 26,16, 95% KI 22,03 – 31,07).

Die klinische Wirksamkeit war im Vergleich der Wirkstoffe untereinander ähnlich. Bimekizumab und Ixekizumab erreichten mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit den PASI-90 als Secukinumab.

Bimekizumab, Ixekizumab und Risankizumab erreichten mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit den PASI-90 als Brodalumab und Guselkumab. Infliximab, IL17-Inhibitoren (Bimekizumab,

Ixekizumab, Secukinumab und Brodalumab) sowie IL23-Inhibitoren (außer Tildrakizumab) erreichten mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit den PASI-90 als Deucravacitinib, Ustekinumab sowie die drei TNF-Inhibitoren. Ustekinumab war gegenüber Certolizumab überlegen. Adalimumab, Tildrakizumab und Ustekinumab waren gegenüber Etanercept überlegen. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen Apremilast und Ciclosporin sowie Methotrexat.“<sup>1</sup> (siehe Abbildung 4)

„Für das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen einer der Interventionen und Placebo gefunden. Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse war in der Gruppe der mit Methotrexat behandelten Patienten signifikant niedriger als bei den meisten anderen Interventionen.

Gleichwohl basierten die Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse in allen Vergleichen auf einer sehr geringen Anzahl von Ereignissen (Spanne des Vertrauens in die Effektschätzer: sehr gering bis moderat). Die Ergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Für andere Wirksamkeitsendpunkte (PASI 75, ‘Physician Global Assessment’ (PGA) 0/1) waren die Ergebnisse ähnlich wie beim PASI-90. Ergebnisse zur Lebensqualität waren häufig nicht ausreichend berichtet bzw. für viele Interventionen nicht vorhanden [...]“.<sup>1</sup>

Methodisch ist anzumerken, dass die Endpunkte für den Zeitraum von 8-24 Wochen nach Randomisierung evaluiert wurden, dass die Hauptanalyse - für die auch die Certainty of Evidence (CoE) bewertet wurde - auch Dosierungen beinhaltet, die nicht von der EMA zugelassen waren und dass bei den schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SAEs) keine klare Trennung zwischen „therapiebedingten“ und „nicht therapiebedingten“ SAEs erfolgte.



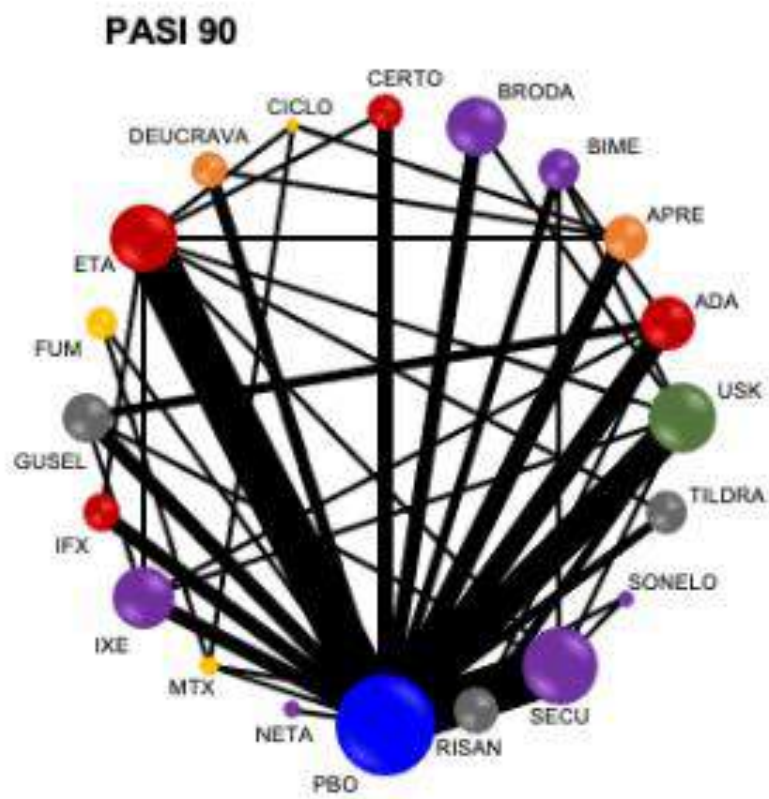


Abbildung 3: Netzwerk-Plot [Copyright © 2023 The Cochrane Collaboration] <sup>1</sup>

Number of participants (studies)	1693 (6)	1730 (4)	5775 (7)	3078 (10)	8459 (20)	313 (1)	4722 (5)	4467 (7)	11342 (16)	2217 (3)	5440 (11)	2173 (4)	1323 (5)	218 (2)	8464 (14)	4362 (9)	127 (1)	213 (1)	1130 (2)	-	
1693 (6)	<b>IFX</b>	2.28 (0.81, 6.37)	1.31 (0.57, 2.98)	1.72 (0.74, 3.99)	1.12 (0.51, 2.47)	0.96 (0.17, 5.55)	1.12 (0.46, 2.71)	1.32 (0.58, 2.98)	1.24 (0.56, 2.74)	1.49 (0.52, 4.3)	1.19 (0.52, 2.7)	1.51 (0.56, 4.02)	1.69 (0.57, 5.01)	3.09 (0.65, 14.66)	1.5 (0.67, 3.36)	1.6 (0.67, 3.81)	0.21 (0.01, 4.02)	1.5 (0.06, 39.18)	1.35 (0.45, 4.06)	1.18 (0.57, 2.43)	24 per 1000 (11 to 49)
2473 (5)	1.76 (0.73, 4.28)	<b>BIME</b>	0.57 (0.25, 1.31)	0.76 (0.33, 1.71)	0.49 (0.23, 1.07)	0.42 (0.07, 2.44)	0.49 (0.2, 1.18)	0.58 (0.26, 1.29)	0.54 (0.25, 1.16)	0.66 (0.23, 1.91)	0.52 (0.24, 1.11)	0.66 (0.25, 1.78)	0.74 (0.25, 2.22)	1.36 (0.29, 6.4)	0.66 (0.29, 1.5)	0.7 (0.29, 1.69)	0.09 (0.0, 1.77)	0.66 (0.03, 17.24)	0.59 (0.2, 1.8)	0.52 (0.25, 1.08)	10 per 1000 (5 to 22)
5875 (8)	1.8 (0.74, 4.36)	1.02 (0.92, 1.13)	<b>IXE</b>	1.32 (0.75, 2.32)	0.86 (0.54, 1.37)	0.73 (0.14, 3.8)	0.85 (0.45, 1.62)	1.01 (0.64, 1.58)	0.94 (0.58, 1.54)	1.14 (0.49, 2.67)	0.91 (0.53, 1.55)	1.15 (0.53, 2.5)	1.29 (0.52, 3.19)	2.36 (0.56, 9.89)	1.14 (0.71, 1.83)	1.22 (0.65, 2.28)	0.16 (0.01, 2.89)	1.14 (0.05, 28.33)	1.03 (0.41, 2.6)	0.9 (0.6, 1.35)	18 per 1000 (12 to 27)
3078 (10)	1.88 (0.77, 4.56)	1.06 (0.96, 1.18)	1.05 (0.94, 1.17)	<b>RISAN</b>	0.65 (0.4, 1.05)	0.56 (0.11, 2.9)	0.65 (0.34, 1.24)	0.76 (0.45, 1.3)	0.72 (0.45, 1.13)	0.87 (0.36, 2.1)	0.69 (0.41, 1.15)	0.88 (0.4, 1.93)	0.98 (0.39, 2.46)	1.79 (0.46, 7.03)	0.87 (0.49, 1.53)	0.93 (0.49, 1.77)	0.12 (0.01, 2.21)	0.87 (0.03, 21.59)	0.78 (0.31, 2.0)	0.68 (0.45, 1.05)	14 per 1000 (9 to 21)
9202(21)	2.04 (0.84, 4.94)	1.15 (1.08, 1.23)	1.13 (1.04, 1.23)	1.08 (0.99, 1.19)	<b>SECU</b>	0.85 (0.17, 4.3)	1.0 (0.55, 1.79)	1.17 (0.82, 1.69)	1.1 (0.75, 1.62)	1.33 (0.58, 3.07)	1.06 (0.66, 1.69)	1.34 (0.64, 2.81)	1.51 (0.63, 3.61)	2.75 (0.68, 11.21)	1.33 (0.83, 2.15)	1.42 (0.8, 2.55)	0.19 (0.01, 3.34)	1.33 (0.05, 32.75)	1.2 (0.49, 2.94)	1.05 (0.76, 1.45)	21 per 1000 (15 to 29)
313 (1)	2.1 (0.84, 5.24)	1.19 (0.94, 1.51)	1.17 (0.92, 1.49)	1.12 (0.88, 1.43)	1.03 (0.82, 1.29)	<b>SONELO</b>	1.17 (0.22, 6.25)	1.37 (0.27, 7.06)	1.29 (0.25, 6.59)	1.56 (0.26, 9.24)	1.24 (0.24, 6.42)	1.57 (0.28, 8.9)	1.76 (0.29, 10.62)	3.23 (0.39, 26.62)	1.56 (0.3, 8.81)	1.67 (0.31, 8.88)	0.22 (0.01, 5.82)	1.56 (0.04, 55.13)	1.41 (0.23, 8.55)	1.23 (0.25, 6.1)	25 per 1000 (5 to 122)
4722 (5)	2.22 (0.91, 5.4)	1.26 (1.12, 1.41)	1.23 (1.09, 1.4)	1.18 (1.04, 1.34)	1.09 (0.98, 1.21)	1.05 (0.82, 1.35)	<b>BRODA</b>	1.18 (0.63, 2.2)	1.11 (0.63, 1.93)	1.33 (0.53, 3.38)	1.06 (0.56, 2.01)	1.35 (0.58, 3.11)	1.51 (0.58, 3.95)	2.76 (0.64, 11.97)	1.34 (0.71, 2.53)	1.43 (0.71, 2.89)	0.19 (0.01, 3.44)	1.34 (0.05, 33.65)	1.21 (0.45, 3.2)	1.05 (0.63, 1.75)	21 per 1000 (13 to 35)
4467 (7)	2.22 (0.92, 5.38)	1.26 (1.16, 1.37)	1.23 (1.15, 1.33)	1.18 (1.07, 1.3)	1.09 (1.02, 1.16)	1.05 (0.84, 1.33)	1.0 (0.89, 1.12)	<b>GUSEL</b>	0.94 (0.59, 1.49)	1.13 (0.48, 2.67)	0.9 (0.56, 1.45)	1.15 (0.53, 2.46)	1.28 (0.52, 3.15)	2.35 (0.57, 9.72)	1.14 (0.68, 1.9)	1.21 (0.66, 2.25)	0.16 (0.01, 2.87)	1.14 (0.05, 28.09)	1.02 (0.41, 2.56)	0.9 (0.61, 1.31)	18 per 1000 (12 to 26)
11063 (16)	2.84 (1.17, 6.87)	1.61 (1.49, 1.74)	1.58 (1.45, 1.72)	1.51 (1.38, 1.66)	1.39 (1.31, 1.47)	1.35 (1.07, 1.7)	1.28 (1.17, 1.4)	1.28 (1.18, 1.38)	<b>USK</b>	1.21 (0.52, 2.79)	0.96 (0.59, 1.56)	1.22 (0.58, 2.57)	1.37 (0.57, 3.29)	2.5 (0.62, 10.14)	1.21 (0.75, 1.96)	1.29 (0.72, 2.33)	0.17 (0.01, 3.03)	1.21 (0.05, 29.74)	1.09 (0.44, 2.68)	0.95 (0.68, 1.34)	19 per 1000 (14 to 27)
2217 (3)	2.89 (1.16, 7.2)	1.64 (1.27, 2.11)	1.61 (1.26, 2.06)	1.54 (1.19, 2.0)	1.42 (1.11, 1.82)	1.37 (0.98, 1.92)	1.3 (1.0, 1.7)	1.02 (1.02, 1.67)	1.0 (0.8, 1.31)	1.3 (0.8, 1.31)	1.02 (0.33, 1.9)	1.0 (0.36, 2.81)	1.13 (0.37, 3.48)	2.07 (0.42, 10.09)	1.0 (0.46, 2.19)	1.07 (0.43, 2.67)	0.14 (0.01, 2.74)	1.0 (0.04, 26.61)	0.9 (0.29, 2.83)	0.79 (0.36, 1.73)	16 per 1000 (7 to 35)
5476 (11)	3.05 (1.26, 7.4)	1.73 (1.58, 1.89)	1.7 (1.54, 1.87)	1.62 (1.47, 1.79)	1.5 (1.38, 1.62)	1.45 (1.14, 1.84)	1.37 (1.21, 1.56)	1.37 (1.28, 1.48)	1.07 (0.98, 1.18)	1.05 (0.82, 1.36)	<b>ADA</b>	1.27 (0.59, 2.75)	1.42 (0.58, 3.52)	2.6 (0.63, 10.75)	1.26 (0.73, 2.18)	1.35 (0.72, 2.52)	0.18 (0.01, 3.19)	1.26 (0.05, 31.2)	1.14 (0.45, 2.86)	0.97 (0.67, 1.47)	20 per 1000 (13 to 29)
2173 (4)	3.52 (1.4, 8.87)	2.0 (1.46, 2.73)	1.96 (1.44, 2.67)	1.87 (1.37, 2.57)	1.73 (1.27, 2.35)	1.67 (1.24, 2.45)	1.59 (1.15, 2.18)	1.59 (1.16, 2.16)	1.24 (0.91, 1.69)	1.22 (0.84, 1.77)	1.16 (0.85, 1.58)	<b>DEUCRAVA</b>	1.12 (0.39, 3.2)	2.05 (0.44, 9.48)	0.99 (0.46, 2.14)	1.06 (0.5, 2.25)	0.14 (0.01, 2.63)	0.99 (0.04, 25.68)	0.89 (0.31, 2.6)	0.78 (0.4, 1.52)	16 per 1000 (8 to 30)
1323 (5)	4.04 (1.6, 10.19)	2.29 (1.7, 3.09)	2.25 (1.68, 3.02)	2.15 (1.59, 2.92)	1.98 (1.48, 2.66)	1.92 (1.33, 2.78)	1.82 (1.34, 2.48)	1.43 (1.35, 2.45)	1.33 (1.06, 1.91)	1.33 (0.98, 1.99)	1.33 (0.98, 1.79)	1.15 (0.77, 1.72)	<b>CERTO</b>	1.83 (0.37, 9.08)	0.89 (0.36, 2.16)	0.95 (0.37, 2.44)	0.12 (0.01, 2.44)	0.89 (0.03, 23.71)	0.8 (0.25, 2.56)	0.7 (0.31, 1.58)	14 per 1000 (6 to 32)
486 (6)	5.03 (1.96, 12.9)	2.85 (2.03, 4.0)	2.8 (1.99, 3.93)	2.68 (1.92, 3.72)	2.47 (1.76, 3.45)	2.39 (1.6, 3.58)	2.27 (1.62, 3.21)	2.27 (1.62, 3.18)	1.77 (1.27, 2.48)	1.74 (1.16, 2.61)	1.65 (1.18, 2.32)	1.43 (0.93, 2.19)	1.24 (0.8, 1.93)	<b>MTX</b>	0.48 (0.12, 2.03)	0.52 (0.12, 2.23)	0.07 (0.0, 1.63)	0.48 (0.02, 15.57)	0.44 (0.09, 2.19)	0.38 (0.1, 1.52)	8 per 1000 (2 to 30)
10021 (18)	5.09 (2.1, 12.33)	2.88 (2.55, 3.26)	2.83 (2.54, 3.15)	2.71 (2.37, 3.09)	2.5 (2.23, 2.79)	2.42 (1.88, 3.11)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (2.04, 2.57)	1.79 (1.6, 2.01)	1.76 (1.4, 2.2)	1.67 (1.47, 1.89)	1.44 (1.07, 1.95)	1.26 (0.95, 1.66)	1.01 (0.72, 1.42)	<b>ETA</b>	1.07 (0.58, 1.95)	0.14 (0.01, 2.53)	1.0 (0.04, 24.73)	0.9 (0.36, 2.26)	0.79 (0.53, 1.17)	16 per 1000 (11 to 23)
3949 (8)	5.41 (2.18, 13.44)	3.06 (2.36, 3.98)	3.01 (2.32, 3.89)	2.88 (2.21, 3.75)	2.65 (2.05, 3.43)	2.57 (1.83, 3.61)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.88, 3.15)	1.91 (1.47, 2.47)	1.87 (1.34, 2.6)	1.77 (1.36, 2.31)	1.54 (1.24, 1.9)	1.34 (0.93, 1.93)	1.07 (0.73, 1.58)	1.06 (0.83, 1.36)	<b>APRE</b>	0.13 (0.01, 2.4)	0.94 (0.04, 23.46)	0.84 (0.32, 2.21)	0.74 (0.45, 1.2)	15 per 1000 (9 to 24)
322 (3)	5.8 (2.29, 14.7)	3.29 (2.39, 4.51)	3.22 (2.36, 4.41)	3.09 (2.25, 4.23)	2.84 (2.08, 3.89)	2.75 (1.87, 4.05)	2.61 (1.89, 3.61)	2.61 (1.91, 3.57)	2.04 (1.49, 2.79)	2.0 (1.37, 2.92)	1.9 (1.39, 2.61)	1.65 (1.15, 2.37)	1.43 (0.95, 2.16)	1.15 (0.8, 1.66)	1.14 (0.84, 1.54)	1.07 (0.79, 1.46)	<b>CICLO</b>	7.19 (0.1, 523.33)	6.47 (3.3, 128.8)	5.66 (0.32, 100.06)	113 per 1000 (6 to 1000)
333 (2)	10.95 (3.4, 35.27)	6.21 (2.81, 13.73)	6.09 (2.76, 13.47)	5.83 (2.63, 12.9)	5.37 (2.43, 11.86)	5.2 (2.28, 11.85)	4.94 (2.23, 10.94)	4.93 (2.23, 10.9)	3.86 (1.75, 8.53)	3.79 (1.66, 8.62)	3.59 (1.63, 7.95)	3.11 (1.35, 7.17)	2.71 (1.17, 6.26)	2.18 (0.93, 5.12)	2.15 (0.97, 4.77)	2.03 (0.89, 4.6)	1.89 (0.81, 4.39)	<b>NETA</b>	0.9 (0.03, 24.19)	0.79 (0.03, 19.01)	16 per 1000 (1 to 380)
1190 (3)	12.81 (4.55, 36.09)	7.26 (4.08, 12.93)	7.13 (4.0, 12.68)	6.82 (3.82, 12.15)	6.28 (3.54, 11.17)	6.09 (3.28, 11.28)	5.77 (3.23, 10.32)	5.77 (3.24, 10.26)	4.52 (2.54, 8.03)	4.43 (2.39, 8.2)	4.2 (2.36, 7.48)	3.64 (1.93, 6.85)	3.17 (1.68, 5.99)	2.55 (1.33, 4.87)	2.52 (1.41, 4.49)	2.37 (1.28, 4.37)	2.21 (1.16, 4.19)	1.17 (0.45, 3.03)	<b>FUMI</b>	0.87 (0.38, 2.01)	17 per 1000 (8 to 40)
-	49.16 (20.49, 117.96)	27.86 (23.56, 32.94)	27.35 (23.16, 32.29)	26.16 (22.03, 31.07)	24.12 (20.57, 28.28)	23.36 (17.74, 30.75)	22.16 (18.54, 26.48)	22.14 (18.83, 26.05)	17.33 (14.76, 20.35)	16.99 (14.76, 22.35)	16.13 (13.65, 19.06)	13.96 (10.26, 19.0)	12.16 (8.87, 16.68)	9.77 (6.83, 13.99)	9.66 (8.14, 11.48)	9.09 (6.97, 11.86)	8.48 (6.09, 11.8)	4.49 (2.07, 9.75)	3.84 (2.2, 6.68)	<b>PBO</b>	20 per 1000
	934 per 1000 (389 to 1000)	529 per 1000 (448 to 626)	520 per 1000 (440 to 614)	497 per 1000 (419 to 590)	458 per 1000 (391 to 537)	444 per 1000 (337 to 584)	421 per 1000 (352 to 503)	421 per 1000 (358 to 495)	329 per 1000 (280 to 387)	323 per 1000 (245 to 425)	306 per 1000 (259 to 362)	265 per 1000 (195 to 361)	231 per 1000 (169 to 317)	186 per 1000 (130 to 266)	184 per 1000 (155 to 218)	173 per 1000 (132 to 225)	161 per 1000 (116 to 224)	85 per 1000 (39 to 185)	73 per 1000 (42 to 127)	19 per 1000	Anticipated absolute effects

Abbildung 4: League table, relativer Effekt (PASI 90: unteres Dreieck; SAE: oberes Dreieck), Certainty of evidence (CINEMA): hoch (grün), moderat (blau), gering (gelb), sehr gering (rot).  
[Copyright © 2023 The Cochrane Collaboration] <sup>1</sup>

### **Weitere Aspekte zur Sicherheit**

Neben den in der Netzwerk-Metaanalyse berichteten Ergebnisse zu schweren unerwünschten Ereignissen hebt die Leitliniengruppe in den einzelnen Wirkstoffkapiteln erwähnenswerte Sicherheitsaspekt hervor.

### **Weitere Aspekte zum Wirkeintritt**

Die für Patient\*innen akzeptable Dauer bis zum Wirkeintritt ist ein individueller Faktor. Eine längere Zeit bis zum Wirkeintritt kann je nach Symptomatik der Patient\*innen in Kauf genommen werden, wenn die Wirksamkeit des Wirkstoffes letztlich zufriedenstellend ist.

Aktuell wird die Möglichkeit der Modifikation des Krankheitsverlaufs der Psoriasis durch eine frühe systemische Therapieeinleitung durch verschiedene Studienansätze untersucht.<sup>20</sup> Die Leitliniengruppe weist auf die laufende Diskussion hin und sieht hier in Zukunft möglichen Aktualisierungsbedarf für die Leitlinie, gegebenenfalls mit Einfluss auf Indikationsstellung und Therapieauswahl einer Systemtherapie.

Empfehlungen zu Basistherapie, topischer Therapie, Phototherapie, sonstige Therapien, können dem Dokument ‚Appendix‘ entnommen werden.



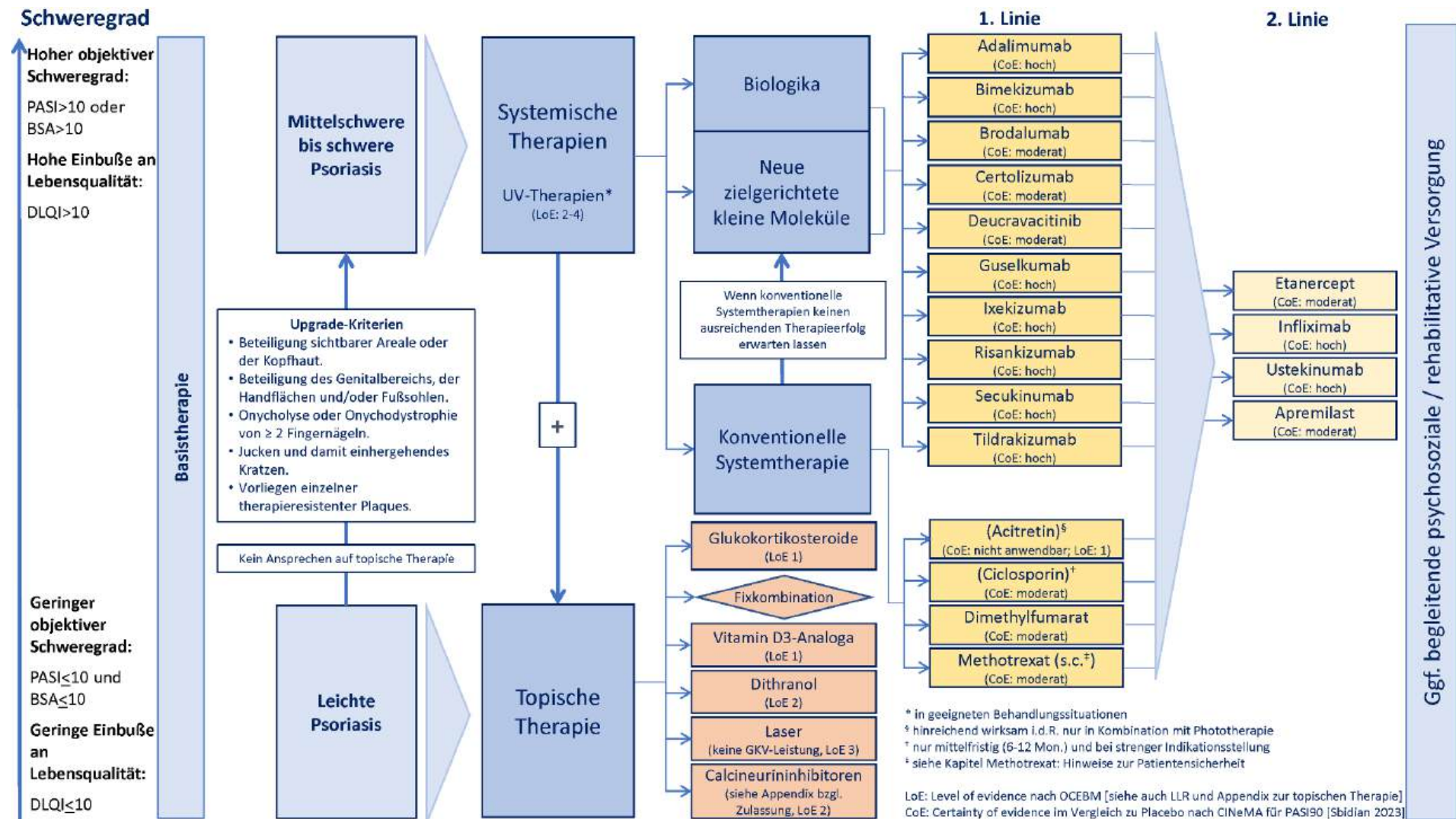


Abbildung 1: Übersicht der Therapieoptionen (CoE: siehe Abbildung 4 für Netzwerkvergleiche für PASI90 sowie schwere unerwünschte Ereignisse)

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

Therapie  Besondere Situationen	Konventionelle Systemtherapeutika			
	Acitretin	Ciclosporin	Fumarate	Methotrexat
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis			↑
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis	↑		
Diabetes mellitus / metabolisches Syndrom	Alternativen in Betracht ziehen		Alternativen in Betracht ziehen	
Dyslipidämie	↓	↓		
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓		↑
Herzkrankheit: Ischämische Herzerkrankung	↓	↓		↑
latente TB-Infektion / behandelte Tuberkulose	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Schwangerschaft	↓↓↓		↓	↓↓↓

**Tabelle 2: Entscheidungsmatrix (II) zu den Biologika und neuen zielgerichteten kleinen Molekülen mit Expertenkonsens zu deren Eignung in besonderen klinischen Situationen**

Therapie  Besondere Situationen	PDE-4 Inhibitor	TYK-2 Inhibitor	TNF-Inhibitoren				IL12/23p40- Inhibitoren	IL17-Inhibitoren				IL23-Inhibitoren		
	Apremilast	Deucravacitinib	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Bimekizumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Mor- bus Crohn				↑↑				↓				↑↑	↑	↑↑
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑			↑↑			↑↑	↓				↑↑	↑	↑↑
Diabetes mellitus / metabolisches Syndrom														
Dyslipidämie														
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑		↓↓				↑							
Herzkrankheit: KHK			↑											
latente TB-Infektion / behandelte Tuberkulose	↑↑	↓	↓↓				↑							
Schwangerschaft	↓	↓				↑								

## Legende für Tabelle 1 und Tabelle 2

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

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

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

**Tabelle 4: Zeiträume der klinischen Anwendung bei Psoriasis vulgaris in Europa**

Therapie	In der klinischen Anwendung seit
<b>„konventionelle Systemtherapien“</b>	
Acitretin	> 40 Jahre
Ciclosporin	> 40 Jahre
Fumarsäureester Dimethylfumarat	> 30 Jahre (in Deutschland), Einstellung der Produktion und des Vertriebs seit 12/2024 <sup>21</sup> 2017 in Europa
Methotrexat (MTX)	> 50 Jahre
<b>„TNFi“</b>	
Etanercept	2004
Infliximab	2005
Adalimumab	2007 (Psoriasis vulgaris)
Certolizumab – pegol	2018 (für andere Indikationen wesentlich früher: 2009)
<b>„anti-IL12/23p40“</b>	
Ustekinumab	2009
<b>„anti-IL 17“</b>	
Secukinumab	2015
Ixekizumab	2016
Brodalumab	2018
Bimekizumab	2021
<b>„anti-IL 23p19“</b>	
Guselkumab	2017
Tildrakizumab	2018
Risankizumab	2019
<b>„Phosphodiesterase 4 Inhibitoren“</b>	
Apremilast	2015
<b>„Tyrosinkinase 2 Inhibitoren“</b>	
Deucravacitinib	2023



## X. Leitlinientext und Empfehlungen

Die Tabellen in den Kapiteln 1 („Konventionelle Systemtherapie“) und 2 („Therapie mit Biologika und neuen zielgerichteten kleinen Molekülen“) zu Anwendungshinweisen und Empfehlungen für Laborkontrollen wurden im Konsens verabschiedet. Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten wurden dokumentiert.

### 1. Konventionelle Systemtherapie

#### 1.1. Acitretin

##### 1.1.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 5: Anwendungshinweise Acitretin** <sup>22,23</sup>

###### Vor der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung: Fokus auf Probleme des Bewegungsapparats. Bei Beschwerden bildgebende Untersuchungen möglich.
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Ausschluss Schwangerschaft/Stillen: die Patientin muss ausdrücklich und ausführlich über das teratogene Risiko der Therapie hingewiesen werden sowie über die Notwendigkeit einer effektiven Langzeitverhütung (für drei Jahre nach Absetzen der Therapie) und die möglichen Folgen einer Schwangerschaft während der Einnahme von Retinoiden. Schriftliche Dokumentation des diesbezüglichen Informationsgesprächs.
- Patient\*innen darüber aufklären, dass während der Therapie und drei Jahre nach Absetzen der Therapie kein Blut gespendet werden darf.
- Laborkontrollen inklusive Schwangerschaftstest (siehe **Tabelle 6**)
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

###### Während der Behandlung

- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Einnahme der Kapseln während einer fetthaltigen Mahlzeit oder mit Vollmilch, um die Absorption zu verbessern.
- Zur Vermeidung der Erhöhung der Blutfettwerte und Leberenzyme: Alkoholabstinenz sowie fettarme und kohlenhydratarme Ernährung
- Die Empfängnisverhütung ist zwingend erforderlich. Die Behandlung sollte am zweiten oder dritten Tag des Menstruationszyklus begonnen werden, wenn mindestens

einen Monat vorher eine ausreichende Kontrazeption vorlag. Empfohlen wird eine doppelte Kontrazeption (z.B. Kondom + Pille; Cave: keine niedrigdosierten Progesteron Präparate/Minipille da die Wirkung durch Acitretin erniedrigt wird)

- Patient\*innen bei Nachuntersuchungen nach Wirbelsäulen- und Gelenkbeschwerden fragen. Bei Beschwerden, weitere bildgebende Untersuchungen möglich.
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 6**) inklusive monatlichem Schwangerschaftstest

#### Nach der Behandlung

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

MODIFIZIERT [2025] | MEHRHEITLICHE ZUSTIMMUNG; Vorschläge als redaktionelle Änderungen umgesetzt

Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

### 1.1.2. Empfehlungen für Laborkontrollen <sup>22-24</sup>

**Tabelle 6: Empfohlene Laborkontrollen Acitretin**

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 8	danach alle 12 Wochen
Hb, Hkt, Leukozyten, Thrombozyten	x		x	x
AST, ALT, AP, $\gamma$ GT	x	x	x	
Serumkreatinin	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	monatlich, während und für weitere 3 Jahre nach Absetzen der Therapie		
Nüchtern-Blutzucker	x			
Nüchtern Triglyzeride, Cholesterin, HDL	x	x		x
Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.				
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.				

GEPRÜFT [2025] | MEHRHEITLICHE ZUSTIMMUNG; Vorschläge als redaktionelle Änderungen umgesetzt

Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

### 1.1.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>25,26</sup>

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

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

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

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

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

#### **1.1.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

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

##### Chirurgie

Die Leitliniengruppe sieht keine Notwendigkeit, die Einnahme von Acitretin im Falle eines elektiven operativen Eingriffes abubrechen oder zu unterbrechen.

#### **1.1.5. Wichtige Kontraindikationen <sup>27</sup>**

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

Absolute Kontraindikationen:

- Da es viele andere Behandlungsmöglichkeiten gibt, sollen Frauen im gebärfähigen Alter generell nicht mit Acitretin behandelt werden. Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen.
- Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- Hyperlipidämie: [Acitretin kann eine Hyperlipidämie induzieren oder eine vorbestehende Hyperlipidämie verschlechtern und sollte in Anbetracht zahlreicher therapeutischer Alternativen bei vorbestehender Hyperlipidämie nicht eingesetzt werden.](#) <sup>28,29</sup>

- Pankreatitis: Besonders bei Patient\*innen mit bereits erhöhten Triglyceridwerten oder einer Vorgeschichte von Pankreatitis kann die Einnahme von Acitretin das Risiko einer erneuten oder verschlimmerten Entzündung der Bauchspeicheldrüse erhöhen.
- Alkoholismus
- Blutspende: während und 3 Jahre nach der Behandlung mit Acitretin darf kein Blut gespendet werden.
- Diabetes mellitus: Retinoide sind mit einer erhöhten Insulinsensitivität verbunden und könnten daher bei Patient\*innen, die antidiabetische Medikamente einnehmen, Hypoglykämie auslösen. Diese Patient\*innen sollten darauf hingewiesen werden, ihre kapillaren Blutzuckerspiegel regelmäßig zu überprüfen, möglicherweise häufiger als üblich, besonders in den frühen Phasen der Behandlung<sup>30</sup>

### 1.1.6. Arzneimittelinteraktionen<sup>31</sup>

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

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

## 1.2. Ciclosporin

### 1.2.1. Anwendungshinweise<sup>22,23</sup>

**Tabelle 7: Anwendungshinweise Ciclosporin**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung: Fokus auf Vor- und Begleiterkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, schwere Infekte, Malignome einschließlich kutaner Neoplasien sowie Nieren- und Lebererkrankungen) und Begleitmedikation (siehe Arzneimittelinteraktionen).
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Messung des Blutdrucks zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 8**)
- Effektive Kontrazeption (cave: verminderte Wirksamkeit Progesteron-haltiger Kontrazeptiva)
- [Hinweis zur Teilnahme an den empfohlenen gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen gemäß der in Deutschland geltenden Leitlinien](#)
- Beratung bezüglich Impfungen (siehe Kapitel Impfungen), erhöhter Anfälligkeit für Infekte (Infektionen ernst nehmen, ggf. frühzeitig beim Arzt vorstellen), Arzneimittelwechselwirkungen (auch andere behandelnde Ärzte über Therapie informieren), Vermeidung übermäßiger Lichtexposition, Anwendung von Lichtschutzmaßnahmen.
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen).

#### Während der Behandlung

- Klinische Untersuchung: Fokus auf die Haut- und Schleimhautbeschaffenheit (Hypertrichose, Zahnfleischveränderungen, Malignome), Anzeichen von Infektionen, gastrointestinale oder neurologische Symptome (Tremor, Dysästhesie), Muskel-/Gelenkschmerzen
- Kontrollintervalle bei einer Therapie mit niedrig dosiertem Ciclosporin (CsA; 2,5 - 3 mg/kg KG täglich): später zwei Monate oder länger
- Kontrollintervalle bei Patient\*innen mit Risikofaktoren, nach Dosissteigerungen oder bei Einnahme bezüglich der UAWs wechselwirkenden Arzneimitteln: kürzere Intervalle erforderlich
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis).
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)

- Patient\*innen erneut über die Notwendigkeit aufklären, übermäßige Lichtexposition zu vermeiden und Lichtschutzmaßnahmen anzuwenden.
- Erneute Überprüfung der Begleitmedikation
- Messung des Blutdrucks
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 8**)
- Sichere Kontrazeption
- [Hinweis zur Teilnahme an den empfohlenen gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen gemäß der in Deutschland geltenden Leitlinien](#)
- Wenn der Kreatininwert signifikant erhöht ist oder Patient\*innen seit mehr als einem Jahr unter Therapie stehen, ist eine [Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate \(GFR\)](#) durchzuführen
- Bestimmung des Ciclosporinspiegels im Einzelfall sinnvoll

#### Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Ciclosporin: Untersuchung der Patient\*innen im Rahmen von Nachuntersuchungen auf das Vorliegen kutaner Malignome, insbesondere bei Patient\*innen mit hohen kumulativen Dosen vorangegangener Lichttherapien oder natürlicher Lichtexposition.

MODIFIZIERT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4; Nachabstimmung zur Bestimmung der GFR: starker Konsens; Enthaltungen aufgrund von Col: 6

## 1.2.2. Empfehlungen für Laborkontrollen <sup>22-24,32</sup>

**Tabelle 8: Empfohlene Laborkontrollen Ciclosporin**

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

Diagnostik	Zeitpunkt				
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16, danach alle 4-8 Wochen
Hepatitis B Serologie	x				
HIV Serologie	x				
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>					
* Ein Schwangerschaftstest wird empfohlen, da die Kenntniss bzgl. einer Schwangerschaft zu Beginn einer systemischen Therapie wichtig ist.					
** Am besten 2 Wochen vor sowie am Tag des Therapiebeginns (nüchtern)					
*** Nur bei besonderer Indikation (Muskelkrämpfe)					
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.					

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

### 1.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>33</sup>

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

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

#### Veränderungen der Niere

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

### Maligne Erkrankungen

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch bei CsA ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und andere bösartige Tumore, insbesondere der Haut, zu entwickeln.<sup>34</sup> Die Inzidenz von bösartigen Tumoren scheint in erster Linie vom Grad sowie der Dauer der Immunsuppression und von anderen voraus gegangenen oder begleitenden Therapien (z.B. Photo(chemo)therapie oder MTX-Gabe) abhängig zu sein. Die Patient\*innen müssen nach einer Langzeittherapie mit CsA sorgfältig überwacht werden. Ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs, insbesondere für Plattenepithelkarzinome, wurde bei Patient\*innen mit Psoriasis beobachtet, die eine Langzeit-Photo(chemo)therapie (hohe kumulative Dosen) erhalten haben.<sup>35</sup> Darüber hinaus wurde über nodale oder kutane B- und T-Zell-Lymphome und HPV-assoziierte Karzinome bei Patient\*innen mit Psoriasis berichtet, die mit CsA behandelt wurden.<sup>36-38</sup>

### Infektionen

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann CsA das Risiko verschiedener bakterieller, parasitärer, viraler und Pilzinfektionen sowie das Risiko von Infektionen mit opportunistischen Erregern erhöhen. Obwohl CsA eine gewisse hemmende Wirkung auf die HCV-Replikation hat, sollte eine CsA-Behandlung bei Patient\*innen mit einer HCV-, HBV- sowie HPV-Infektion mit Vorsicht betrachtet werden. Infektionen verdienen als mögliche Auslösefaktoren für einen Psoriasis-Rückfall eine besondere Aufmerksamkeit. Patient\*innen, bei denen eine infektiös induzierte Exazerbation der Psoriasis wahrscheinlich ist, sollten zunächst mit einer für die Infektion geeigneten Therapie behandelt werden, gefolgt von einer anschließend erneuten Indikationstellung zur CsA-Behandlung.

### Andere

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

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

## **1.2.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

### Chirurgie

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



### Messung der CsA-Blutwerte

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

### Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

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

### Dauer der Behandlung

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

## **1.2.5. Wichtige Kontraindikationen <sup>39</sup>**

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

Absolute Kontraindikationen:

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

### 1.2.6. Arzneimittelinteraktionen <sup>27,31</sup>

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

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

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

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

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

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

#### Andere Wechselwirkungen

- Aminoglykoside, Amphotericin B, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Melphalan, NSAR (verstärken möglicherweise nephrotoxische Wirkungen).
- Erhöhtes Risiko einer Gingivahyperplasie bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin.
- Erhöhtes Immunsuppressionsrisiko bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Immunsuppressiva.
- CsA kann die Wirkung progesteronhaltiger Kontrazeptiva verringern.

- Während der CsA-Therapie könnte ein erhöhter Plasmaspiegel einiger Medikamente, darunter Digoxin, Colchizin, Kortikosteroide, Statine und NSAR, als Folge einer verringerten Clearance auftreten.

### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

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

## 1.3. Dimethylfumarat

### 1.3.1. Anwendungshinweise

Dimethylfumarat (DMF) ist ein Prodrug zur oralen Verabreichung; der aktive in vivo Anteil ist Monomethylfumarat <sup>40</sup>. Zur Behandlung der Psoriasis ist in Europa ein DMF-haltiges Medikament (Skilarence®) zugelassen und verfügbar. Die Herstellung des Fumarsäureesters Fumaderm® wurde in Deutschland laut Information vom 18.12.2024 eingestellt. <sup>21</sup>

**Tabelle 9: Anwendungshinweise Dimethylfumarat**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Sichere Kontrazeption
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 10**)
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

#### Während der Behandlung

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

#### Nach der Behandlung

- Keine

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

### 1.3.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 10: Empfohlene Laborkontrollen Dimethylfumarat**

**a) Empfohlene Laborkontrollen Dimethylfumarat**

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	alle 3 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)*	x	x
ALT, AST, γGT	x	x
Serumkreatinin	x	x
Urinstatus	x	x
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
* Liegt die absolute Leukozytenzahl unter 3000/μl muss eine DMF-Therapie abgesetzt werden. Liegt die absolute Lymphozytenzahl zwischen 700/μl und 1000/μl muss diese monatlich kontrolliert werden. Wenn die absolute Lymphozytenzahl bei zwei aufeinander folgenden Besuchen unter 700/μl bleibt, muss die DMF-Therapie abgesetzt werden. Die Laborkontrollen sollten Thrombozyten und Eosinophile einschließen.		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.		

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

### 1.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

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

**Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

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

**1.3.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

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

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

Die Dosis von DMF kann an die individuelle effektive Dosis angepasst werden, die von der minimal verfügbaren Dosis 30 mg/Tag bis zur Maximaldosis gemäß Gebrauchsinformation von 720 mg/Tag reichen kann. Im Allgemeinen wird empfohlen, den Dosis-Titrationsplan bis zum klinischen Ansprechen einzuhalten und die Dosis anschließend individuell anzupassen. [Ein vereinfachtes Titrationsschema zur Aufdosierung wurde publiziert.](#) <sup>41</sup>

**1.3.5. Wichtige Kontraindikationen**

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

*Absolute Kontraindikationen*

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

*Relative Kontraindikationen*

- Hämatologische Erkrankungen
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.2 Krebs)

### **1.3.6. Arzneimittelinteraktionen**

Es sind keine Arzneimittelinteraktionen mit DMF bekannt. Da Fumarate die Nierenfunktion beeinträchtigen können, sollten Medikamente mit einem bekannten nephrotoxischen Potential nicht gleichzeitig eingesetzt werden.

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

Keine

## 1.4. Methotrexat (MTX)

### 1.4.1. Anwendungshinweise

Zum Vergleich der Wirksamkeit der oralen versus subkutanen MTX-Verabreichung bei immunmedierten Erkrankungen liegen zwei Meta-Analysen <sup>42,43</sup> vor. Eine der Metaanalysen aus dem Jahr 2019 <sup>42</sup> berichtete von einer höheren Wirksamkeit bei subkutaner Verabreichung, während die andere aus dem Jahr 2022 <sup>43</sup> keinen signifikanten Unterschied feststellte.

In Bezug auf die Toxizität zeigen einige Studien, dass die subkutane Verabreichung besser verträglich ist als die orale Verabreichung, während andere dies nicht gezeigt haben. <sup>44</sup>

Pharmakokinetische Studien deuten auf eine höhere Plasmabioverfügbarkeit und eine erhöhte Anreicherung von MTX-Polyglutamaten (MTX-PGs) in roten Blutkörperchen (RBCs) bei subkutaner Verabreichung während der initialen Behandlungsphase hin. Nach mehreren Monaten werden jedoch ähnliche intrazelluläre Wirkstoffspiegel bei beiden Verabreichungswegen beobachtet. <sup>45</sup> Bei Dosierungen von über 15 mg wurde eine bessere Bioverfügbarkeit für die s.c. Gabe berichtet. <sup>46</sup>

Insbesondere wenn Dosierungen von über 15 mg gegeben werden oder das Risiko einer Überdosierung vermieden werden soll, ist die subkutane Zufuhr zu bevorzugen (da bei oraler Einnahme ein höheres Risiko einer Überdosierung besteht, weil die Patient\*innen dazu neigen, die Tabletten mit größerer Wahrscheinlichkeit täglich anstatt einmal wöchentlich einzunehmen). Die Leitliniengruppe verweist auf das Vorhandensein eines Rote-Hand-Briefes, der auf das Risiko der Überdosierung durch tägliche Einnahme explizit hinweist. <sup>47</sup> Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 15 mg MTX einmal wöchentlich. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 20 mg MTX einmal wöchentlich erhöht werden. Eine weitere Erhöhung auf bis zu 25 mg MTX ist nur für eine kleine Untergruppe von Patient\*innen von Vorteil. Eine darüber hinausgehende Erhöhung wird nicht empfohlen <sup>48</sup>.

#### **Tabelle 11: Anwendungshinweise MTX**

##### Vor der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe Tabelle 12)



- [Ausschluss von schweren Nierenfunktionsstörungen \(siehe auch Kapitel 3.6 Nierenerkrankung\)](#)
- Sichere Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe auch Kapitel 3.11 Kinderwunsch/Schwangerschaft)
- Zur Notwendigkeit eines Konzeptionsschutzes bei männlichen Anwendern von MTX wird auf das Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft sowie auf die jeweils gültigen Fachinformationen verwiesen.
- Bei auffälligen Leberwerten Überweisung des/der Patient\*in an eine/n entsprechende/n Facharzt/Fachärztin zur Abklärung
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

#### Während der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Überprüfung der Begleitmedikation
- Laborkontrollen (siehe Tabelle 12)
- Effektive Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe auch Kapitel Kinderwunsch/ Schwangerschaft)
- Zur Notwendigkeit eines Konzeptionsschutzes bei männlichen Anwendern von MTX wird auf das Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft sowie auf die jeweils gültigen Fachinformationen verwiesen.
- 5 mg Folsäure einmal wöchentlich 24 Stunden nach der MTX-Gabe
- Alkoholabstinenz empfehlen
- [Bei Atemwegssymptomen \(z.B. bei Verdacht auf eine Alveolitis\) Überweisung des/der Patient\\*in an eine/n entsprechende/n Facharzt/Fachärztin zur Abklärung](#)

#### Nach der Behandlung

- [Zur Notwendigkeit eines Konzeptionsschutzes bei weiblichen bzw. männlichen Anwendern über die Zeit der MTX-Einnahme hinaus wird auf das Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft sowie auf die jeweils gültigen Fachinformationen verwiesen.](#)

MODIFIZIERT [2025] | STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5 | Nachabstimmung zur Nierenfunktionsstörung: STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 6

## 1.4.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 12: Empfohlene Laborkontrollen MTX**

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	innerhalb der ersten 2 Wochen	innerhalb der ersten 3 Monate risikoadaptiert, z.B. bei Diabetes mellitus, Adipositas/ Fettleber	danach alle 3 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)*	x	x	x	x
ALT, AST, Gamma-GT, AP**	x		x	x
Serumkreatinin	x		x	x
Urinstatus	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Serumalbumin***	x		x	x
Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.				
* bei Leukozyten < 3.0, Neutrophilen < 1.0, Thrombozyten < 100, Dosisreduktion oder Therapieende				
** bei Leberwerten > 2-3x im Vergleich zum Ausgangswert: weitere Diagnostik einleiten (Bestimmung wiederholen/Vorstellung bei einem/r entsprechenden Facharzt/Fachärztin) und Dosisreduktion oder Therapieende erwägen.				
*** bei ausgewählten Fällen (z.B. bei Verdacht auf Hypoalbuminämie oder bei Patient*innen, die andere Medikamente mit hoher Bindungsaffinität für Serumalbumin einnehmen)				
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.				
MODIFIZIERT [2025]   STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5				

## 1.4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Die wichtigsten UAW im Zusammenhang mit einer MTX-Therapie sind die [Mukositis](#), [MTX-induzierte Pneumonitis](#), Hepatoxizität und die Myelosuppression.

Eine MTX-induzierte Pneumonitis kann eine seltene, jedoch potentiell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion darstellen. Daher sind Patient\*innen eingehend über die notwendige sofortige Kontaktaufnahme bei neu auftretendem trockenem Husten mit Dyspnoe ohne obere respiratorische Infektzeichen (Rhinitis, Sinusitis, Bronchitis) aufzuklären.

Die Frage, nach dem Monitoring bzgl. der möglichen Entstehung einer Leberfibrose ist immer wieder Bestandteil intensiver Diskussionen. <sup>49</sup> Eine mögliche Überbewertung der Rolle von MTX für die Entstehung einer Leberfibrose wurde in verschiedenen Publikationen diskutiert und es wurde auf die Bedeutung der häufigen Komorbidität der Psoriasis mit Adipositas und Diabetes mellitus als bedeutenderer Faktor hingewiesen. <sup>50-53</sup>

Die Bestimmung der Transaminasen ist das in der Leitliniengruppe übliches Vorgehen zum Monitorieren einer möglichen Leberschädigung durch MTX. Bei Auffälligkeiten soll ein entsprechender/e Facharzt/Fachärztin konsultiert werden. Methoden zur weiteren Abklärung sind u.a. die Berechnung des Fibrose-4-Index (FIB-4-Index) sowie die Elastographie <sup>54</sup>.

Zusätzliche Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität sind u.a. Alkoholkonsum, Adipositas (BMI  $\geq 30$ ) und der nicht optimal eingestellte Diabetes mellitus. <sup>55,56</sup> Diese drei Risikofaktoren können zu einer Steatosis hepatis mit Steatohepatitis führen und somit auch die MTX-Hepatotoxizität erhöhen.

Eine weitere seltene, jedoch gravierende Nebenwirkung bei der MTX-Therapie ist die Myelosuppression mit einer geschätzten Häufigkeit von  $< 1\%$  (7/100.000 Patient\*innenjahre). <sup>57</sup> Diese Nebenwirkung resultiert in der Regel aus einer Überdosierung durch, z.B. tägliche Applikation oder nicht beachtete bzw. neu aufgetretene höhergradige Niereninsuffizienz bei einer Kreatinin Clearance von  $< 60$  ml/min bzw.  $< 30$  ml/min. Die Aufklärung der Patient\*innen über die frühen Symptome einer Panzytopenie (Halsschmerzen, Fieber, Stomatitis/Mundschleimhautbeschwerden und Blutungen) kann zur Früherkennung beitragen.

#### Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

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

#### 1.4.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

Bei Magen-Darm-Beschwerden während der MTX-Therapie kann der Konsum von Kaffee und/o-der dunkler Schokolade bei bis zu 30% der Patient\*innen hilfreich sein <sup>58</sup>.

### Ältere Patient\*innen

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung geriatrischer Patient\*innen geboten, bei denen die Dosierungen in der Regel niedriger als normalerweise sein sollten. Darüber hinaus sollte bei ihnen die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden. (CAVE bei Kreatinin Clearance <60 ml/min, insbesondere bei zusätzlich bestehender diuretischer Therapie, ACE-Hemmer Medikation, warme Wetterlage).

## **1.4.5. Wichtige Kontraindikationen**

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

### *Absolute Kontraindikationen*

- Schwere Infektionen
- Schwere Lebererkrankungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Aktiver Kinderwunsch von Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft/Stillzeit (siehe Kapitel „Schwangerschaft“)
- Alkoholmissbrauch
- Knochenmark-Insuffizienz/hämatologische Veränderungen
- Akutes Magengeschwür
- Deutlich reduzierte Lungenfunktion
- Mangelndes Verständnis über die Applikation einmal pro Woche

### *Relative Kontraindikationen*

- Nieren- oder Lebererkrankungen
- Hohes Alter
- Colitis ulcerosa
- Gastritis
- Fettleibigkeit (BMI>30)
- Diabetes mellitus (entgleist, Kreatinin Clearance <60ml/min und Albuminurie >30 mg/g, Kreatinin im Spontanurin) <sup>59,60</sup>

- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.2)

### 1.4.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Eine Reihe von Medikamenten, einschließlich Salicylate, Sulfonamide, Diphenylhydantoin und einige Antibiotika (d. h. Penicillin, Tetracycline, Chloramphenicol, Trimethoprim), können die Bindung von MTX an Serumalbumin vermindern und damit das Risiko einer MTX-Toxizität erhöhen. Die tubuläre Sekretion wird durch Probenecid gehemmt. Besondere Vorsicht ist bei Patient\*innen geboten, die gleichzeitig Azathioprin oder Retinoide verwenden. Einige NSAR können den MTX-Spiegel und damit auch die MTX-Toxizität erhöhen. Daher wird empfohlen, NSAR zu anderen Tageszeiten als MTX zu verabreichen. **Folsäure sollte im Abstand zur MTX-Applikation 24 Stunden versetzt eingenommen werden. Da MTX nach 24 Stunden im Blut nicht mehr nachweisbar ist, wird durch die Folsäuregabe keine Wirkungsabschwächung erwartet.** Es gibt einige Hinweise darauf, dass die Kombination von MTX und Folsäure unerwünschte Reaktionen verringern kann, ohne dabei die Wirksamkeit zu beeinträchtigen <sup>61-63</sup>.

**Tabelle 13: Aufstellung der wichtigsten Arzneimittelwechselwirkungen**

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

### Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

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

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

Folinsäure ist ein vollständig reduziertes Folat-Coenzym, das nach intrazellulärem Metabolismus bei der Nukleinsäure-Synthese beteiligt sein kann und so die Wirkung von MTX umgeht. Mit

zunehmendem Intervall zwischen der Verabreichung von MTX und dem Beginn des Folsäureanstiegs nimmt jedoch die Wirksamkeit von Folsäure als Gegenmittel zur hämatologischen Toxizität ab.

Folsäure (Calcium-Leucovorin) sofort in einer Dosis von 20 mg (oder 10 mg/m<sup>2</sup> KOF) intravenös oder intramuskulär verabreichen. Die folgenden Gaben sollten in Abständen von sechs Stunden entweder parenteral oder oral verabreicht werden.

## 2. Therapie mit Biologika und neuen zielgerichteten kleinen Molekülen

### 2.1. Adalimumab

#### 2.1.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 14: Anwendungshinweise Adalimumab**

##### Vor der Behandlung

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

##### Während der Behandlung

- Klinische Untersuchung: Fokus auf Malignome, Risikofaktoren für schwere Infektionen, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), sowie neurologische Symptome.
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss von Malignomen der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 15**)

- Sichere Kontrazeption

#### Nach der Behandlung

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

GEPRÜFT [2025] | STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

## 2.1.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 15: Empfohlene Laborkontrollen Adalimumab**

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 12	alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x	x	x
Leberwerte	x	x	x	x
Serumkreatinin	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>				
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.				

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.1.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

In Placebo-kontrollierten Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung, Blutung) die am häufigsten berichtete UAW, die bei 14 % der mit Adalimumab behandelten Patient\*innen auftraten, verglichen mit 8 % der Patient\*innen, die ein Placebo erhielten. Die Anwendung von Adalimumab kann mit infektiösen Nebenwirkungen verbunden sein. Dabei handelte es sich vor allem um Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis



und Harnwegsinfektionen. Zu den beobachteten schwerwiegenden Infektionen gehören die infektiöse Endokarditis <sup>64</sup>, Lungenentzündung, septische Arthritis, prothetische und postoperative Infektionen, Erysipel, Weichteilinfektionen, Divertikulitis und Pyelonephritis. Über unerwünschte Reaktionen des hämatologischen Systems, einschließlich einer Thrombozytopenie und Leukopenie, wurden nur selten im Zusammenhang mit Adalimumab berichtet. Andere seltene Nebenwirkungen von Adalimumab sind schwere allergische Reaktionen (Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Atembeschwerden, Engegefühl in der Brust sowie Schwellung von Mund, Gesicht, Lippen oder Zunge).

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

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

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

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNFi ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patient\*innen mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.3 Krebs) Bei dem berücksichtigten systematischen Review hierzu fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie <sup>65</sup>.

### **TNFi-induzierte paradoxe Psoriasis**

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

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden <sup>66-68</sup>.

**Tabelle 16: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen <sup>69</sup>**

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

#### 2.1.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

##### Chirurgie

Der Leitliniengruppe liegen nur begrenzte Daten zur Auswirkung von Adalimumab bei Patient\*innen mit Psoriasis, die sich einer Operation unterzogen haben.

Eine Metaanalyse von 12 Studien aus dem Jahre 2017 <sup>70</sup>, die das postoperative Infektionsrisiko bei Patient\*innen unter TNFi-Therapie untersuchte, zeigte, dass sich dieses nahezu verdoppelte (RR 1,81 (KI 1,31-2,50)). In der gleichen Publikation erfolgte auch die Metaanalyse von sieben Studien, die den Nutzen des präventiven Absetzens von TNFi bewertete. Das Absetzen der Behandlung führte nicht zu einer signifikanten Verringerung des postoperativen Infektionsrisikos (RR 0,69 (KI 0,39-1,21)). <sup>70</sup>

Bei elektiven Operationen kann erwogen werden, die Behandlung um drei bis fünf Halbwertszeiten vor dem Eingriff zu unterbrechen, insbesondere bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus oder einem anderen Faktor für ein erhöhtes Infektionsrisiko.

##### Infektionen

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

##### Kombination von TNFi und MTX

Die Behandlung mit TNFi und Methotrexat kann kombiniert werden. Dies könnte das Risiko der Bildung von anti-Drug-Antikörpern verringern. <sup>71</sup> Diese Kombination kommt besonders häufig bei Infliximab vor, da dabei das Risiko für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern am höchsten

ist. Die Kombination kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, vor allem im Vergleich zur MTX-Monotherapie, aber die Datenlage ist immer noch dürftig <sup>72</sup> (siehe Kapitel: "Immunogenität").

### 2.1.5. Wichtige Kontraindikationen

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

#### *Absolute Kontraindikationen*

- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und/oder opportunistische Infektionen
- Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (NYHA Klasse III/IV)

#### *Relative Kontraindikationen*

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

### 2.1.6. Arzneimittelinteraktionen

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

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

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

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

Eine Dosis-limitierende Toxizität wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Die höchste untersuchte Dosis waren mehrfache intravenöse Infusionen mit 10 mg/kg <sup>73</sup>.

## 2.2. Apremilast

### 2.2.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 17: Anwendungshinweise Apremilast**

#### Vor der Behandlung

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

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Malignome, Infektionen, Kontrazeption, Depressionen und Angstzustände
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrolle nur, wenn diese aufgrund von Anamnese oder der körperlichen Untersuchung angezeigt ist
- Sichere Kontrazeption

#### Nach der Behandlung

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

## 2.2.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 18: Empfohlene Laborkontrollen Apremilast**

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	Nur bei entsprechenden anamnestischen oder klinischen Hinweisen
Blutbild	x	(x)
ALT, AST	x	(x)
Serumkreatinin/eGFR	x	(x)
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	(x)
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	optional	(x)
HIV Serologie	optional	(x)
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.		

GEPRÜFT [2025] | STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

## 2.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>74,75</sup>

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

### Durchfall und Übelkeit

“Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien der Phase III, waren gastrointestinale (GI) Störungen einschließlich Durchfall (15,7%) und Übelkeit (13,9%). Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen waren meist von leichtem bis mittlerem Schweregrad, wobei 0,3 % der Durchfälle und 0,3 % der Übelkeit als schwerwiegend angegeben wurden. Diese Nebenwirkungen traten in der Regel innerhalb der ersten zwei Wochen unter der Behandlung auf und klangen in der Regel innerhalb von vier Wochen wieder ab.” <sup>76</sup>

Eine langsamere Aufdosierung kann eine Möglichkeit sein, Übelkeit bei Beginn einer neuen Behandlung mit Apremilast zu reduzieren <sup>77</sup>.

### Abnahme des Körpergewichts

“Das Körpergewicht der Patient\*innen wurde routinemäßig in klinischen Studien gemessen. Der durchschnittlich beobachtete Gewichtsverlust bei Patient\*innen, die bis zu 52 Wochen lang mit Apremilast behandelt wurden, betrug 1,99 kg. Insgesamt 14,3% der Patient\*innen, die Apremi-

last erhielten, hatten einen Gewichtsverlust zwischen 5-10% beobachtet, während 5,7% der Patient\*innen, die Apremilast erhielten, einen Gewichtsverlust von mehr als 10% beobachtet hatten. Keiner dieser Patient\*innen gab offenkundig Konsequenzen wegen der Gewichtsabnahme an. Insgesamt 0,1% der Patient\*innen, die mit Apremilast behandelt wurden, stellten die Behandlung aufgrund von Gewichtsabnahme-Nebenwirkungen ein.“<sup>76</sup> Das Körpergewicht von untergewichtigen Patient\*innen sollte von Beginn der Behandlung an überwacht werden. Im Falle einer unerklärlichen und signifikanten Gewichtsabnahme sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### Infektionsrisiko

Phase-II/III-Studien berichteten über mehr Infektionen der oberen Atemwege mit Apremilast im Vergleich zu Placebo<sup>78-80</sup>. Es wurden keine Reaktivierungen von Tuberkulose oder opportunistischen Infektionen gemeldet<sup>78-81</sup>. Ein Screening auf latente TB-Infektion war vor der Aufnahme in die randomisierten klinischen Studien nicht immer erforderlich; eine unvollständig behandelte Tuberkulose in der Vorgeschichte war jedoch ein Ausschlusskriterium<sup>78-81</sup>.

#### Depression and suizidales Verhalten (siehe auch Kapitel 3.3 )

Bei einigen Patient\*innen können bei Apremilast psychiatrische Symptome auftreten, darunter Depressionen und Suizidgedanken. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Patient\*innen neue psychiatrische Symptome entwickeln oder wenn sich bestehende Symptome verschlechtern. (siehe Kapitel 3.3 „Depression“ für weitere Einzelheiten)

### **2.2.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

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

#### Chirurgie:

Bis heute sind der Leitliniengruppe keine Hinweise bekannt, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Apremilast zu perioperativen Komplikationen führt. Patient\*innen, die kleinere chirurgische Behandlungen, einschließlich Zahnbehandlungen und Hautoperationen, benötigen, können die Apremilast-Behandlung fortsetzen. Im Falle eines größeren chirurgischen Eingriffs sollte die Entscheidung für eine Therapiepause von Fall zu Fall unter Berücksichtigung der Patient\*innencharakteristika, des Infektionsrisikos und der Gefahr einer Exazerbation der Psoriasis sowie nach Rücksprache mit den Chirurg\*innen getroffen werden.

## 2.2.5. Wichtige Kontraindikationen

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

### *Absolute Kontraindikationen*

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Schwere akute Infektionen

### *Relative Kontraindikationen*

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

## 2.2.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Die gemeinsame Verabreichung mit einem starken Induktor von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), einschließlich Rifampicin, führte zu einer Reduktion der systemischen Exposition von Apremilast, was zu einem Wirksamkeitsverlust von Apremilast führen kann <sup>82</sup>. Daher wird die Verwendung von starken CYP3A4-Enzyminduktoren einschließlich Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin mit Apremilast nicht empfohlen.

Es gab keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit Ketoconazol, Methotrexat oder oralen Kontrazeptiva <sup>82</sup>.

### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

“Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patient\*innen auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Wirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.” <sup>76</sup>



## 2.3. Bimekizumab

### 2.3.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 19: Anwendungshinweise Bimekizumab**

#### Vor der Behandlung

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

- Sichere Kontrazeption

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (**siehe Tabelle 20**)

#### Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Bimekizumab: Nachverfolgung mit Anamnese und körperlicher Untersuchung.
- Für Informationen über die Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Absetzen der Therapie mit einem Biologikum siehe Kapitel “Kinderwunsch/Schwangerschaft”

## 2.3.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 20: Empfohlene Laborkontrollen Bimekizumab**

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

NEU [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen und eine vollständige Auflistung wird auch auf Fachinformationen und weitere Quellen verwiesen. Die Leitliniengruppe hat beschlossen, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Aus Sicht der Leitliniengruppe weist Bimekizumab, mit Ausnahme von Candidosen, ein ähnliches Sicherheitsprofil auf wie andere IL-17-Antagonisten wie Ixekizumab und Secukinumab sowie der IL-17R-Antagonist Brodalumab.

In allen Phase-III-Studien (BE READY <sup>83</sup>, BE VIVID <sup>84</sup>, BE SURE <sup>85</sup> und BE RADIANT <sup>86</sup>) wurde Bimekizumab gut vertragen.

*Charakteristika der gepoolten Analyse von Gordon et al. <sup>87</sup>*

Es wurde ein Pooling von Sicherheitsdaten aus einer Kohorte mit Patient\*innen aus 4 randomisierten klinischen Phase-II-Studien (BE ABLE 1, BE ABLE 2, PS0016 und PS0018) und 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien (BE VIVID, BE READY, BE SURE und BE BRIGHT) durchgeführt. <sup>87</sup> In dieser Analyse wurden insgesamt 1789 Patient\*innen (1252 [70,0%] Männer; Durchschnittsalter [SD], 45,2 [13,5] Jahre) mit einer oder mehreren Dosen von Bimekizumab behandelt. Die gesamte Exposition gegenüber Bimekizumab betrug 3109,7 Personenjahre. <sup>87</sup> Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) traten mit einer expositionsadjustierten Inzidenzrate (EAIR) von 202,4 pro 100 Personenjahre auf und nahmen mit zunehmender Bimekizu-

mab-Exposition nicht zu.<sup>87</sup> EAIRs für suizidale Gedanken und Verhaltensweisen (0,0 pro 100 Personenjahre; 95% KI 0,0-0,2 pro 100 Personenjahre) sowie schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (0,5 pro 100 Personenjahre; 95% KI 0,3-0,8 pro 100 Personenjahre) waren gering.<sup>87</sup>

#### *Neutropenie*

Die EAIR für Neutropenie betrug (0,8 pro 100 Personenjahre; 95% KI 0,6-1,2 pro 100 Personenjahre).<sup>87</sup>

#### *Infektionen*

Die drei am häufigsten berichteten TEAEs waren Nasopharyngitis (19,1 pro 100 Personenjahre; 95% KI 17,4-20,9 pro 100 Personenjahre), orale Candidiasis (12,6 pro 100 Personenjahre; 95% KI 11,3-14,0 pro 100 Personenjahre) und Infektionen der oberen Atemwege (8,9 pro 100 Personenjahre; 95% KI 7,8-10,1 pro 100 Personenjahre).<sup>87</sup> Die meisten Fälle von oraler Candidiasis waren leicht oder mäßig stark ausgeprägt; drei Ereignisse führten zu einem Abbruch der Behandlung.<sup>87</sup>

#### Entzündliche Darmerkrankung

Zu Patient\*innen mit entzündlichen Darmerkrankungen (CED) liegen nur begrenzt Daten vor. In der oben beschriebenen gepoolten Analyse von Gordon et al.<sup>87</sup> waren die EAIR für entzündliche Darmerkrankungen (0,1 pro 100 Personenjahre; 95% KI 0,0-0,3 pro 100 Personenjahre) gering. Bei bekannter Vorgeschichte von Morbus Crohn wurden Patient\*innen von den klinischen Phase-III-Studien ausgeschlossen. Ein Fall von Colitis ulcerosa wurde unter Bimekizumab gemeldet. Es wird zur Vorsicht bei der Verschreibung von Bimekizumab bei Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von CED geraten.

#### Candidiasis

Neben den unter der Zwischenüberschrift ‚Infektionen‘ berichteten Ergebnissen der gepoolten Analyse von Gordon et al.<sup>87</sup> wurden die Ergebnisse einer Phase-III-Studie<sup>86</sup> herangezogen. In der Studie ‚BE RADIANT‘<sup>86</sup> wurde bei erwachsenen Patient\*innen mit moderater bis schwerer Psoriasis Bimekizumab mit Secukinumab verglichen. Die Häufigkeit von Candidainfektionen über den Zeitraum von 0-48 Wochen war bei den mit Bimekizumab behandelten Personen (n= 79/373 [21,2%]) höher als bei den mit Secukinumab behandelten (n= 17/370 [4,6%]).<sup>86</sup>

Die duale Hemmung von IL-17A und IL-17F könnte die Schutzfunktion der Schleimhäute stärker beeinträchtigen und somit das Risiko einer oralen Candidiasis erhöhen. Eine frühzeitige Behandlung von Candida-Infektionen mit topischer oder systemischer Therapie wird empfohlen. Für weitere Informationen zur Behandlung von Candidiasis wird auf Fachinformationen von Antimykotika oder auf (internationale) Leitlinien verwiesen<sup>88-90</sup>. Im Falle wiederkehrender mykotischer

Infektionen kann ein Wechsel der Psoriasis-Therapie erwogen werden. Jedoch ist zu beachten, dass klinisch signifikante, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika darstellen.

#### **2.3.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

Für weitere Informationen und eine vollständige Auflistung wird auch auf Fachinformationen und weitere Quellen verwiesen. Die Leitliniengruppe hat beschlossen, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

##### Chirurgie

Zu Operation bei Patient\*innen, die mit Bimekizumab behandelt werden, sind der Leitliniengruppe aktuell keine Daten bekannt. Die Entscheidung, Bimekizumab vor einer Operation abzusetzen, sollte auf individuellen Faktoren beruhen, wie z.B. Art und Risiko des chirurgischen Eingriffs, Patient\*innencharakteristika, Schweregrad der Psoriasis bei eventuellem Abbruch der Behandlung usw. Eine Rücksprache mit dem behandelnden Chirurgen wird empfohlen.

#### **2.3.5. Wichtige Kontraindikationen**

Für weitere Informationen und eine vollständige Auflistung wird auch auf Fachinformationen und weitere Quellen verwiesen. Die Leitliniengruppe hat beschlossen, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

##### *Absolute Kontraindikationen:*

- Klinisch relevante aktive Infektionen

##### *Relative Kontraindikationen:*

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

#### **2.3.6. Arzneimittelinteraktionen**

Für weitere Informationen und eine vollständige Auflistung wird auch auf Fachinformationen und weitere Quellen verwiesen. Die Leitliniengruppe hat beschlossen, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Es werden keine Arzneimittelinteraktionen erwartet. Eine Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva wurde bis auf die Kombination mit MTX <sup>91</sup> nicht untersucht.

## **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierungen gemeldet. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 320 mg verabreicht. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 2.4. Brodalumab

### 2.4.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 21: Anwendungshinweise Brodalumab**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen (u.a. Candidainfektionen), entzündlicher Darmerkrankungen, Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalen Verhaltens.
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 22**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus
- Sichere Kontrazeption

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption, Symptome von Depressionen oder Suizidgedanken und Anzeichen oder Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 22**)

#### Nach der Behandlung

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

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

## 2.4.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 22: Empfohlene Laborkontrollen Brodalumab**

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

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

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

Eine 120-wöchige Nachbeobachtung einer Phase-III-Studie (AMAGINE 2) mit 1790 Patient\*innen, die Brodalumab oder Ustekinumab oder Placebo mit anschließendem Brodalumab erhielten, zeigte ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie im ersten Studienjahr. Zu den häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignissen in allen Brodalumab-Behandlungsgruppen während der gesamten Studiendauer, gehörten Arthralgien, Kopfschmerzen, Durchfall, Schmerzen im Oropharynx-Bereich und Infektionen mit Candida-Spezies. In dieser Studie erhielten 168 Patient\*innen während des gesamten Zeitraums von 120 Wochen Brodalumab 210 Q2W, bei denen

319,7 unerwünschte Ereignisse pro 100 Patient\*innen-Jahre und 8,8 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse pro 100 Patient\*innen-Jahre auftraten<sup>92</sup>. Fünf-Jahres-Sicherheitsdaten liegen aus einer offenen Verlängerung einer Phase-II-Studie mit 181 Patient\*innen vor, die bei 29 (16%) Patient\*innen ein oder mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten. Das einzige schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das von mehr als einem\*r Patient\*in berichtet wurde, war ein Myokardinfarkt (3 Patient\*innen; 1,7%)<sup>93</sup>.

### Infektionen

Im Assessment Report der European Medicines Agency (EMA)<sup>94</sup> wird berichtet, dass in der Induktionsphase von Brodalumab (Woche 0-12) die Inzidenzrate für Infektionen bei Personen mit einer Dosierung von 210 mg alle 2 Wochen (27,5%) höher war als bei einer Dosierung von 140 mg alle 2 Wochen (22,8%) bzw. bei Ustekinumab (25,4%) oder bei Placebo (23,4%). Die häufigsten Infektionen unter Brodalumab waren Nasopharyngitiden, Infekte der oberen Atemwege, Pharyngitiden, Harnwegsinfekte, Bronchitiden sowie Influenza.<sup>94</sup>

Bis zur Woche 52 betrug die expositionsbereinigte Ereignisrate pro 100 Personenjahre für Infektionen 114,6 unter Brodalumab und 118,1 unter Ustekinumab.<sup>94</sup> Die Häufigkeit von schweren Infektionen betrug bei denjenigen, die alle 2 Wochen 210 mg oder 140 mg Brodalumab erhielten 0,5 %.<sup>94</sup> Bei Personen unter Ustekinumab lag sie bei 0,3% und unter Placebo bei 0,2 %.<sup>94</sup>

### Neutropenie

Die Expositions-bereinigte Ereignisrate der Neutropenie pro 100 Patient\*innen-Jahre der Exposition mit Brodalumab 210mg Q2W bis Woche 52 betrug 0,3 in der AMAGINE-2-Studie und 0,3 in der AMAGINE-3-Studie. Die Fälle von Neutropenie waren nicht mit schweren Infektionen assoziiert, und die meisten Fälle waren mild (absolute Neutrophilenzahl: >1000 pro Kubikmillimeter), vorübergehend und reversibel. Es wurden keine Fälle von Thrombozytopenie gemeldet<sup>92,95</sup>.

### Suizidgedanken und -verhalten (siehe auch Kapitel 3.3: Depressionen)

Während des klinischen Entwicklungsprogramms für Psoriasis wurden in Phase II- und III-Studien bei 4464 Patient\*innen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 9161,8 Patient\*innen-Jahren unter Brodalumab-Exposition vier Suizide (von denen einer später als unbestimmt eingestuft wurde) und zehn Suizid-/Suizidversuche gemeldet<sup>96</sup>. Die Follow-up-zeitbereinigten Inzidenzraten von Selbstverletzenden-Verhalten waren zwischen der Brodalumab- und der Ustekinumab-Gruppe während der 52-wöchigen kontrollierten Phasen vergleichbar (0,20 vs. 0,60 pro 100 Patient\*innen-Jahre)<sup>95</sup>.

Die Mehrheit der Patient\*innen mit suizidalem Verhalten hatte eine Vorgeschichte von Depressionen und/oder suizidalen Vorstellungen oder Verhaltensweisen. Ein kausaler Zusammenhang



zwischen der Behandlung mit Brodalumab und einem erhöhten Risiko für suizidale Vorstellungen und Verhaltensweisen konnte nicht nachgewiesen werden <sup>96-98</sup>.

Andererseits zeigten von den Patient\*innen, die 12 Wochen lang mit Brodalumab 210 mg behandelt wurden, 67% eine Verbesserung der Symptome von Depression und Angstzuständen, während etwa bei 20% eine Verschlechterung dieser Symptome eintrat <sup>96</sup>.

In den USA wurde über einen Zeitraum von 3 Jahren aus Pharmakovigilanzdaten mit 1854 Patient\*innen (mit einer geschätzten Brodalumab-Expositionsdauer von 2736 Patient\*innenjahren) ein Suizidversuch bei einem Patient\*innen mit Depressionen in der Anamnese berichtet. Es wurden keine vollendeten Suizide gemeldet <sup>99</sup>. Weltweite Daten aus der Post-Marketing Überwachung, die aus dem Meldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Food and Drug Administration (FAERS) extrahiert wurden, zeigten eine vergleichbare Anzahl von Suiziden bei mit Brodalumab behandelten Patient\*innen im Vergleich zu anderen Biologika <sup>100</sup>.

Das Risiko und der Nutzen einer Behandlung mit Brodalumab sollten bei Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von Depressionen und/oder suizidalen Vorstellungen oder Verhaltensweisen oder bei Patient\*innen, die solche Symptome entwickeln, sorgfältig abgewogen werden. Während der Behandlung sollten Patient\*innen im Hinblick auf Depressionen, Suizid-Vorstellungen, Angstzuständen oder deren Verschlechterung sowie anderen Stimmungsschwankungen überwacht werden. Wenn ein Patient unter neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder suizidales Gedankengut oder Verhalten festgestellt wird, wird empfohlen, die Behandlung mit Brodalumab abzubrechen.

#### Entzündliche Darmerkrankungen

Es gibt nur begrenzt Daten bei Patient\*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Patient\*innen mit einem Morbus Crohn in der Vorgeschichte, wurden von klinischen Studien der Phase III ausgeschlossen. Ein Fall von Morbus Crohn wurde bei einem Patienten berichtet, der während der gesamten Studie verschiedene Dosen von Brodalumab erhielt. Eine Phase-II-Studie mit 130 Patient\*innen mit Morbus Crohn, die randomisiert Brodalumab (210 mg, 350 mg oder 700 mg) oder ein Placebo erhielten, wurde vorzeitig abgebrochen. Es zeigte sich eine unverhältnismäßig hohe Anzahl von Fällen mit Verschlechterung der Krankheitsaktivität und keinem Nachweis einer bedeutsamen Wirksamkeit <sup>101</sup>. Bei der Verordnung von Brodalumab bei Patient\*innen mit einer CED in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten <sup>73,95</sup>.

#### Candidiasis

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Brodalumab werden höhere Raten von Pilzinfektionen, vor allem nicht schwerwiegende Haut- und Schleimhaut-Candidainfektionen,

beobachtet. Eine frühzeitige Behandlung von Candidainfektionen, entweder mit topischen oder systemischen Therapeutika wird empfohlen. [Für weitere Informationen zur Behandlung von Candidiasis wird auf Fachinformationen von Antimykotika oder auf internationale Leitlinien verwiesen](#) <sup>88-90</sup>. Die Fälle werden in der Regel als leicht bis mittelschwer beschrieben, sprechen gut auf eine Standardbehandlung an und erfordern keinen Abbruch der Brodalumab-Behandlung. [Im Falle wiederkehrender mykotischer Infektionen, kann ein Wechsel der Psoriasistherapie erwogen werden](#). Jedoch ist zu beachten, dass klinisch signifikante, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika darstellen.

#### **2.4.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

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

##### Chirurgie

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

##### Rebound

Die Möglichkeit eines Rebounds nach Therapieende sollte bei der Therapieplanung Berücksichtigung finden <sup>102</sup>.

#### **2.4.5. Wichtige Kontraindikationen**

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

##### *Absolute Kontraindikationen:*

- Klinisch relevante aktive Infektionen

##### *Relative Kontraindikationen:*

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

### **2.4.6. Arzneimittelinteraktionen**

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

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

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

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

## 2.5. Certolizumab pegol

### 2.5.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 23: Anwendungshinweise Certolizumab pegol**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung: Fokus auf bisher bereits erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und neurologische Erkrankungen oder Symptome.
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 24**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Beratung bzgl. Kontrazeption (siehe Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft)

#### Während der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung: Fokus auf Lymphadenopathie, Malignome (insbesondere Malignome der Haut), prämaligne Läsionen, Risikofaktoren für schwere Infektionen, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und neurologische Symptome.
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss von Malignomen der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 24**)
- Beratung bzgl. Kontrazeption (siehe Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft)

**Nach der Behandlung**

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

GEPRÜFT [2025] | STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 4

**2.5.2. Empfehlungen für Laborkontrollen****Tabelle 24: Empfohlene Laborkontrollen Certolizumab pegol**

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 12	danach alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x	x	x
Leberwerte	x	x	x	x
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x*			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>				
<i>* Ein Schwangerschaftstest wird empfohlen, da die Kenntniss bzgl. einer Schwangerschaft zu Beginn einer systemischen Therapie wichtig ist, auch wenn Certolizumab die empfohlene Therapieoption für Frauen mit Schwangerschaftswunsch bzw. für Frauen, die bereits schwanger sind, ist.</i>				
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.				

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

**2.5.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

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

Die meisten Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Certolizumab Pegol stammen aus Studien zur rheumatoiden Arthritis. Spezifische Psoriasis-Studien <sup>103,104</sup> zeigen ein mit Etanercept vergleichbares Sicherheitsprofil (12 Wochen) und ein Sicherheitsprofil, das mit der therapeutischen Klasse der TNF $\alpha$  Psoriasis-Inhibitoren bis zu 48 Wochen übereinstimmt. Diese

Daten stammen von 234 (CIMPASI-1<sup>103</sup>), 227 (CIMPASI-2<sup>103</sup>) und 559 Patient\*innen (CIMPACT<sup>104</sup>). Bei den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelte es sich um Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen. Es wurden keine opportunistischen Infektionen gemeldet. Schwerwiegende Infektionen waren selten.

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

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

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

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNFi ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patient\*innen mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.3 Krebs). Bei diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie<sup>65</sup>.

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

### **TNFi induzierte paradoxe Psoriasis**

TNFi werden im Bereich von entzündlichen Muskel-Skelett-, Haut- und Darmerkrankungen wirksam eingesetzt. Allerdings sind dabei TNFi induzierte kutane Nebenwirkungen möglich. Zu den paradoxen Reaktionen gehört die Entwicklung einer Psoriasis oder einer Psoriasis pustulosa sowie von psoriasiformen Läsionen. Dies spiegelt ein immunologisches Paradoxon wieder, da TNFi zur Behandlung einer Psoriasis eingesetzt werden. Eine Psoriasis kann in 1,5 - 5 % der Fälle unter der Verwendung von TNFi ausgelöst werden. In 52 % der Fälle gleicht das Erscheinungsbild einer palmoplantaren Pustulose, in 49 % einem Plaque-Typ und in 15 % einem Guttata-Typ. Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden<sup>66-68</sup>.

**Tabelle 25: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

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

#### 2.5.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

##### Chirurgie

Der Leitliniengruppe liegen nur begrenzte Daten zur Auswirkung von Certolizumab Pegol bei Patient\*innen mit Psoriasis, die sich einer Operation unterzogen haben. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2017 <sup>70</sup> von 12 Studien, die das postoperative Infektionsrisiko bei Patient\*innen unter TNFi-Therapie untersuchte, zeigte, dass sich das postoperative Infektionsrisiko nahezu verdoppelte (RR = 1,81 [1,31-2,50]). In der gleichen Publikation erfolgte auch die Metaanalyse von sieben Studien, die den Nutzen des präventiven Absetzens von TNFi bewertete. Das Absetzen der Behandlung führte nicht zu einer signifikanten Verringerung des postoperativen Infektionsrisikos: RR = 0,69 [0,39-1,21]. <sup>70</sup>

##### Infektionen

Entsprechende Überwachungsmaßnahmen während der Behandlung sollten berücksichtigen, dass Symptome wie Fieber während einer Therapie mit TNFi unterdrückt werden können.

##### Kombination von TNFi und MTX

Eine Behandlung mit TNFi und Methotrexat kann kombiniert werden. Dies kann das Risiko der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern verringern <sup>71</sup>. Diese Kombination ist bei Infliximab besonders häufig, da dabei das Risiko für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern am höchsten ist. Die Kombination kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, insbesondere im Vergleich zur MTX-Monotherapie, aber die Datenlage ist nach wie vor ungenügend <sup>72</sup>.

#### 2.5.5. Wichtige Kontraindikationen

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

### *Absolute Kontraindikationen*

- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen
- Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (NYHA Klasse III/IV)

### *Relative Kontraindikationen*

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

## **2.5.6. Arzneimittelinteraktionen**

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

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

### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

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



## 2.6. Deucravacitinib

### 2.6.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 26: Anwendungshinweise Deucravacitinib**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung (insbesondere bereits erhaltene Therapien, Malignome sowie Infektionszeichen und –risiken)
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver und chronischer Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus entsprechend aktueller Impfempfehlungen inklusive prophylaktische Impfung gegen Herpes Zoster
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 27**)
- Ausschluss von Schwangerschaft oder Stillen
- Verlässliche Kontrazeption
- Hinweis an Patient\*innen, die Behandlung abzubrechen und sich zur Untersuchung vorzustellen, wenn Muskelschwäche oder -schmerzen verspürt werden, insbesondere wenn diese von Abgeschlagenheit oder Fieber begleitet werden.

#### Während der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung, inkl. Erhebung von Risikofaktoren für schwere Infektionen, Infektionszeichen und Malignome.
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 27**)
- Verlässliche Kontrazeption

Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Deucravacitinib Nachverfolgung mit Anamnese und körperlicher Untersuchung
- Für Informationen über die Notwendigkeit der Fortsetzung der Kontrazeption unmittelbar nach Absetzen der Therapie siehe Kapitel “Kinderwunsch/Schwangerschaft”

NEU [2025] | STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

2.6.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 27 Empfehlungen für Laborkontrollen Deucravacitinib

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	Nur bei entsprechenden anamnestischen oder klinischen Hinweisen
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	(x)
Leberwerte	x	(x)
Serumkreatinin	x	(x)
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	(x)
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x	(x)
HIV Serologie	x	(x)
Creatin-Kinase (CK)	x	(Bei Muskelschmerzen während der Behandlung)
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	(x)
Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.		
Die Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen und berücksichtigen, dass die Erfahrungen mit dem Arzneimittel noch begrenzt sind. Die empfohlenen Laborkontrollen gehen über die in der Fachinformation <sup>105</sup> (Stand: Juli 2024) vorgeschlagenen Laborkontrollen hinaus.		

NEU [2025] | KONSENS, Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 6

2.6.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation <sup>105</sup> und weitere Quellen. <sup>106-109</sup> Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (die in ≥1% und mit einer höheren Rate als in der Placebo-Gruppe auftraten) in den kombinierten Daten aus den POETYK PSO-1- und POETYK PSO-2-Studien bis zur Woche 16 waren obere Atemwegsinfektionen, erhöhte Creatin-Kinase (CK)-Werte im Blut, Herpes simplex, Mundgeschwüre, Follikulitis und Akne (Tabelle 28). Kopfschmerzen, Durchfall und Übelkeit wurden ebenfalls berichtet, und zwar in ähnlicher Häufigkeit in der Deucravacitinib-Gruppe wie in der Placebo-Gruppe. Bis zur Woche 52 wurden keine

neuen unerwünschten Arzneimittelwirkungen identifiziert, und ihre Inzidenzraten stiegen nicht im Vergleich zu denen, die in den ersten 16 Wochen der Behandlung beobachtet wurden.

**Tabelle 28: Übersicht wichtiger Nebenwirkungen (Deucravacitinib)**

Sehr häufig	Infekte der oberen Atemwege*
Häufig	Herpes simplex Infektionen**, Orale Ulzerationen***, akneiforme Ausschläge****, Follikulitis
Gelegentlich	Herpes zoster

\* Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfektion, virale obere Atemwegsinfektion, Pharyngitis, Sinusitis, akute Sinusitis, Rhinitis, Tonsillitis, Peritonsillarabszess, Laryngitis, Tracheitis und Rhinotracheitis

\*\* Lippenherpes, Herpes simplex, Genitalherpes und andere Herpesvirusinfektionen

\*\*\* Aphthen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Zungenulzera und Stomatitis

\*\*\*\* Akne, akneiforme Dermatitis, Exanthem, Rosazea, Pusteln, papulo-pustulöse Hautveränderungen

### Infektionen

Deucravacitinib kann das Infektionsrisiko erhöhen. Die Mehrheit der beobachteten Infektionen waren nicht schwerwiegend, sondern leicht bis mittelschwer; darunter Infektionen der oberen Atemwege, die nicht zum Abbruch der Behandlung führten. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen, die unter Deucravacitinib berichtet wurden, waren Lungenentzündungen und COVID-19, was auf die pandemische Situation zurückgeführt werden kann.

Reaktivierungen von Herpesviren (z. B. Herpes zoster, Herpes simplex) wurden in klinischen Studien gemeldet. Die meisten Fälle von Herpes zoster waren leicht bis mittelschwer, auf ein Dermatom beschränkt, verliefen günstig und führten nicht zum Absetzen der Behandlung. Während der Zulassungsstudien POETYK PSO-1, PSO-2 und der Open-Label-Verlängerungsstudie waren 10 von 18 Patient\*innen, die von Herpes zoster berichteten, jünger als 50 Jahre, und es gab einen Fall von Herpes zoster mit Beteiligung mehrerer Dermatome bei einem immunkompetenten Probanden, der Deucravacitinib erhielt. Ärzt\*innen sollten die Patient\*innen über frühe Anzeichen und Symptome von Herpes zoster aufklären und darauf hinweisen, dass eine Behandlung so früh wie möglich erfolgen sollte.

### Veränderung von Laborwerten

Gepoolte Daten aus klinischen Studien zu veränderten Laborwerten zeigen, dass es unter Behandlung mit Deucravacitinib zu folgenden Laborveränderungen kommen kann: Anstieg der Creatinkinase (von asymptomatisch bis hin zur Rhabdomyolyse), Anstieg der Triglyceridwerte und Leberenzym-Erhöhen um das  $\geq 3$ -fache des oberen Normalwertes. Die Deucravacitinib-Behandlung soll unterbrochen werden, wenn eine Myopathie oder Leberschädigung vermutet wird. Die Patient\*innen sollten angewiesen werden, sich zur Untersuchung vorzustellen, wenn sie Muskelschwäche oder -schmerzen verspüren, insbesondere wenn diese von Abgeschlagenheit oder Fieber begleitet werden.

### Malignome

In den gepoolten Daten aus den gesamten Behandlungszeiträumen der Zulassungsstudien PSO-1, PSO-2 und der offenen Verlängerungsstudie (insgesamt 2482 Patient\*innenjahre unter Exposition mit Deucravacitinib) wurden Malignitäten bei 22 Patient\*innen gemeldet (0,9 pro 100 Patient\*innenjahre), darunter 11 Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs (0,4 pro 100 Patient\*innenjahre) und 3 Fälle von Lymphomen (0,1 pro 100 Patient\*innenjahre).

## **2.6.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>105</sup> und weitere Quellen.<sup>108-111</sup> Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

### Potenzielle Risiken in Zusammenhang mit JAK-Inhibition

Sicherheitsbedenken führten dazu, dass die FDA und die EMA Maßnahmen befürworteten, um das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, Malignome, thrombotischer Ereignisse und Tod im Zusammenhang mit Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren zu minimieren.

Es ist nicht bekannt, ob Deucravacitinib mit den beobachteten oder potenziellen unerwünschten Reaktionen anderer JAK-Inhibitoren in Verbindung gebracht werden kann. Deucravacitinib ist ein hochselektiver TYK2-Inhibitor mit minimaler oder keiner Aktivität gegen JAK 1/2/3 bei klinisch relevanten Dosen und Konzentrationen. Der allosterische Mechanismus der TYK2-Inhibition verringert das Risiko von Off-Target-Effekten, und Daten aus PSO-1, PSO-2 und der nicht verblindeten Verlängerungsstudie zeigten konsistente Sicherheitsprofile von Deucravacitinib bei Patient\*innen mit Psoriasis. Trotzdem sind weitere Beobachtungen erforderlich, um die Langzeitsicherheit von Deucravacitinib vollständig zu charakterisieren.

### Chirurgie

Es liegen keine Daten zum Management von Operationen bei Patient\*innen vor, die mit Deucravacitinib behandelt werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung der Deucravacitinib-Therapie vor einer Operation sollte von Fall zu Fall getroffen werden. Die Art und das Risiko des operativen Eingriffs, die Patient\*innencharakteristika, das Risiko einer Infektion sowie das Risiko einer Verschlechterung der Psoriasis sollten berücksichtigt werden. Es wird empfohlen, sich mit der/dem Chirurg\*in zu beraten.

Die Leitlinie des American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons für das perioperative Management von antirheumatischen Medikamenten bei Patient\*innen mit rheumatischen Erkrankungen, die sich einer elektiven Totalhüft- oder Kniearthroplastik unterziehen, empfiehlt, die JAK-Inhibitoren mindestens 3 Tage vor der Operation abzusetzen.

## 2.6.5. Wichtige Kontraindikationen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>105</sup> und weitere Quellen.<sup>106-108</sup> Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

### *Absolute Kontraindikationen*

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe
- Aktive Tuberkulose oder andere aktive schwere Infektionen

### *Relative Kontraindikationen*

- Schwere Lebererkrankung
- Schwangerschaft

Die Risiken und Vorteile der Behandlung mit Deucravacitinib sollten sorgfältig abgewogen werden, bevor die Therapie bei Patient\*innen begonnen wird, die chronische oder wiederkehrende Infektionen haben, die ein Risiko für eine Tuberkulose haben, die schwere oder opportunistische Infektionen in der Anamnese aufweisen oder die Grunderkrankungen haben, die sie anfällig für Infektionen machen können.

## 2.6.6. Arzneimittelinteraktionen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>105</sup> und weitere Quellen.<sup>108,112</sup> Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden zeigten, dass keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Deucravacitinib beobachtet wurden, wenn es zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wurde, die verschiedene Arzneimittel verstoffwechselnde Enzyme und Transporter hemmen oder induzieren. Unter anderem: Cyclosporin (duales Pgp/BCRP-Inhibitor), Fluvoxamin (CYP1A2-Inhibitor), Ritonavir (CYP1A2-Induktor), Diflunisal (UGT1A9-Inhibitor), Pyrimethamin (OCT1-Inhibitor), Famotidin (H2-Rezeptor-Antagonist) oder Rabeprazol (Protonenpumpenhemmer). Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik der folgenden Medikamente beobachtet, wenn sie zusammen mit Deucravacitinib verabreicht wurden: Rosuvastatin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil und orale Kontrazeptiva (Norethindronacetat und Ethinylestradiol).

Die Kombinationstherapie von Deucravacitinib mit anderen immunmodulatorischen Wirkstoffen, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurde bei Plaque-Psoriasis nicht evaluiert.

### **Überdosierung/Maßnahmen im Fall einer Überdosierung**

„Deucravacitinib wurde gesunden Probanden in Einzeldosen von bis 40 mg (> das 6-Fache der für den Menschen empfohlenen Dosis von 6 mg/Tag) und in mehreren Dosen von bis zu 24 mg/Tag (12 mg zweimal täglich) über einen Zeitraum von 14 Tagen gegeben, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität aufgetreten ist.

Im Falle einer Überdosis wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten. Durch eine Dialyse wird Deucravacitinib nicht in wesentlichem Umfang aus dem systemischen Kreislauf entfernt.“ <sup>105</sup>

## 2.7. Etanercept

### 2.7.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 29: Anwendungshinweise Etanercept**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung: Fokus auf bisher bereits erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und neurologische Erkrankungen oder Symptome.
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome (hauptsächlich der Haut) und prämaligner Läsionen
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 30**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Sichere Kontrazeption

#### Während der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung mit Fokus auf Lymphadenopathie, Malignome (insbesondere Malignome der Haut), prämaligne Läsionen, Risikofaktoren für schwere Infektionen, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), sowie neurologische Symptome
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 30**)
- Sichere Kontrazeption

**Nach der Behandlung**

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

GEPRÜFT [2025] | STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 3

**2.7.2. Empfehlungen für Laborkontrollen****Tabelle 30: Empfohlene Laborkontrollen Etanercept**

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 12	danach alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x	x	x
Leberwerte	x	x	x	x
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>				
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.				

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

**2.7.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

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

Die Analyse der Ergebnisse zweier großer nordamerikanischer Studien, die 506 Patient\*innen bis zu vier Jahren nachverfolgten, ergab keine Zunahme der Inzidenz von bösartigen Tumoren oder Infektionen bei den mit Etanercept behandelten Patient\*innen mit Psoriasis im Vergleich zu den Patient\*innen, die Placebo erhielten<sup>113</sup> und/oder zu der Allgemeinbevölkerung, sowie ein geringes Risiko einer schweren Infektion von 0,9 pro 100 Patient\*innenjahre<sup>113</sup>. Bemerkenswert ist, dass kein Fall von einem Lymphom oder einer Tuberkulose gemeldet wurde und das größere kardiovaskuläre Ereignisse sehr selten waren.



TNFi wurden mit einer Verschlechterung der MS und/oder einer neu einsetzenden zentralen Demyelinisierung in Verbindung gebracht (siehe Kapitel 3.7 Neurologische Erkrankungen).

TNF-i wurden mit einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht und sind daher bei (NYHA-Klasse III oder IV) kontraindiziert. (siehe Kapitel 3.5 Herzkrankheit/Herzinsuffizienz)

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNFi ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patient\*innen mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.2 Krebs). Bei diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie <sup>65</sup>.

#### Sonstige

Obwohl sich während der Anwendung von TNFi anti-nukleäre Antikörper (ANA) und, in geringerem Maße, Anti-Doppelstrang(ds)-DNA-Antikörper entwickeln können (zwischen 10 und 70 % für Etanercept bei Patient\*innen mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) und 18 % bei Patient\*innen mit Psoriasis <sup>114</sup>), sind diese häufig vom IgM-Isotyp und verschwinden nach der Beendigung der Therapie, während klinische Autoimmunmanifestationen, insbesondere ein medikamenten-induzierter Lupus, sehr selten bleiben.

#### **TNFi paradoxe Psoriasis**

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

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse, behandelt werden <sup>66-68</sup>.

**Tabelle 31: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

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

#### 2.7.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

##### Chirurgie

Der Leitliniengruppe liegen nur begrenzte Daten zur Auswirkung von Etanercept bei Patient\*innen mit Psoriasis, die sich einer Operation unterzogen haben. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2017<sup>70</sup> von 12 Studien, die das postoperative Infektionsrisiko bei Patient\*innen unter TNFi-Therapie untersuchte, zeigte, dass sich das postoperative Infektionsrisiko nahezu verdoppelte (RR = 1,81 [1,31-2,50]). In der gleichen Publikation erfolgte auch die Metaanalyse von sieben Studien, die den Nutzen des präventiven Absetzens von TNFi bewertete. Das Absetzen der Behandlung führte nicht zu einer signifikanten Verringerung des postoperativen Infektionsrisikos: RR = 0,69 [0,39-1,21].<sup>70</sup>

##### Infektionen

Entsprechende Überwachungsmaßnahmen während der Behandlung sollten berücksichtigen, dass Symptome wie Fieber während einer Therapie mit TNFi unterdrückt werden können.

#### 2.7.5. Wichtige Kontraindikationen

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

##### *Absolute Kontraindikationen*

- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen
- Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (NYHA Klasse III/IV)

##### *Relative Kontraindikationen*

- Schwangerschaft/Stillzeit

- Latente TB-Infektion
- Anamnese von wiederkehrenden oder schweren Infektionen, lokalisierte Infektionen, für Infektionen prädisponierende Bedingungen
- PUVA > 200 Behandlungen (vor allem, wenn auf die PUVA anschließend eine CsA-Anwendung erfolgt) - siehe auch Kapitel: "Maligne Erkrankungen".
- Demyelinisierende Krankheit
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.2 Krebs)

### 2.7.6. Arzneimittelinteraktionen

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

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

#### Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

In klinischen Studien mit Patient\*innen, die an einer RA leiden, wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Eine venöse Verabreichung von 32 mg/m<sup>2</sup> war die höchste untersuchte Dosis, gefolgt von subkutanen Injektionen von 16 mg/m<sup>2</sup> zweimal wöchentlich. Es ist kein Gegenmittel für Etanercept bekannt <sup>115</sup>.

## 2.8. Guselkumab

### 2.8.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 32: Anwendungshinweise Guselkumab**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 33**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Sichere Kontrazeption

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Infektionen (u.a. Kontrolle auf Anzeichen und Symptome von Tuberkulose)
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 33**)
- Sichere Kontrazeption

#### Nach der Behandlung

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

## 2.8.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 33: Empfohlene Laborkontrollen Guselkumab**

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

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.8.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen/vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>116</sup> und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

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

## 2.8.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

Für weitere Informationen/vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>116</sup> und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

### Chirurgische Eingriffe

Das Gesamtrisiko von Infektionen bei Patient\*innen, die mit Anti-IL-23-Antikörpern behandelt werden (z. B. die Rate schwerer Infektionen, die in klinischen Studien bei Psoriasis pro 100 Patient\*innen-Jahre der Exposition beobachtet wird), scheint mit dem anderer Klassen zielgerichteter Therapien bei Psoriasis vergleichbar zu sein; jedoch wurden für Anti-IL-23-Antikörper keine spezifischen Infektionen gemeldet, die mit dem Wirkungsmechanismus zusammenhängen, wie

z. B. ein erhöhtes Tuberkulose-Risiko mit TNFi und ein erhöhtes Risiko für mukokutane Candida-Infektionen mit IL-17-Hemmern.<sup>117</sup>

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

### 2.8.5. Wichtige Kontraindikationen

Für weitere Informationen/vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>116</sup> und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

*Absolute Kontraindikationen:*

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

*Relative Kontraindikationen:*

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

### 2.8.6. Arzneimittelinteraktionen

Für weitere Informationen/vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>116</sup> und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

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

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung<sup>116</sup>**

In klinischen Studien wurden Guselkumab-Dosierungen von bis zu 1200 mg intravenös und von bis zu 400 mg subkutan als Einzeldosis ohne Auftreten dosislimitierender Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung müssen Patient\*innen auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen überwacht werden und es muss sofort eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 2.9. Infliximab

### 2.9.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 34: Anwendungshinweise Infliximab**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese mit Fokus auf bisher bereits erhaltene Therapien. Anamnese und klinische Untersuchung mit Fokus auf Malignome, Infektionen, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), sowie neurologische Symptome.
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 35**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Sichere Kontrazeption

#### Während der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung: Fokus auf Malignome, Risikofaktoren für schwere Infektionen, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), sowie neurologische Symptome.
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss von Malignomen der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 35**)
- Sichere Kontrazeption

**Nach der Behandlung**

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

GEPRÜFT [2025] | STARKER KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 3

**2.9.2. Empfehlungen für Laborkontrollen****Tabelle 35: Empfohlene Laborkontrollen Infliximab**

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	vor jeder Infusion/Injektion
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x
Leberwerte	x	x
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x	
HIV Serologie	x	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung.		

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

**2.9.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

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

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



### Infusionsreaktionen

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

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

Wenn leichte bis mittelschwere Infusions-Reaktionen auftreten, kann die Behandlung in der Regel nach Senkung der Infusionsrate oder vorübergehendem Aussetzen der Infusion fortgesetzt werden. In diesen Fällen sollte für zukünftige Infusionen eine Vorbehandlung mit oralen Antihistaminika, Paracetamol/Acetaminophen und/oder Glukokortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

### Infektionen

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

Unterschied hauptsächlich auf eine höhere Rate von Lungenentzündungen und Abszessen bei Patient\*innen, die Infliximab erhielten, zurückzuführen ist.

TNFi wurden mit einer Verschlechterung der MS und/oder einer neu einsetzenden zentralen Demyelinisierung in Verbindung gebracht. (siehe Kapitel 3.7 Neurologische Erkrankungen)

TNFi wurden mit einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht und sind daher bei (NYHA-Klasse III oder IV) kontraindiziert. (siehe Kapitel 3.5 Herzkrankheit/Herzinsuffizienz)

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNFi ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patient\*innen mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.2 Krebs) Bei diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie <sup>65</sup>.

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

Ungefähr die Hälfte der mit Infliximab behandelten Patient\*innen kann ANA entwickeln, die häufig von vorübergehender Natur sind. Anti-dsDNA-Antikörper wurden bei etwa einem Fünftel der mit Infliximab behandelten Patient\*innen neu entdeckt, verglichen mit 0 % der mit Placebo behandelten Patient\*innen. Diese Autoantikörper sind gewöhnlich von niedrigem Titer und meist nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Die Behandlung kann bei Patient\*innen mit neu entwickelten ANA ohne assoziierte Symptome fortgesetzt werden. Die Bildung von Autoantikörpern ist in weniger als 1 % der Fälle mit an Lupus erythematodes erinnernden Symptomen assoziiert, die fast immer auf die Haut beschränkt sind. Bei solchen Patient\*innen wird empfohlen, die Infliximab-Behandlung abzusetzen.

#### **TNFi-induzierte paradoxe Psoriasis**

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

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einer anderen Biologikum vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden.<sup>66-68</sup>

**Tabelle 36: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

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

## 2.9.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

### Chirurgie

Der Leitliniengruppe liegen nur begrenzte Daten zur Auswirkung von Infliximab bei Patient\*innen mit Psoriasis, die sich einer Operation unterzogen haben. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2017<sup>70</sup> von 12 Studien, die das postoperative Infektionsrisiko bei Patient\*innen unter TNFi-Therapie untersuchte, zeigte, dass sich das postoperative Infektionsrisiko nahezu verdoppelte (RR = 1,81 [1,31-2,50]). In der gleichen Publikation erfolgte auch die Metaanalyse von sieben Studien, die den Nutzen des präventiven Absetzens von TNFi bewertete. Das Absetzen der Behandlung führte nicht zu einer signifikanten Verringerung des postoperativen Infektionsrisikos: RR = 0,69 [0,39-1,21].<sup>70</sup>

### Infektionen

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

### Kombination von TNFi und MTX

Eine Behandlung mit TNFi und Methotrexat kann kombiniert werden. Dies kann das Risiko der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern verringern<sup>71</sup>. Diese Kombination ist bei Infliximab besonders häufig, da dabei das Risiko für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern am höchsten ist. Die Kombination kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, insbesondere im Vergleich zur MTX-Monotherapie, aber die Datenlage ist immer noch dürrig<sup>72</sup>, siehe Kapitel: "Immunogenität".

### 2.9.5. Wichtige Kontraindikationen

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

#### *Absolute Kontraindikationen*

- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen
- Aktive chronische Hepatitis B oder C
- Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (NYHA Klasse III/IV)
- Überempfindlichkeit gegen Infliximab, murine Proteine oder weitere Bestandteile der Formulierung

#### *Relative Kontraindikationen*

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

### 2.9.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Es sind keine Wechselwirkungen von Infliximab mit dem Metabolismus anderer Medikamente bekannt. Die Kombination von Infliximab mit immunsuppressiven Medikamenten kann das Infektionsrisiko erhöhen <sup>72</sup>. Die Kombination mit einer PUVA-Therapie könnte das Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs erhöhen.

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

## 2.10. Ixekizumab

### 2.10.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 37: Anwendungshinweise Ixekizumab**

#### Vor der Behandlung

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

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption, Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 38**)

#### Nach der Behandlung

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

## 2.10.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 38: Empfohlene Laborkontrollen Ixekizumab**

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

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.10.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>118</sup> und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

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

### Reaktionen an der Injektionsstelle

Die häufigsten beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme und Schmerzen. Diese Reaktionen waren überwiegend von leichter bis mittel-schwerer Natur und führten nicht zum Absetzen von Ixekizumab<sup>118</sup>.

Die Fachinformation<sup>118</sup> weist auch darauf hin, dass in einer einfach verblindeten, randomisierten Cross-over-Studie<sup>119</sup> die Originalformulierung mit einer citratfreien Formulierung bei 45 gesunden Patient\*innen verglichen wurde. Während der Injektion und 10 Minuten danach war der Schmerzscore auf der VAS-Skala bei den Patient\*innen, die die citratfreie Formulierung erhielten signifikant niedriger (Unterschied im adjustierten (Least square) Mittelwert der VAS-Skala -21,69 bzw. -4,47).<sup>118,119</sup>

### Infektionen

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

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

### Bewertung der Neutropenie und Thrombozytopenie im Labor

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

### Entzündliche Darmerkrankung

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

### Candidiasis

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Ixekizumab werden höhere Raten von Pilzinfektionen, vor allem nicht schwerwiegende Haut- und Schleimhaut-Candida-Infektionen, beobachtet. Eine frühzeitige Behandlung von Candida-Infektionen, entweder mit topischen oder systemischen Antimykotika, wird empfohlen. [Für weitere Informationen zur Behandlung einer Candidiasis wird auf die Fachinformationen antimykotischer Präparate oder auf Leitlinien verwiesen.](#) <sup>88-90</sup>



Die Behandlung mit IL-17-Hemmern ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden, insbesondere durch mukokutane und kutane Candidiasis. Die Fälle werden gewöhnlich als leicht bis mittel-schwer beschrieben, sprechen auf die Standardbehandlung an und erfordern keinen Behandlungsabbruch. **Im Falle wiederkehrender Infektionen sollte ein Wechsel der Psoriasismedikation erwogen werden.** Es ist zu beachten, dass klinisch bedeutsame, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika sind.

Seit der Veröffentlichung der letzten Version dieser Leitlinie wurden zwei neue umfangreiche Studien zur Sicherheit von Ixekizumab identifiziert. In Daten aus 17 klinischen Studien, an denen fast 7.000 Patient\*innen (mehr als 18.000 Patient\*innenjahre) exponiert waren, war das Langzeit-Sicherheitsprofil konsistent mit dem, welches zuvor bei Patient\*innen mit Psoriasis berichtet wurde. Es wurden keine neuen oder unerwarteten sicherheitsrelevanten Ereignisse festgestellt.<sup>120</sup>

Eine weitere Studie zur Sicherheit von Ixekizumab bei Patient\*innen mit Psoriasisarthritis (PsA) mit 1401 Patient\*innen und 2247,7 Patient\*innenjahren zeigte, dass das Gesamtsicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Ixekizumab mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei Patient\*innen mit PsA übereinstimmten. Es wurden keine neuen oder unerwarteten sicherheitsrelevanten Ereignisse festgestellt.<sup>121</sup>

#### **2.10.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>118</sup> und weitere Quellen. Der Leitliniengruppe beschloss, auf Basis der vorliegenden Literatur zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen<sup>118,122-125</sup>:

##### Chirurgie

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

#### **2.10.5. Wichtige Kontraindikationen**

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

##### *Absolute Kontraindikationen:*

- Klinisch relevante aktive Infektionen

*Relative Kontraindikationen:*

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

## **2.10.6. Arzneimittelinteraktionen**

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation<sup>118</sup> und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

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

Ergebnisse einer Interaktionsstudie an Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zeigten, dass die 12-wöchige Verabreichung von Ixekizumab keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Substanzen hat, die über verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden. Dazu zählen CYP3A4 (z. B. Midazolam), CYP2C9 (z. B. Warfarin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol), CYP1A2 (z. B. Koffein) und CYP2D6 (z. B. Dextromethorphan). Das bedeutet, dass Ixekizumab die Verstoffwechselung dieser Substanzen nicht wesentlich beeinflusst und daher keine Dosisanpassung erforderlich ist.<sup>118</sup>

### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 180 mg subkutan verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität („dose limiting toxicity“) auftrat. Dosierungen bis zu 240 mg, subkutan, als einmalige Verabreichung in klinischen Studien wurden ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patient\*innen auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

## 2.11. Risankizumab

### 2.11.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 39: Anwendungshinweise Risankizumab**

#### Vor der Behandlung

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

#### Während der Behandlung

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

#### Nach der Behandlung

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

## 2.11.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 40: Empfohlene Laborkontrollen Risankizumab<sup>126</sup>**

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

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.11.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

## 2.11.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

### Chirurgie

Es liegen nur begrenzte Daten über das perioperative Management der Therapie bei Patient\*innen vor, die eine Anti-IL-23-Behandlung erhalten. Die Entscheidung, die Risankizumab-Behandlung vor der Operation zu unterbrechen, muss auf individuellen Faktoren beruhen, wie z.B. Art

und Risiko des chirurgischen Eingriffs, Patient\*innencharakteristika, individuelles Infektionsrisiko usw. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung ist der Eingriff am besten zwischen zwei Gaben anzusiedeln.

### **2.11.5. Wichtige Kontraindikationen**

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen <sup>126</sup>:

*Absolute Kontraindikationen:*

- Klinisch wichtige aktive Infektionen

*Relative Kontraindikationen:*

- Akute, wiederkehrende oder chronische Infektionen
- Schwangerschaft oder Stillzeit

### **2.11.6. Arzneimittelinteraktionen**

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

Kombinationstherapien mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, oder Photo(chemo)therapie sind nicht evaluiert worden <sup>126,127</sup>.

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patient\*innen auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten <sup>126</sup>.

## 2.12. Secukinumab

### 2.12.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 41: Anwendungshinweise Secukinumab**

#### Vor der Behandlung

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

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption, Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 42**)

#### Nach der Behandlung

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

## 2.12.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 42: Empfohlene Laborkontrollen Secukinumab**

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	danach alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	X	X
Leberwerte	X	X
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	X	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	X	
HIV Serologie	X	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	X	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patient*innen notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patient*innencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung <sup>1</sup> .		

GEPRÜFT [2025] | <sup>1</sup> KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.12.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <sup>128,129</sup>

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

### Infektionen

In der Placebo-kontrollierten Phase der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis wurden bei 28,7% der mit Secukinumab behandelten Patient\*innen und 18,9% der Patient\*innen mit Placebo Infektionen gemeldet. Bei den Infektionen handelte es sich um leichte oder mittel-schwere Infektionen der oberen Atemwege, die keinen Behandlungsabbruch erforderten. Eine Schleimhaut- oder kutane Candidiasis wurde häufiger unter Secukinumab beobachtet. Diese Fälle sprachen alle auf die Standardbehandlung an und erforderten keinen Abbruch der Behandlung <sup>130</sup>.

### Neutropenie

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

mild, vorübergehend und reversibel. Im Gegensatz zu Ixekizumab wurde über eine Thrombozytopenie nicht berichtet <sup>131</sup>.

#### Entzündliche Darmerkrankungen

Die Wirkung von Secukinumab auf Morbus Crohn wurde in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Proof-of-Concept-Studie untersucht <sup>132</sup>. Secukinumab 2x10 mg/kg wurde am ersten Tag und am 22. Tag i.v. verabreicht. Die Studie wurde wegen einer ausbleibenden Wirkung vorzeitig abgebrochen. Vier von 39 Patient\*innen berichteten über eine Exazerbation ihrer Morbus Crohn-Erkrankung. Im klinischen Studienprogramm der Secukinumab Phase III zur Psoriasis wurden drei Fälle von Morbus Crohn als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet, von denen zwei Exazerbationen einer bereits bestehenden Erkrankung waren <sup>133</sup>. Bei Patient\*innen mit Psoriasis und Morbus Crohn ist Vorsicht geboten, und es sollten alternative Biologika in Betracht gezogen werden, bevor Secukinumab verabreicht wird.

#### Candidiasis

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Secukinumab werden höhere Raten von Pilzinfektionen, vor allem nicht schwerwiegende Haut- und Schleimhaut-Candida-Infektionen, beobachtet. Eine frühzeitige Behandlung von Candida-Infektionen, entweder mit topischen oder systemischen Antimykotika wird empfohlen. [Für weitere Informationen zur Behandlung einer Candidiasis wird auf die Fachinformationen antimykotischer Präparate oder auf internationale Leitlinien verwiesen.](#) <sup>88-90</sup> Die Fälle werden in der Regel als leicht bis mittelschwer beschrieben, sprechen auf eine Standardbehandlung an und erfordern keinen Behandlungsabbruch. [Im Falle wiederkehrender Infektionen sollte ein Wechsel der Psoriasis-Medikation erwogen werden.](#) Es ist zu beachten, dass klinisch signifikante, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika sind.

### **2.12.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

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

#### Chirurgie

Ausreichende Daten aus der Routineversorgung zum perioperativen Management von Secukinumab sind noch nicht verfügbar. Es gibt jedoch bisher keine Belege dafür, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Secukinumab zu perioperativen Komplikationen führt. Patient\*innen, die kleinere chirurgische Behandlungen einschließlich Zahnbehandlungen und Hautoperationen benötigen, können die Behandlung mit Secukinumab fortsetzen. Im Falle eines größeren chirurgischen Eingriffs sollte die Entscheidung zum Absetzen von Secukinumab von Fall zu Fall unter



Berücksichtigung der Patient\*innencharakteristika, des Infektionsrisikos, des Risikos einer Verschlechterung der Psoriasis und nach Rücksprache mit dem Chirurgen getroffen werden.

### 2.12.5. Wichtige Kontraindikationen

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

*Absolute Kontraindikationen:*

- Relevante aktive Infektionen

*Relative Kontraindikationen:*

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Entzündliche Darmerkrankungen

### 2.12.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Kombinationen von Secukinumab mit anderen Immunsuppressiva (mit Ausnahme von Methotrexat)<sup>130</sup> oder Photo(chemo)therapien sind nach Kenntnis der Leitliniengruppe nicht in größeren Patient\*innengruppen untersucht worden.

#### Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30 mg/kg verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität auftrat. Im Falle einer Überdosierung sollten Patient\*innen überwacht und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 2.13. Tildrakizumab

### 2.13.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 43: Anwendungshinweise Tildrakizumab**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 44**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Sichere Kontrazeption

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Infektionen (u.a. Kontrolle auf Anzeichen und Symptome von Tuberkulose).
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skinindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 44**)
- Sichere Kontrazeption

#### Nach der Behandlung

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

### 2.13.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 44: Empfohlene Laborkontrollen Tildrakizumab**

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

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

### 2.13.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Während der Placebo-kontrollierten Phase der klinischen Studien traten schwere Infektionen selten auf und die Häufigkeit war vergleichbar mit der in der Placebo-Gruppe<sup>134</sup> sowie den Expositions-bereinigten Inzidenzraten schwerer Infektionen, maligner Erkrankungen, bestätigter verlängerter schwerer unerwünschter kardio-vaskulärer Ereignisse und Überempfindlichkeitsreaktionen über 148 Wochen<sup>135</sup>.

### 2.13.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

#### Chirurgie

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

### 2.13.5. Wichtige Kontraindikationen

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

*Absolute Kontraindikationen:*

- Relevante aktive Infektionen

*Relative Kontraindikationen:*

- Akute, wiederkehrende oder chronische Infektionen
- Schwangerschaft/Stillzeit

### 2.13.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Tildrakizumab wird durch allgemeine Prozesse des Proteinkatabolismus ohne Einfluss auf Cytochrom-P450-Enzyme ausgeschieden, und es wird nicht renal oder hepatisch eliminiert. Daher hat Tildrakizumab keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Begleitmedikamenten, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden <sup>136</sup>.

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

Dosen bis zu 10 mg/kg intravenös wurden in klinischen Studien sicher verabreicht <sup>136</sup>.

## 2.14. Ustekinumab

### 2.14.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 45: Anwendungshinweise Ustekinumab**

#### Vor der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen
- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 46**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Sichere Kontrazeption

#### Während der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Infektionen (u.a. Kontrolle auf Anzeichen und Symptome von Tuberkulose).
- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 46**)
- Sichere Kontrazeption

#### Nach der Behandlung

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

## 2.14.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 46: Empfohlene Laborkontrollen Ustekinumab**

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

GEPRÜFT [2025] | KONSENS; Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: 5

## 2.14.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

### Infektionen

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

## 2.14.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

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

### Chirurgie

Es gibt keine Empfehlung in den Fachinformationen bezüglich chirurgischen Interventionen bei Patient\*innen, die mit Ustekinumab behandelt werden. Im Falle eines größeren chirurgischen Eingriffs mit hohem Risiko für infektiöse Komplikationen kann es erwogen werden, die Behand-

lung mit Ustekinumab 15 Wochen vor dem chirurgischen Eingriff zu pausieren. Eine Wiederaufnahme der Behandlung kann nach der Operation, wenn die Wundheilung zufriedenstellend ist und keine Anzeichen einer Infektion vorliegen, erfolgen.

### **2.14.5. Wichtige Kontraindikationen**

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

*Absolute Kontraindikationen:*

- Relevante aktive Infektionen

*Relative Kontraindikationen:*

- Akute, wiederkehrende oder chronische Infektionen
- Schwangerschaft oder Stillzeit

### **2.14.6. Arzneimittelinteraktionen**

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

Da IL-12 und IL-23 die CYP 450-Enzyme in vitro nicht beeinflussen, sind mit Ustekinumab<sup>137</sup> diesbezüglich keine relevanten Wechselwirkungen mit Medikamenten zu erwarten.

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

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

## 2.15. Biosimilars

Biosimilars werden definiert als biologische Arzneimittel, die einem anderen biologischen Arzneimittel ähneln, welches bereits zur Anwendung zugelassen ist. Biologische Arzneimittel sind Arzneimittel, die aus einer biologischen Quelle, wie z.B. einem Bakterium oder einer Hefe, hergestellt oder daraus abgeleitet werden. Dabei kann es sich um relativ kleine Moleküle wie Humaninsulin oder Erythropoietin oder um große/komplexe Moleküle wie Antikörpern handeln<sup>138</sup>. Biosimilars werden so entwickelt, dass sie einem bestehenden Biologikum, dem sogenannten "Referenzmedikament", vergleichbar sind. Sie sind aber nicht zu 100 % identisch, sondern sind im Wesentlichen die gleiche biologische Substanz, auch wenn es aufgrund ihrer komplexen Natur und Herstellungsmethoden geringfügige Unterschiede geben kann<sup>138</sup>. Für Etanercept und sein Biosimilar GP2015 sowie für Adalimumab und sein Biosimilar GP2017 hat sich gezeigt, dass mehrere Wechsel keinen Einfluss auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität bei Patient\*innen mit chronischer Psoriasis vom Plaque-Typ haben<sup>139,140</sup>.

Zwei systematische Übersichtsarbeiten<sup>141,142</sup>, die in einer nicht-systematischen Suche identifiziert wurden, bewerteten die Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars bei Patient\*innen mit Psoriasis.

Moots et al.<sup>141</sup> identifizierte zwei Studien, die Adalimumab sowie Eterncept mit ihren zugehörigen Biosimilars verglichen (ABP501 and GP2015), während García-Beloso et al.<sup>142</sup> 6 Studien identifizierte, die Adalimumab mit Biosimilar verglichen. Hierbei wurde eine Studie eingeschlossen, in der Patient\*innen mit Psoriasis oder Psoriasisarthritis evaluiert wurden.

Moots et al.<sup>141</sup> berichteten, dass die PASI75-Ansprechraten nach 12 Wochen zwischen Etanercept (72%) und dem Biosimilar GP2015 (70%) vergleichbar waren, jedoch keine Daten zu den PASI75-Ansprechraten für Adalimumab und sein Biosimilar ABP501 vorlagen. Injektionsstellenreaktionen traten häufiger bei Adalimumab (5,2%) und Etanercept (14,2%) auf im Vergleich zu ihren jeweiligen Biosimilars (ABP501 (1,7%) und GP2015 (4,9%)). Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach 16 Wochen war in der Gruppe mit dem Biosimilar ABP501 höher (67,2%) als in der Adalimumab-Gruppe (63,3%), aber die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (5,1% vs. 4,6%).<sup>141</sup>

García-Beloso et al. führten aufgrund von Heterogenität keine Metaanalyse durch, kamen jedoch aufgrund einer narrativen Synthese der Ergebnisse zu dem Schluss, dass ein Wechsel von Adalimumab zu einem Adalimumab-Biosimilar die Wirksamkeit, Sicherheit oder Immunogenität eher nicht beeinflusst.<sup>142</sup>



Es sollte jedoch beachtet werden, dass diese Informationen auf einer selektiven (nicht-systematischen) Suche basieren und dass eine umfassende systematische Überprüfung möglicherweise belastbarere Evidenz liefern könnte.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie waren in Europa Biosimilars für Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab<sup>143</sup> erhältlich. Die Empfehlungen dieser Leitlinie gelten jeweils gleichermaßen für das originale Molekül und die entsprechenden Biosimilars.

## **2.16. Neu zugelassene Medikamente und Behandlungen in Planung**

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

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

### 3. Hilfestellungen für besondere klinische Situationen und bei Vorliegen von Komorbiditäten

#### 3.1. Entzündliche Darmerkrankungen: Wie sollte eine Psoriasis bei Patient\*innen mit gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt werden?

Nach der öffentlichen Konsultation erfolgte für die Wirkstoffe Risankizumab und Guselkumab eine Neubeurteilung basierend auf dem Zulassungsstatus der Psoriasis-Therapien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durchgeführt.

##### Empfehlungen:

<p>3.1-1   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Bei einer systemischen Behandlung der Psoriasis bei Patient*innen mit einer begleitenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) <b>wird</b> eine Zusammenarbeit mit den behandelnden Gastroenterolog*innen <b>empfohlen</b>.</p>	↑↑	STARKER KONSENS Konsensbasiert
<p>3.1-2   MODIFIZIERT [2025]</p> <p>Es <b>wird empfohlen</b>, bei Patient*innen mit Psoriasis und einer CED vorzugsweise zugelassene zielgerichtete Therapien mit dokumentierter Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen einzusetzen:</p> <p>Morbus Crohn: TNFi (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab**), anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab) <b>oder</b> anti-IL-23p19 (Risankizumab, Guselkumab)</p> <p>Colitis ulcerosa: TNFi (Infliximab, Adalimumab), anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab) <b>oder</b> anti-IL-23p19 (Risankizumab, Guselkumab)</p> <p>** zum Zeitpunkt der Aktualisierung der Leitlinie zur Version 8 ist Certolizumab pegol in Deutschland nicht für die Indikation des Morbus Crohn zugelassen.</p>	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
<p>3.1-3   MODIFIZIERT [2025]</p> <p>Wenn die Wirkstoffe der Empfehlung 3.1-2 nicht eingesetzt werden können, <b>kann es empfohlen werden</b>, die folgende Behandlungsoption bei Patient*innen mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen:</p> <p>Morbus Crohn: Tildrakizumab</p> <p>Colitis ulcerosa: Tildrakizumab</p>	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<p>3.1-4   MODIFIZIERT [2025]</p> <p>Wenn die Wirkstoffe der Empfehlung 3.1-2 nicht eingesetzt werden können, <b>kann es empfohlen werden</b>, die folgenden oralen Behandlungsoptionen bei Patient*innen mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen:</p> <p>Morbus Crohn: Methotrexat</p> <p>Aktive Colitis ulcerosa: Ciclosporin (bevorzugt), Apremilast (auch möglich)</p>	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
<p>3.1-5   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Es <b>kann empfohlen werden</b>, in Kombination mit anderen Behandlungen, Acitretin als Zusatztherapie für Patient*innen mit CED und Psoriasis einzusetzen, insbesondere bei Fällen mit leichter paradoxer Psoriasis.</p>	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
<p>3.1-6   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Der Einsatz von IL-17-Inhibitoren bei Patient*innen mit entzündlichen Darmerkrankungen <b>kann nicht empfohlen werden</b>.</p>	↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<sup>1</sup> 6 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Wahrscheinlich aufgrund einer Überschneidung der Pathophysiologie und des genetischen Hintergrundes von Psoriasis und Morbus Crohn ist das Risiko von Patient\*innen mit Psoriasis, an Morbus Crohn zu erkranken, etwa zwei- bis dreimal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung <sup>144,145</sup>.

Die Leitliniengruppe verweist auf die S3-Leitlinien der DGVS zum Morbus Crohn <sup>146</sup> (Registernummer 021 – 004) sowie zur Colitis ulcerosa <sup>147</sup> (Registernummer 021 – 009).

Der IL-17A-Inhibitor Secukinumab und der IL-17RA-Inhibitor Brodalumab waren in Studien zum Morbus Crohn nicht erfolgreich, wobei bei einigen Patient\*innen während der Behandlung sogar eine Verschlechterung der Krankheit auftrat <sup>101,132</sup>. Bei der Behandlung von Patient\*innen mit Psoriasis mit IL-17-Inhibitoren wurden Fälle von neu ausgebrochenem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beobachtet. Das beobachtete „Signal“ ist jedoch schwach, und es ist derzeit unklar, ob die Rate, die in einer Psoriasis-Population zu erwartende Rate übersteigt <sup>148</sup>. In einer Zusammenfassung der Sicherheit, die in klinischen Studien mit Secukinumab bei Psoriasis beobachtet wurde, betrug beispielsweise die Ereignisrate pro 100 Patient\*innen-Jahre der Exposition 0,05 (95% KI 0,02-0,1) für Morbus Crohn (etwa ein Fall pro 2000 Patient\*innen, die ein Jahr lang behandelt wurden) und 0,1 (0,07-0,2) für Colitis ulcerosa (etwa ein Fall pro 1000 Patient\*innen, die ein Jahr lang behandelt wurden) <sup>131</sup>.

Die Anwendungshinweise für Secukinumab <sup>130</sup>, Bimekizumab <sup>149</sup> und Ixekizumab <sup>118</sup> enthalten eine Warnung vor der Anwendung dieser Medikamente bei Patient\*innen mit entzündlichen Darmerkrankungen, während der aktive Morbus Crohn eine Kontraindikation für die Anwendung von Brodalumab <sup>97</sup> darstellt.

Im Gegensatz dazu sind Ustekinumab <sup>150</sup>, Adalimumab <sup>73</sup>, Infliximab <sup>151</sup>, Guselkumab <sup>116</sup> und Risankizumab <sup>126</sup> zielgerichtete Therapien, die nicht nur für die Behandlung der Psoriasis, sondern zum Zeitpunkt der Aktualisierung dieser Leitlinie zur Version 8 (zum Teil in anderen Dosierungen) auch für die Behandlung des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa zugelassen sind.

Bemerkenswert ist, dass das Anti-TNF-Fusionsprotein Etanercept in klinischen Studien bei Morbus Crohn versagte <sup>152</sup>.

Der EPAR Assessment Report <sup>153</sup> der EMA fasst die Studienergebnisse für Guselkumab in der Akut- und Erhaltungstherapie bei Patient\*innen mit moderatem und schwerem Morbus Crohn mit einem vorherigen Therapieversagen von konventionellen oder Biologika-Therapien zusammen: Im Vergleich zu Placebo war die Wirksamkeit von Guselkumab in Bezug auf die symptomatische und endoskopische Verbesserung statistisch signifikant besser. <sup>153</sup> Auch für Fatigue und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Verbesserungen beobachtet. <sup>153</sup> In zwei Phase-III-Studien (GALAXI) ergaben sich eine ähnliche oder höhere therapeutische Wirksamkeit von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab. <sup>153</sup>

Ein weiterer EPAR Assessment Report <sup>154</sup> fasst die Studienergebnisse von Guselkumab bei Patient\*innen mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa zusammen, die bisher nicht oder nicht ausreichend auf konventionelle oder fortgeschrittene Therapie (ADT) angesprochen haben: Identifiziert wurden zwei Phase-III-Studien zur Induktions- bzw. Erhaltungstherapie sowie eine Phase-IIb-Studie zur Dosisfindung, die jeweils Guselkumab mit Placebo verglichen. <sup>154</sup> Statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Guselkumab errechneten sich für die Endpunkte klinisches Ansprechen und Remission, Symptomremission, endoskopische Heilung sowie histologische Heilung der Mucosa für die Induktions- und Erhaltungstherapie. <sup>154</sup> Zudem zeigten sich frühe und klinisch relevante Effekte z.B. auf die Stuhlfrequenz und rektale Blutungen. <sup>154</sup> Auch für Fatigue und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse errechnet. <sup>154</sup>

Das Sicherheitsprofil von Guselkumab bei Patient\*innen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn wurde von der EMA als konsistent zu dem bereits bekannten beschrieben. <sup>153,154</sup>

Bezüglich Risankizumab berichtet der EMA Assessment Report <sup>155</sup> zwei RCTs zur Induktions- und einen zur Erhaltungstherapie bei Patient\*innen mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn.

Die Population war bezüglich Vorbehandlung mit Biologika heterogen.<sup>155</sup> In allen drei Studien war der Anteil der Patient\*innen mit klinischer Remission oder endoskopischem Ansprechen in der mit Risankizumab behandelten Gruppe statistisch signifikant größer als in der Placebogruppe.<sup>155</sup>

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Patient\*innen mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa zu beurteilen, zieht der EMA Assessment Report<sup>156</sup> zwei RCTs heran – einen für die Induktions- und einen für die Erhaltungstherapie. Risankizumab war Placebo in beiden Studien bezüglich des Endpunkte ‚klinische Remission‘ statistisch signifikant überlegen.<sup>156</sup>

Das Sicherheitsprofil von Risankizumab bei Patient\*innen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn wurde von der EMA als im Einklang zu dem bereits bekannten beschrieben.<sup>155,156</sup>

Aufgrund ihres intestinalen Nebenwirkungsprofils mit einer sehr häufigen Induktion von Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall sollten Fumarate bei Patient\*innen mit entzündlichen Darmerkrankungen nicht eingesetzt werden. Schwere gastrointestinale Erkrankungen sind in der Fachinformation von Skilarence®<sup>157</sup> als Kontraindikation aufgeführt.

Die Hemmung von PDE4 mit Apremilast hat in einer Phase 2-Studie bei Patient\*innen mit Colitis ulcerosa im Vergleich zu Placebo positive Wirkungen gezeigt<sup>158</sup>.

Methotrexat hat eine begrenzte Wirksamkeit bei Morbus Crohn<sup>159,160</sup> und ist wahrscheinlich bei Colitis ulcerosa noch weniger wirksam<sup>161,162</sup>, aber es gibt eine breite Grundlage an Erfahrungen und kein Signal für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen.

Acitretin kann bei Patient\*innen mit Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen als „neutral“ betrachtet werden und wurde bei der Behandlung von Patient\*innen mit entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt, die während der Behandlung mit TNFi<sup>68</sup> psoriasiforme Läsionen (einschließlich Fälle von so genannter paradoxer Psoriasis) entwickelten.

Ciclosporin wird häufig zur Behandlung von Glukokortikosteroid-refraktärer Colitis ulcerosa eingesetzt und hat langfristige Ergebnisse gezeigt, die denen von Infliximab<sup>163</sup> ähnlich sind.

## 3.2. Krebs: Wie sollte eine Psoriasis bei Patient\*innen mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie<sup>15,22,164,165</sup>. Es wurde eine dokumentierte Suche in einer Literaturlatenbank durchgeföhrt, deren Einzelheiten im Evidenzbericht nachzulesen sind.

### Empfehlungen:

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

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

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

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

### Gesamtrisiko für Krebs bei Psoriasis:

Psoriasis ist mit einer erhöhten Mortalität aufgrund zahlreicher anderer vermehrt auftretender Krankheiten verbunden, einschließlich eines erhöhten Krebsrisikos. Es ist nicht klar, ob dies auf die Psoriasis selbst zurückzuführen ist oder auf Faktoren des Lebensstils (hauptsächlich Alkohol und Rauchen), Komorbidität bzw. durch die Therapie beeinflusst wird<sup>166</sup>.

Eine systematisches Review mit Metaanalyse von 112 Beobachtungsstudien von Patient\*innen mit Psoriasis und Psoriasisarthritis ergab ein leicht erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten, insbesondere für Plattenepithelkarzinome und Lymphome <sup>167</sup>.

**Assoziation von Therapie und neu auftretenden Krebsfällen bei Psoriasis und anderen immun-vermittelten Krankheiten:**

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

Ein systematischer Review von RCTs und Beobachtungsstudien, die das Krebsrisiko bei mit Biologika behandelten Patient\*innen mit Psoriasis untersuchten, beschrieb ein erhöhtes Risiko für nicht melanozytären Hautkrebs bei den mit TNFi behandelten Patient\*innen. In den eingeschlossenen Studien fehlte jedoch eine Kontrolle bzgl. relevanter Störfaktoren wie eine vorherige Photo(chemo)therapie. Daten zu anderen Krebsarten zeigen kein Risiko im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Medikamenten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Studien nicht ausreichend aussagekräftig sind, um das Risiko einzelner Krebsarten zu ermitteln <sup>168</sup>. [Die Autoren des Kapitels betrachten aus ihrer Sicht auch umfangreiche Schäden durch wiederholte und langanhaltende Sonnenbäder als einen signifikanten Störfaktor.](#)

Vaengebjerg et al. stellten bei Patient\*innen mit Psoriasis und Psoriasisarthritis kein erhöhtes Krebsrisiko durch Biologika im Vergleich zu anderen systemischen Therapien fest <sup>167</sup>. [In einer gepoolten Analyse von klinischen sowie Post-Marketing-Studien wurde das Risiko für maligne Erkrankungen bei Patient\\*innen, die für bis zu 5 Jahre mit Secukinumab behandelt wurden, als gering eingeschätzt \(EAIR 0,85 pro 100 Patient\\*innenjahre \[95% KI 0,74; 0,98\]\).](#) <sup>169</sup>

Es gibt auch einige Studien, die das mit einer systemischen Therapie verbundene Krebsrisiko für andere immun-vermittelte Erkrankungen beschreiben, vor allem für die rheumatoide Arthritis, andere rheumatische Erkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen. Die Ergebnisse für diese Erkrankungen lassen sich möglicherweise nicht angemessen auf Patient\*innen mit Psoriasis übertragen, da Patient\*innen mit Psoriasis weniger immunsuppressive Therapie (insbesondere weniger Glukokortikosteroide) erhalten und die damit verbundenen Erkrankungen unterschiedlich sind <sup>170</sup>.

Die meisten Studien implizieren Sicherheit und haben keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber TNFi und einem erhöhten Krebsrisiko bei rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis gefunden <sup>171</sup>. Luo et al. analysierten die Daten aus neun Kohorten und beschrieben ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patient\*innen mit Psoriasisarthritis, die mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt wurden, wohingegen sie dies bei mit Biologika behandelten Patient\*innen nicht beobachteten. Dieser Anstieg war jedoch auf NMSC zurückzuführen und die



eingeschlossenen Studien haben den wahrscheinlichen Bias z. B. durch den Einfluss einer früheren PUVA-Therapie nicht berücksichtigt<sup>172</sup>. Die Fachinformation von TNFi enthalten Informationen über das Risiko von Lymphomen/Leukämie. Es handelt sich jedoch um seltene Ereignisse und die Daten, die diese Assoziation stützen, sind widersprüchlich. Bislang wurde kein solcher Zusammenhang bei Patient\*innen mit Psoriasis nachgewiesen<sup>168</sup>.

**Risiko eines Malignom-Rezidivs bei Patient\*innen, die eine systemischen Therapie der Psoriasis erhalten haben:**

Nur wenige Studien liefern Informationen, die für die Beantwortung dieser Frage relevant sind. In Bezug auf Patientinnen mit Präkanzerosen (Daten nur für zervikale Dysplasie verfügbar) beschreibt eine Studie, die Routinedaten von Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) verwendet, dass der Beginn einer Therapie mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) mit einem erhöhten, aber statistisch nicht signifikanten Risiko für eine hochgradige zervikale Dysplasie oder Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zum Beginn einer nicht-biologischen (nb)DMARD<sup>173</sup> assoziiert war. Im Gegensatz dazu wurde in einer Übersichtsarbeit, in der 238 Frauen mit RA und einer Vorgeschichte von einem Zervixkarzinom in situ analysiert wurden, in der TNFi-behandelten Gruppe über einen Median von 5,2 Jahren Nachbeobachtung kein Genitalkrebs beobachtet, verglichen mit zwei Vorfällen von Genitalkrebs in der nbDMARD-behandelten Gruppe über einen Median von 3,9 Jahren<sup>174</sup>.

In einem systematischen Review von Studien zu Patient\*innen mit einer Krebsvorgeschichte, die eine TNFi Therapie erhielten, wurde das Risiko eines neuen Malignoms oder eines Krebsrezidivs im Vergleich zu Patient\*innen, die ein nbDMARD erhielten, untersucht. Der Review schloss neun Studien mit 11679 Patient\*innen ein. Darunter befanden sich keine Psoriasis-Studien. Die Endpunkte waren heterogen, wobei sich viele Studien auf die Beschreibung von NMSC konzentrierten. Insgesamt fand die Studie im Vergleich zu nbDMARD kein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patient\*innen, die mit TNFi behandelt wurden<sup>175</sup>.

In einer retrospektiven Studie, die auf Routinedaten von Patient\*innen mit einer rheumatoiden Arthritis oder einer entzündlichen Darmerkrankung sowie einem früheren NMSC basierte, wurde bei Patient\*innen, die mit Methotrexat behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko einer zweiten NMSC-Erkrankung beschrieben, das sich bei längerer Exposition weiter erhöhte. Die Anwendung von TNFi war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden, vor allem in der Untergruppe der Patient\*innen mit RA bei gleichzeitiger Methotrexat-Einnahme<sup>176</sup>.

Ein weiterer systematischer Review analysierte das Risiko von Rezidiven von Krebs bei Patient\*innen mit immun-vermittelten Krankheiten, die immunsuppressiven Therapien erhalten hatten. Es wurden 16 Beobachtungsstudien mit 11702 Teilnehmern nach einer Krebsdiagnose,

unter denen 1698 Fälle einer erstdiagnostizierten oder rezidivierenden Krebserkrankung auftraten, in den Review eingeschlossen. Nur eine sehr kleine Studie, die nicht zur abschließenden Analyse beitrug, betrachtete hierbei fokussiert Patient\*innen mit Psoriasis. Insgesamt waren die Rezidiv-Raten des Krebses bei den Teilnehmern, die eine TNFi-Therapie, eine immunmodulierende Therapie oder gar keine Immunsuppression erhielten, ähnlich. Höher waren sie jedoch bei Patient\*innen, die eine Kombination von immunsuppressiven Therapien erhielten <sup>177</sup>.

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

3.2-1 | NEU [2025]

#### Krebserkrankung oder Remission < 5 Jahre

Bei Patient\*innen mit Psoriasis und einer aktuellen oder innerhalb der letzten fünf Jahren erfolgten Krebsdiagnose, **wird empfohlen**, die Entscheidung zur Einleitung einer immunsuppressiven / immunmodulierenden Therapien mit einem/einer auf die Krebsart spezialisierten Arzt/Ärztin zu besprechen und mit den Patient\*innen eine gemeinsame, informierte Entscheidung zu treffen, die die Präferenz der Patient\*innen respektiert.

(Bei Tumorentitäten mit dem Risiko einer späten Metastasierung und ggf. noch fortbestehender Therapie (z.B. Prostata) gilt dies auch über 5 Jahre hinaus.)

↑↑

STARKER KONSENS  
Konsensbasiert

<p>3.2-2   NEU [2025]</p> <p><u>Remission &gt; 5 Jahre</u></p> <p>Für Patient*innen, die sich länger als 5 Jahre in Remission einer Krebserkrankung befinden, <b>wird empfohlen</b>, die für die Therapie der Psoriasis am besten geeignete Option unabhängig von der Krebserkrankung auszuwählen.</p> <p>(Für Ausnahmen siehe Empfehlung zur ‚Krebserkrankung oder Remission &lt; 5 Jahre‘)</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert</p>
<p>3.2-3   NEU [2025]</p> <p><u>Palliative Situation</u></p> <p>Für Patient*innen in einer Palliativsituation <b>wird</b> eine maximal lebensqualitätserhaltende Therapie in Abstimmung mit den behandelnden Onkolog*innen/ Palliativmediziner*innen <b>empfohlen</b>.</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert</p>

### 3.3. Depression: Wie soll eine Psoriasis bei Patient\*innen mit Depressionen und/oder Suizidgedanken behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie<sup>15,22,164</sup>. Es wurde eine dokumentierte Suche in einer Literaturdatenbank durchgeführt, deren Einzelheiten im Evidenzbericht zu finden sind.

#### Empfehlungen:

Psoriasis ist mit einem höheren Risiko für psychiatrische Komorbidität einschließlich Angstzuständen und Depressionen verbunden, während die Ergebnisse zu Suizidvorstellungen und Suizid eher unklar sind<sup>178-182</sup>. Im Allgemeinen verbessern Interventionen, die bei Psoriasis wirksam sind, entsprechend auch die Symptome der Depression. Klinische Studien mit Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, Ixekizumab, Guselkumab, [Risankizumab](#), [Sekukinumab](#) oder Fumaraten zur Behandlung der Psoriasis haben gezeigt, dass all diese entzündungshemmenden Medikamente nicht nur die Manifestationen der Psoriasis, sondern auch die Symptome der Depression<sup>181,183-190</sup> verbessern. In Head-to-Head Studien wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab<sup>185</sup> mit größeren Verbesserungen der Symptome von Depressionen in Verbindung gebracht [und Risankizumab mit größeren Verbesserungen im Vergleich zu Ustekinumab<sup>190</sup>](#). In einer prospektiven, longitudinalen Registerstudie wurde festgestellt, dass die biologische Therapie die stärkste Verbesserung der Depressionssymptome zeigte, gefolgt von konventioneller systemischer Therapie und Photo(chemo)therapie<sup>180,191</sup>. Zusammengefasst deuten diese Daten darauf hin, dass der Nutzen für die Stimmungslage der Patient\*innen umso größer ist, je wirksamer die Intervention bei Psoriasis ist. Es ist jedoch nicht klar, ob der insgesamt positive Effekt auf depressive Symptome direkt oder indirekt (durch eine Verbesserung der Psoriasis und damit der Stimmung) ist. [In Phase-III-Studien mit Deucravacitinib wurde im Vergleich zu Apremilast oder Placebo kein erhöhtes Risiko für Depression oder Suizidalität beobachtet<sup>106,107</sup>](#).

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

**Acitretin:** Es wurde berichtet, dass Acitretin in einigen Fallberichten mit Depressionen in Verbindung gebracht wird<sup>192,193</sup>. Neuere Literaturübersichten kommen jedoch zu dem Schluss, dass es mit Ausnahme sehr weniger Fälle von Depression und Suizidvorstellungen keine überzeugenden Daten gibt, die einen Zusammenhang zwischen Acitretin und Depression/Suizidalität belegen<sup>194,195</sup>. Eine vom Pharmakovigilanz-Risikobewertungsausschuss der EMA (PRAC) im Jahr 2018<sup>196</sup> durchgeführte formelle Überprüfung von Retinoiden (einschließlich Acitretin und Isotretinoin)

kam zu dem Schluss, dass es nicht möglich war, einen deutlichen Anstieg des Risikos neuropsychiatrischer Störungen bei Patient\*innen, die orale Retinoide einnahmen, im Vergleich zu denen, die keine oralen Retinoide einnahmen, festzustellen. Die EMA beschloss jedoch, eine Warnung über das mögliche Risiko in die Produktinformation für orale Retinoide aufzunehmen, da das PRAC feststellte, dass schwere Hautstörungen selbst das Risiko psychiatrischer Störungen erhöhen <sup>197</sup>. Auf der Grundlage der obigen Ausführungen war die Leitliniengruppe der Ansicht, dass es keine ausreichenden Belege für eine spezifische Empfehlung gegen die Anwendung von Acitretin bei Patient\*innen mit psychischen Störungen gibt, dass jedoch, wie bei allen systemischen Therapien, die Kliniker auf Stimmungsänderungen achten sollten, da Menschen mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko für Angstzustände und Depressionen haben.

*Brodalumab:* In zwei von drei Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab bei Patient\*innen mit Plaque-Psoriasis (AMAGINE 1-3) wurden Fälle von Suizid gemeldet (jeweils zwei Patient\*innen in den Studien 1 und 2) <sup>95,198</sup>. Ein Expertengutachten (2019), in dem diese beobachteten Suizidfälle diskutiert wurden, hob die folgenden Aspekte hervor <sup>199</sup>: Eine weitere Überprüfung der Suizide durch den Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment Review Board bestätigte nur drei der Fälle als Suizide. Alle hatten zugrunde liegende psychiatrische Störungen oder Stressoren, und alle drei Suizide ereigneten sich in einem Zentrum. Sowohl die Symptome der Depression als auch der Angst nahmen während der Behandlung mit Brodalumab <sup>198</sup> ab.

In der europäischen Fachinformation wurde das Auftreten von Suizidgedanken und -verhalten, einschließlich des vollendeten Suizids bei den mit Brodalumab behandelten Patient\*innen, erwähnt. Es wurde jedoch auch festgestellt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Brodalumab und einem erhöhten Risiko für Suizidvorstellungen und -verhalten nicht nachgewiesen werden konnte. In der Fachinformation wird empfohlen, dass Risiko und Nutzen der Behandlung mit Brodalumab bei Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von Depressionen und/oder Suizidvorstellungen sorgfältig abgewogen werden sollten. Patient\*innen, Betreuer\*innen und Familien sollten darauf hingewiesen werden, dass sie auf neu auftretende oder die Verschlechterung von Depressionen, Suizidvorstellungen, Angstzuständen oder anderen Stimmungsschwankungen achten müssen. Und sie sollten sich mit ihrem Arzt in Verbindung setzen, wenn solche Ereignisse eintreten. Wenn Patient\*innen unter neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder suizidale Vorstellungen oder Verhaltensweisen festgestellt werden, wurde empfohlen, die Behandlung mit Brodalumab abzubrechen. <sup>97</sup>

*Apremilast:* Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien mit Patient\*innen mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis (ESTEEM 1 und ESTEEM 2) und einer offenen Verlängerungsstudie über

bis zu vier Jahre, zeigten, dass bei 1,4% der mit Apremilast behandelten Patient\*innen und bei 0,5% der mit Placebo behandelten Patient\*innen eine Depression auftrat. Die Inzidenz von Depressionen nahm im Laufe der Zeit nicht zu. Es gab einen Suizidversuch und keine vollendeten Suizide während der Einnahme von Apremilast<sup>200</sup>. Ähnliche Raten (1,2%) wurden in einer offenen Verlängerungsstudie (für bis zu vier weitere Jahre) von drei Phase-III-Studien mit Patient\*innen mit Psoriasis-Arthritis (PsA) berichtet, die mit Apremilast behandelt wurden, und 0,8% bei Patient\*innen, die ein Placebo erhielten. Es gab zwei Suizidversuche und keine vollendeten Suizide mit Apremilast<sup>201</sup>. Über Erfahrungen nach der Markteinführung, darunter fünf Fälle von vollendeten Suiziden, wurde berichtet, und es wurde eine neue Sicherheitsinformation für Apremilast veröffentlicht, die von Celgene im Einvernehmen mit der EMA und der UK Medicines and Healthcare Products Regulatory 2016<sup>202</sup> zur Verfügung gestellt und zuletzt 2024<sup>203</sup> aktualisiert wurde. Darin wurde festgestellt, dass es Hinweise aus klinischen Studien und Erfahrungen aus der Zeit nach der Markteinführung gibt, die ein Risiko für Depression und Suizidgedanken identifizieren und als wichtig herausstellen (d.h. ausreichende Belege für eine Verbindung zur Anwendung von Apremilast). Die Fachinformation und die Packungsbeilage für Apremilast wurden aktualisiert, um eine Warnung vor Depressionen (häufige Nebenwirkung ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )) und suizidalem Verhalten und Suizidvorstellungen (gelegentliche Nebenwirkung ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ )) hinzugefügt<sup>76</sup>.

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

<p>3.3-1   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Es <b>wird empfohlen</b>, bei Patient*innen mit Psoriasis auf Zeichen und Symptome von Angst und Depression und während einer systemischen Behandlung auf Symptome von Depressionen bzw. Suizidgedanken oder Angstzustände zu achten; insbesondere bei Patient*innen mit einer entsprechenden Vorgeschichte.</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert</p>
<p>3.3-2   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Bei Patient*innen mit Depressionen und/oder Suizidgedanken in der Anamnese <b>kann</b> die Bevorzugung anderer Therapien gegenüber Apremilast oder Brodalumab <b>empfohlen werden</b>.</p>	<p>↑</p>	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup> Konsensbasiert</p>

<sup>1</sup> 3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

### 3.4. Diabetes: Wie soll eine Psoriasis bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie <sup>15,22,164</sup>. Es wurde ein systematischer Review durchgeführt. Einzelheiten hierzu sowie eine narrative Synthese der identifizierten Evidenz entnehmen Sie bitte dem Kapitel 2 des Evidenzberichts.

#### Empfehlungen:

Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis geht häufig mit Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Dyslipidämie, nichtalkoholischer Fettleberkrankheit und metabolischem Syndrom einher <sup>204</sup>. Insbesondere bestätigten mehrere Metaanalysen den Zusammenhang zwischen Psoriasis und Diabetes. In den neuen AAD-Leitlinien <sup>180,204-206</sup> Amstrong et al. <sup>204</sup> wird für Psoriasis eine Odds Ratio (OR) von 1,59 (95 % KI 1,38-1,83) für Diabetes berechnet. Die gepoolte OR betrug 1,53 (95 % KI, 1,16-2,04) für leichte Psoriasis und 1,97 (95 % KI, 1,48-2,62) für schwere Psoriasis. Eine landesweite bevölkerungsbezogene Kohortenstudie mit 14.158 Erwachsenen mit Psoriasis bestätigte, dass das Diabetes-Risiko bei Patient\*innen mit Psoriasis mit dem Schweregrad der Psoriasis korreliert <sup>207</sup>.

Darüber hinaus gibt es eine starke Assoziation zwischen Psoriasis und Fettleibigkeit, die selbst eine Insulinresistenz induziert <sup>208</sup>. Die Adipositas selbst ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes <sup>180</sup>. Systemische Behandlungen der Psoriasis könnten auch die Glukosehomöostase und/oder andere Stoffwechselparameter beeinträchtigen, insbesondere bei kontinuierlichem und längerem Gebrauch.

Eine Kurzzeitbehandlung mit Methotrexat scheint bei Patient\*innen mit Psoriasis oder Psoriasisarthritis keinen negativen Einfluss auf Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels zu haben <sup>209-211</sup>. [Allerdings sollte MTX bei Diabetes und Adipositas wegen des erhöhten Risikos einer Leberschädigung, eines Anstiegs der Leberenzyme und einer Leberfibrose mit Vorsicht verabreicht werden](#) <sup>212-214</sup>.

Ciclosporin kann die Insulinresistenz erhöhen, den Fettsäurestoffwechsel stören und die Entwicklung einer Dyslipidämie <sup>215</sup> und die Erhöhung der Serum-Harnsäure begünstigen <sup>216</sup>. In einer prospektiven Kohortenstudie im Psocare-Register wurde festgestellt, dass CsA mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos verbunden ist, in der 52. Woche an Diabetes zu erkranken; was nicht überrascht, da die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und CsA bei Transplantat-Empfängern mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus verbunden sind <sup>217</sup>. Es



wird angenommen, dass die diabetogene Wirkung von CsA mit der Hemmung der Insulinsekretion aus den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse zusammenhängt <sup>218</sup>, ein Effekt, der bei adipösen Patient\*innen mit Psoriasis möglicherweise noch bedeutsamer ist. Auswirkungen von Acitretin auf die Insulinresistenz sind nicht eindeutig nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fumarate und Apremilast die Insulinresistenz beeinflussen könnten. Darüber hinaus ist Diabetes keine Kontraindikation für die Verwendung von Apremilast oder Fumaraten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Deucravacitinib bei Patient\*innen mit Psoriasis und Diabetes wurde noch nicht untersucht. In der klinischen Studie POETYK PSO-1 <sup>106</sup> wurden jedoch in den ersten 52 Wochen keine Stoffwechselstörungen aufgrund von Deucravacitinib beobachtet, die zu einem Abbruch der Behandlung führten. Der Wirkmechanismus von Deucravacitinib, die Blockierung des Tyrosinkinase-2-Proteins und der zellulären Signale, die dadurch vermittelt werden, sollte die Insulinsensitivität voraussichtlich nicht beeinflussen.

Klinisch bedeutsame Dyslipidämien sind bei Patient\*innen, die TNFi erhalten haben, vereinzelt berichtet worden. In der klinischen Praxis zeigt sich dies nicht als ein häufiges Problem <sup>219</sup>. Eine Gewichtszunahme kann bei Patient\*innen auftreten, die mit TNFi behandelt wurden <sup>220,221</sup>. Im Gegensatz dazu führen Ustekinumab- und IL-17-Antagonisten bei Patient\*innen mit Psoriasis vulgaris in der Regel nicht zu einer Zunahme des Körpergewichts <sup>222,223</sup>. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Apremilast zu einer Gewichtsabnahme führen kann <sup>223</sup>. Studien, die sich mit den Auswirkungen der TNFi auf die Glukosehomöostase bei Patient\*innen mit Psoriasis und/o-der PsA befassten, waren sehr begrenzt und lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Das Homöostase Model Assessment (HOMA) und der Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) sind zwei weit verbreitete nicht-invasive Surrogat-Marker der Insulinresistenz, die in den folgenden Studien verwendet werden. Eine Studie an 62 Patient\*innen mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, von denen 18 Patient\*innen von PsA betroffen waren, zeigte keine signifikante Verbesserung der Glukosehomöostase während der ersten sechs Monate der Behandlung mit TNFi <sup>224</sup>. Eine prospektive Studie an einer Kohorte von 210 Patient\*innen mit PsA, die mit verschiedenen TNFi (Adalimumab n = 70, Etanercept n = 70) oder MTX (n = 70) behandelt wurden, ergab, dass diejenigen, die TNFi erhielten, im Vergleich zu den mit MTX behandelten Patient\*innen signifikante Verbesserungen des Glukosespiegels und anderer Merkmale des metabolischen Syndroms aufwiesen <sup>225</sup>. Auch die Auswirkungen von TNFi auf die Insulinsensitivität/-resistenz bei Patient\*innen mit Psoriasis führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. In einer kleinen randomisierten, doppelblinden Studie an zwölf Patient\*innen mit Psoriasis mit hohem Risiko einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln, konnte keine signifikante Wirkung einer zweiwöchigen Behandlung mit Etanercept auf die Insulinsekretion und -sensibilität

beobachtet werden <sup>226</sup>. In einer Studie an Patient\*innen mit Psoriasis wurden nach zwölfwöchiger Behandlung mit Adalimumab keine signifikanten Veränderungen der Insulinsensitivität oder des Nüchtern-Blutzuckerspiegels beobachtet <sup>227</sup>. Im Gegensatz dazu verbesserte Etanercept in zwei verschiedenen Studien bei neun bzw. 89 Patient\*innen mit Plaque-Psoriasis die Insulinsensitivität <sup>228,229</sup>. Andere TNFi scheinen die Insulinsensitivität bei diabetischen und nicht-diabetischen Patient\*innen mit Psoriasis ebenfalls zu verbessern <sup>230,231</sup>.

Eine gepoolte Analyse von Daten aus den randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien für Secukinumab zeigte keine Veränderung bei Nüchtern-Plasmaglukose, Lipidparametern und Leberenzymen. Bei Patient\*innen mit einer Nüchtern-Plasmaglukose >125 mg/dl zu Studienbeginn (diagnostisches Kriterium für Diabetes mellitus) zeigte die Behandlung mit Secukinumab während der ersten 12 Wochen <sup>232</sup> einen Trend zur Senkung der Nüchtern-Glukosekonzentration im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

Schließlich sind Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Kandidaten für Interventionen, die auf eine Senkung ihres kardiovaskulären Risikoprofils abzielen. Ein Screening auf kardiovaskuläre Risiken wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Dyslipidämie sollte für alle Patient\*innen mit Psoriasis empfohlen werden <sup>180</sup>. Nicht-pharmakologische Interventionen, wie z.B. Gewichtsabnahme, sollten adipösen Patient\*innen empfohlen werden. Es wurde in der Tat berichtet, dass eine kalorienarme Ernährung, die eine moderate Gewichtsabnahme (d. h. 5 bis 10 % des Körpergewichts) bewirkt, die Ansprechbarkeit adipöser Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis auf systemische Behandlungen erhöht <sup>233-236</sup>. Darüber hinaus könnte eine Körpergewichtsabnahme bei adipösen Patient\*innen mit Psoriasis auch die Insulinsensitivität erhöhen.

Etanercept hat keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle bei Patient\*innen mit Diabetes, was in der PRISTINE-Studie <sup>237</sup> gezeigt wurde.

Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass eine diabetische Nephropathie, die bei Patient\*innen mit Psoriasis auftritt, die Clearance aller systemischen Behandlungen der Psoriasis einschließlich MTX und CsA verringern könnte <sup>238,239</sup>. CsA sollte bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus mit Vorsicht betrachtet werden, da eine signifikant erhöhte Serumkreatinin-Konzentration beobachtet werden konnte <sup>240</sup>.

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

Die Daten aus dem CorEvitas Psoriasis-Register deuten darauf hin, dass Patient\*innen mit Diabetes, die neu mit TNF-Inhibitoren (TNFi) <sup>241</sup>, IL17-Inhibitoren (IL-17i) <sup>242</sup>, IL-12/23-Inhibitoren

(IL-12/23i) <sup>241</sup> oder IL-23-Inhibitoren (IL-23i) <sup>241</sup> behandelt werden, ein schwächeres Ansprechen <sup>242</sup> aufweisen oder ein kürzeres Drug Survival (Zeitraum zwischen Beginn und Abbruch einer medikamentösen Therapie) <sup>241</sup> haben als nicht-diabetische Patient\*innen. Van Muijen et al. fanden niedrigere Drug-Survival-Raten aufgrund von Ineffektivität bei Patient\*innen mit Psoriasis und Diabetes, die mit Guselkumab behandelt wurden <sup>243</sup>. Im Gegensatz dazu stellten Mendes-Bastos et al. heraus, dass Patient\*innen mit Diabetes ein längeres Drug Survival aufwiesen als diejenigen ohne Diabetes, wenn sie mit Secukinumab behandelt wurden <sup>244</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Diabetes Mellitus aus Sicherheitsbedenken keine Kontraindikation für die Verwendung von Biologika oder “small molecules“ bei Patient\*innen mit Psoriasis darstellt, aber die Wirksamkeit dieser Behandlungen beeinträchtigt sein könnte.

3.4-1   NEU [2025]  Wenn alternative Behandlungen möglich sind, <b>kann</b> bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 (bei denen zusätzlich ein metabolisches Syndrom und/oder Zeichen für eine Leberschädigung vorliegen) <b>empfohlen werden</b> , Alternativen zu MTX zu verschreiben.	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.4-2   NEU [2025]  Wenn alternative Behandlungen möglich sind, kann bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 (bei denen zusätzlich ein metabolisches Syndrom und/oder Zeichen für eine Leberschädigung vorliegen) <b>empfohlen werden</b> , Alternativen zu Ciclosporin zu verschreiben.	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.4-3   GEPRÜFT [2025]  Eine Therapie mit Acitretin oder Ciclosporin als Erstlinienbehandlung bei Patient*innen mit Dyslipidämie <b>kann nicht empfohlen werden</b> .	↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<sup>1</sup> 3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Obwohl für das Kapitel ‚Diabetes‘ eine systematische Recherche und Aufbereitung der Literatur erfolgte, konnten aufgrund des Vertrauens in die Effektschätzer sowie der inhaltlichen Relevanz der Aussagen noch keine evidenzbasierten Empfehlungen formuliert werden.

### 3.5. Herzkrankheit: Wie soll eine Psoriasis bei Patient\*innen mit KHK und/oder Herzinsuffizienz (HFrEF) behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie<sup>15,22,164</sup>. Es wurde eine dokumentierte Suche in einer Literaturdatenbank durchgeführt, deren Einzelheiten im Evidenzbericht nachzulesen sind.

#### Empfehlungen

##### a) Ischämische Herzkrankheit (KHK)/Atherosklerose

Zusammenfassung [Quellen siehe Evidenzdarstellung KHK/ Atherosklerose]

- Patient\*innen mit Psoriasis haben ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu Personen ohne Psoriasis. Das kardiovaskuläre Risiko scheint mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren. Der Zusammenhang zwischen Psoriasis und kardiovaskulären Erkrankungen wird wahrscheinlich durch eine erhöhte Prävalenz klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patient\*innen mit Psoriasis, wie z.B. die Komponenten des metabolischen Syndroms, bedingt sein. Es gibt auch Hinweise auf ein unabhängiges Risiko, das durch die systemisch entzündliche Natur der Krankheit bedingt ist.
- Bei allen Patient\*innen sollte eine sorgfältige Anamnese durchgeführt werden, um festzustellen, ob kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bekannt sind. Entsprechende Untersuchungen und Behandlungen sollten in Übereinstimmung mit der [Nationalen VersorgungsLeitlinie ‚Chronische KHK‘](#)<sup>245</sup> (AWMF-Registernummer nvl – 004) eingeleitet werden.
- Bei Patient\*innen ohne Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren beurteilt werden, und es sollten Ratschläge für die Lebensführung erteilt werden, einschließlich der Vermeidung des Rauchens, der Einhaltung einer gesunden Ernährung, der Steigerung der körperlichen Aktivität und der optimalen Einstellung des Blutdrucks in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology<sup>246,247</sup>.
- Mit Ausnahme von Methotrexat gibt es keine Studien, die die Wirkung einer antipsoriatischen Therapie als Behandlung der koronaren Herzkrankheit formal bewerten. Im Allgemeinen scheint die Verringerung der psoriatischen Entzündung bei Patient\*innen mit Psoriasis und kardiovaskulärer Komorbidität (indirekte Wirkung) vorteilhaft zu sein, aber

auch direkte Auswirkungen von Psoriasis-Behandlungen auf die atherosklerotische Entzündung können eine Rolle spielen <sup>248</sup>.

- Mehrere Studien mit verschiedenen Therapien haben Hinweise auf Parameter des kardiovaskulären Risikos erbracht und/oder kardiovaskuläre Ereignisse während der Behandlung von Patient\*innen mit Psoriasis bewertet.
- Aus diesen Studien geht hervor, dass Methotrexat, die TNFi, (insbesondere Studien zu Adalimumab vorhanden) Ustekinumab und die IL-17 Antagonisten (insbesondere Studien zu Secukinumab vorhanden) die Parameter des kardiovaskulären Risikos bei Patient\*innen mit Psoriasis verbessern.
- Während IL-17 in einigen experimentellen Modellen mit stabilisierenden Effekten auf instabile atherosklerotische Plaques assoziiert wurde <sup>249</sup>, wurde die Behandlung mit IL-17-Hemmern nicht mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse in Verbindung gebracht. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Hemmung von IL-17 (insbesondere Studien zu Secukinumab vorhanden) Surrogatmarker der endothelialen Dysfunktion und computertomografisch erfasste Zeichen einer Koronarsklerose verbessern kann <sup>250,251</sup>.
- In einer Propensity-score-gematchten, retrospektiven Kohortenstudie an Patient\*innen mit Psoriasis war die Behandlung mit IL-23-Inhibitoren im Vergleich zu Biologika-naiven Patient\*innen mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Dyslipidämie, Hypertonie und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) assoziiert. <sup>252</sup>
- Die Behandlung mit Apremilast ist bei einigen Patient\*innen mit einer Gewichtsabnahme verbunden. Experimentelle Studien weisen auf potenziell vorteilhafte Wirkungen von Apremilast in Modellen der Atherosklerose hin. Weder Daten aus klinischen Studien noch Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Apremilast bei Patient\*innen mit Psoriasis und KHK oder kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.
- Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fumarate bei Patient\*innen mit KHK mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind.
- Ciclosporin kann die arterielle Hypertonie, eine Erkrankung, die häufig bei Patient\*innen mit KHK auftritt, induzieren oder verschlechtern und eine Dyslipidämie verschlimmern. Der Metabolismus von Ciclosporin kann mit Medikamenten wie Betablockern oder Kalziumantagonisten, die bei Patient\*innen mit KHK eingesetzt werden, interferieren.
- Acitretin hat ein sehr begrenztes entzündungshemmendes Potenzial und kann eine Hyperlipidämie auslösen oder verschlechtern.

- In einer durchgeführten Suche in MEDLINE via Ovid im Januar 2023 konnten keine systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib bei Patient\*innen mit Psoriasis und Herzkrankheiten identifiziert werden.

3.5-1   MODIFIZIERT [2025]  Es <b>kann nicht empfohlen werden</b> , Ciclosporin oder Acitretin als bevorzugte Behandlungen bei Patient*innen mit Psoriasis und <b>KHK</b> anzuwenden.	↓	KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.5-2   MODIFIZIERT [2025]  Es <b>kann empfohlen werden</b> MTX, TNFi, Ustekinumab, IL-17-Antagonisten <b>oder IL23p19-Inhibitoren</b> bei gleichzeitig bestehender <b>KHK</b> als Therapie der Psoriasis anzuwenden <sup>§</sup> .	↑	STARKER KONSENS <sup>2</sup> Konsensbasiert

<sup>§</sup> bei konkomitierender Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem jeweiligen Abschnitt

<sup>1</sup> 3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten, <sup>2</sup> 6 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

### Evidenzdarstellung KHK/Atherosklerose

Die mittelschwere bis schwere Psoriasis ist mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und metabolischem Syndrom <sup>253</sup> assoziiert. Der Schweregrad der Psoriasis ist mit einer höheren Prävalenz dieser Risikofaktoren in Verbindung gebracht worden. Es gibt jedoch widersprüchliche Belege dafür, ob die Psoriasis mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist oder ob die Psoriasis selbst einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt <sup>254</sup>. In der Tat fand eine große Kohortenstudie in Rotterdam keinen Unterschied im Risiko von Krankenhausaufenthalten wegen KHK bei Patient\*innen mit Psoriasis im Vergleich zu vergleichbaren Kontrollprobanden <sup>255</sup>. Stern und Huibregtse <sup>256</sup> fanden heraus, dass bei Patient\*innen mit einer sehr schweren Psoriasis die Gesamtmortalität erhöht ist, dass aber die Schwere der Psoriasis kein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Herzerkrankungen ist. Die oben genannten Studien stehen im Gegensatz zu einer umfangreichen und wachsenden Literatur, die darauf hinweist, dass Patient\*innen mit schwerer Psoriasis ein klinisch relevantes erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung haben. Samarasekera et al. <sup>257</sup> werteten 14 Kohortenstudien kritisch aus und führten eine Metaanalyse des Ausmaßes des kardiovaskulären Risikos für die primären Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt (MI) durch. Ein erhöhtes Risiko wurde nur bei Personen mit schwerer Psoriasis (definiert als Patient\*innen, die eine systemische Therapie oder eine Krankenhauseinweisung benötigen) festgestellt: Das Risikoverhältnis im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung betrug 1,37 (95 % KI, 1,17-1,60) für kardiovaskuläre Mortalität, 3,04 (95 % KI 0,65-14,35) für MI und 1,59 (95% KI, 1,34-1,89) für Schlaganfall. Die

relativen Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen waren in der jüngeren, schwererkrankten Psoriasis-Population am höchsten (z. B. 3,10 (95% KI, 1,98-4,86) für MI mit 30 Jahren), während die absoluten Risiken bei älteren Personen mit einer schweren Psoriasis am höchsten waren (z.B. 23,2 übermäßige MI pro 10.000 Personen-Jahre im Alter von 60 Jahren) <sup>257</sup>. Geata et al. zeigten ein etwa 25% erhöhtes relatives Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patient\*innen mit Psoriasis, unabhängig von Rauchen, Adipositas und Hyperlipidämie <sup>258</sup>. Das gepoolte relative Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bei Psoriasis im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung betrug 1,15 (95% KI 1,09-1,21) bei allen Patient\*innen mit Psoriasis, 1,05 (95% KI 0,92-1,20) bei Patient\*innen mit leichter Psoriasis und 1,38 (95% KI 1,09-1,74) bei einer schweren Erkrankung <sup>166</sup>. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse weist darauf hin, dass eine subklinische koronare Herzkrankheit, die mit einer Herz-Computertomographie-Angiographie diagnostiziert wird, bei Patient\*innen mit Psoriasis häufiger vorkommt und mit einer erhöhten Krankheitslast und einer höheren Anzahl von Hochrisiko-Koronar-Plaques einhergeht <sup>259</sup>.

Es wurde vorgeschlagen, dass es sowohl bei Psoriasis als auch bei ischämischen Herzerkrankungen überlappende Immunpfade geben könnte, die dieser Assoziation zugrunde liegen <sup>260,261</sup>. Es ist auch von großem Interesse, ob systemische antipsoriatische Behandlungen das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen, indem sie die Gesamtentzündungslast reduzieren. Mehrere Studien konnten bei Patient\*innen, die sowohl PUVA- als auch Schmalband-UVB-Therapie <sup>262,263</sup> erhielten, keine signifikanten Veränderungen der Stoffwechselfparameter zeigen. Im Gegensatz dazu erhöhen systemische Retinoide (d. h. Acitretin) häufig die Serumtriglyceride und das Cholesterin, indem sie Lipoproteine hoher Dichte zu Lipoproteinen niedriger Dichte verschieben <sup>263,264</sup>. In ähnlicher Weise kann Ciclosporin die Serumlipide, den Plasmaglukose-Gehalt und den Blutdruck dosisabhängig erhöhen <sup>216,265</sup>. Die Therapie mit MTX ist mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patient\*innen mit RA sowie bei Patient\*innen mit Psoriasis und Psoriasisarthritis verbunden <sup>266-269</sup>. In einer longitudinalen Kohortenstudie mit 6902 Patient\*innen mit Psoriasis stellten Ahlehooff et al. fest, dass die Behandlung mit Methotrexat im Vergleich zu Patient\*innen, die mit anderen antipsoriatischen Therapien wie Ciclosporin und Retinoiden behandelt wurden, mit einem verringerten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war <sup>270</sup>. Die Methotrexat-Therapie verringert die Intima-Media-Dicke der Karotis (ein Marker der Arteriosklerose) bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis <sup>271</sup>. Präklinische und Pilotstudien deuten auf mögliche kardioprotektive Wirkungen von Apremilast und Fumaraten hin, aber es gibt keine klinischen Beweise dafür, dass diese das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen <sup>187,272</sup>.

Die Wirkung biologischer Therapien auf das Risiko einer ischämischen Herzerkrankung ist unklar. Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit TNFi und Ustekinumab die Aortengefäßentzündung reduziert und die systemischen Entzündungsbiomarker <sup>273-277</sup> verringert. [Randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass Ustekinumab die aortale Gefäßentzündung verringert, während TNFi und Phototherapie den CRP- und IL-6-Spiegel reduzieren](#) <sup>278</sup>. Darüber hinaus verbessert die Therapie mit TNFi die Biomarker der Atherosklerose, indem sie die Intima-Media-Dicke und die arterielle Steifheit bei Patient\*innen mit rheumatoider Arthritis, Spondylarthropathien, Psoriasisarthritis und Psoriasis verringert <sup>279-281</sup>. Secukinumab kann einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko bei Patient\*innen mit Psoriasis haben, indem es die Endothelfunktion, gemessen durch flow-vermittelte Dilatation, verbessert <sup>250</sup>. In einer Arbeit bei der computertomografisch Elemente einer Koronarsklerose bei Patient\*innen mit Psoriasis erfasst wurden, zeigte sich ein Trend für einen stärkeren Rückgang dieser Zeichen unter Behandlung mit TNFi und IL-17-Antagonisten als unter Behandlung mit Ustekinumab <sup>251</sup>.

Es gibt widersprüchliche Evidenz zu den Auswirkungen der biologischen Therapie auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit Psoriasis. Eine große Kohortenstudie mit 25.554 Patient\*innen mit Psoriasis, die acht Jahre lang unter Verwendung von administrativen und pharmazeutischen Daten eines großen US-Versicherers (d.h. der United Health Group) durchgeführt wurde, zeigte kein verringertes MI-Risiko bei denjenigen, die eine systemische Therapie erhielten, verglichen mit denjenigen, die einer Photo(chemo)therapie ausgesetzt waren <sup>282</sup>. Ein Vergleich von Patient\*innen mit erstmals im Krankenhaus diagnostizierter Psoriasis zwischen 1995 und 2002 (frühe Ära-Kohorte) und solchen, die zwischen 2006 und 2013 diagnostiziert wurden (späte Ära-Kohorte), zeigte trotz erhöhter Präventionsmaßnahmen für kardiovaskuläre Erkrankungen und der Verfügbarkeit biologischer Therapie keine Veränderung des MI-Risikos <sup>283</sup>. Eine Metaanalyse von 22 randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien zu IL-12/23-Antikörpern und TNFi mit 10.183 erwachsenen Patient\*innen bewertete den möglichen Zusammenhang zwischen biologischen Therapien und den wichtigsten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE). Im Vergleich zu Placebo gab es keinen signifikanten Unterschied in der Rate der MACE, die bei Patient\*innen beobachtet wurde, die Anti-IL-12/IL-23-Antikörper oder TNFi erhielten. Die Autoren räumten jedoch ein, dass die Studie möglicherweise nicht ausreichend groß war, um einen signifikanten Unterschied zu finden <sup>284</sup>. Weitere Studien haben jedoch andere Ergebnisse gezeigt. Insbesondere untersuchten Wu et al. <sup>285</sup>, ob Patient\*innen mit Psoriasis, die mit TNFi behandelt wurden, im Vergleich zu Patient\*innen, die mit anderen systemischen Therapien, Photo(chemo)therapie oder topisch behandelt wurden, ein verringertes MI-Risiko aufwiesen. Dabei handelte es sich um eine retrospektive Kohorten-



studie mit 8.845 Patient\*innen, von denen 1.673 mindestens zwei Monate lang einen TNFi erhielten, 2.097 eine konventionelle systemische Behandlung oder Phototherapie erhielten und 5.075 nur topisch behandelt wurden. Nach Bereinigung um MI-Risikofaktoren wies die TNFi-Kohorte im Vergleich zur topischen Kohorte ein signifikant niedrigeres MI-Risiko auf (bereinigte Hazard Ratio, 0,50; 95% KI 0,32-0,79). Der Unterschied in der Inzidenz von MI zwischen TNFi und konventionellen systemischen Behandlungen oder Photo(chemo)therapie war nicht signifikant<sup>285</sup>. In einer dänischen landesweiten Studie mit 2400 in ein Register eingetragenen Patient\*innen mit einer schweren Psoriasis war die Behandlung mit biologischen Wirkstoffen (n=693) oder MTX (n=799) mit niedrigeren Ereignisraten bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert, als die Behandlung mit anderen antipsoriatischen Therapien<sup>286</sup>. Dies stimmt mit Wu et al. überein, die herausfanden, dass Patient\*innen mit Psoriasis, die TNFi erhielten, im Vergleich zu denen, die Methotrexat erhielten, ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hatten, und dass eine kumulative TNFi -Exposition mit einer Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse um 11% verbunden war<sup>287</sup>. Besorgnis wurde über erste Analysen geäußert, die IL-12/23-Inhibitoren mit MACE in Verbindung brachten. Zusätzliche Metaanalysen klinischer Studien und Daten aus Registern bei Psoriasis und Psoriasisarthritis deuten jedoch darauf hin, dass zugelassene biologische Therapien, darunter TNFi (Adalimumab, Etanercept und Infliximab), IL-17A-Hemmer (Secukinumab und Ixekizumab) oder Ustekinumab, nicht mit MACEs<sup>288-291</sup> assoziiert sind. In einer großen prospektiven Kohortenstudie unter Verwendung des British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) gab es zwischen Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab und Methotrexat keine signifikanten Unterschiede im Risiko für größere kardiovaskuläre Ereignisse<sup>292</sup>. In ähnlicher Weise wurde bei 60028 Patient\*innen mit Psoriasis oder Psoriasisarthritis aus mehreren US-Datenbanken kein signifikanter Unterschied im MACE-Risiko nach Beginn der Therapie mit TNFi oder Ustekinumab gefunden<sup>293</sup>.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Kohortenstudien oder randomisierten kontrollierten Studien<sup>294</sup> ergab, dass der Einsatz von bDMARDs mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient\*innen mit systemischen entzündlichen Erkrankungen in Verbindung stehen könnte. In einer Sensitivitätsanalyse für Patient\*innen mit Psoriasis wurden im Vergleich zu Nicht-bDMARD-Anwendern (Kontrollgruppe) keine signifikanten Risikoreduktionen für Myokardinfarkt (bDMARD vs. Kontrolle: 6324 vs. 2675, OR = 0,90, 95% KI 0,45 bis 1,80,  $I^2 = 0\%$ ), Herzinsuffizienz (bDMARD vs. Kontrolle: 869 vs. 511, OR = 0,78, 95% KI 0,14 bis 4,33,  $I^2 = 0\%$ ), kardiovaskulären (CV) Tod (bDMARD vs. Kontrolle: 2177 vs. 1052, OR = 0,71, 95% KI 0,18 bis 2,85,  $I^2 = 0\%$ ) und Gesamtmortalität (bDMARD vs. Kontrolle: 36677 vs. 1719, OR = 0,80, 95% KI 0,26 bis 2,45,  $I^2 = 0\%$ ) bei bDMARD-Anwendern festgestellt. Bei Zusammenführung der Daten aller systemischen entzündlichen Erkrankungen schienen CV-Ereignisse bei

TNFi- und bei bDMARD-Anwendern mit einer Nachbeobachtung von über einem Jahr seltener aufzutreten als in der Kontrollgruppen.<sup>294</sup>

In einer Handsuche wurden verschiedene Studien zur Psoriasis-Arthritis identifiziert, die unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Eine große britische Kohortenstudie<sup>295</sup>, die eine medizinische Datenbank nutzte, stellte eine höhere Inzidenz von MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) bei Patient\*innen mit Psoriasis-Arthritis ohne DMARD-Verschreibung fest (HR 1,24; 95% KI 1,03 bis 1,49). Bei Patient\*innen mit Psoriasis-Arthritis mit DMARD-Verschreibung wurde hingegen keine signifikant höhere Inzidenz festgestellt (HR 1,17; 95% KI 0,95 bis 1,46). Als Vergleich wurden Patient\*innen ohne die Diagnose von Psoriasis, PsA oder rheumatoider Arthritis und ohne DMARD-Verschreibung herangezogen<sup>295</sup>. Eder et al.<sup>296</sup> untersuchte die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in einer großen Klinik für Psoriasis-Arthritis und fand keinen Unterschied in MACE zwischen TNFi, MTX und unbehandelten Patient\*innen mit PsA, sowie keine erhöhte Inzidenz bei Patient\*innen, die mit Glukokortikoiden oder NSAR behandelt wurden. Eine weitere Kohortenstudie aus einem britischen Register ergab eine signifikant höhere Inzidenzrate von MACE bei Patient\*innen, die Glukokortikoide erhielten (IRR 4,95; 95% KI 2,04 bis 12,01), im Vergleich zu Patient\*innen, die DMARDs erhielten (einschließlich MTX und bDMARDs: IRR 1,31, 95% KI 0,99 bis 1,73) und Patient\*innen mit Psoriasis-Arthritis ohne Medikamentenverschreibung (Referenzgruppe)<sup>297</sup>.

## **b) Herzinsuffizienz**

**Zusammenfassung** [Quellen siehe Evidenzdarstellung Herzinsuffizienz]

- Die Herzinsuffizienz (HI) ist ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome (z. B. Atemnot, Knöchelschwellung und Müdigkeit) gekennzeichnet ist, die von Anzeichen (z. B. erhöhter jugulärer Venendruck, Rasselgeräuschen in der Lunge und periphere Ödeme) begleitet sein können, die durch eine strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalie verursacht werden und zu einer verminderten Herzleistung und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung führen<sup>246</sup>.
- Häufige Ursachen sind koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte), arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien. Die Erkrankung kann daher mit einer ischämischen Herzerkrankung koexistieren.
- Patient\*innen mit Verdacht auf, oder bestätigter Herzinsuffizienz sollten zur Untersuchung und Behandlung in Übereinstimmung mit der [Nationalen VersorgungsLeitlinie Herzinsuffizienz](#)<sup>298</sup> (AWMF-Registernummer nvl – 006) an Kardiolog\*innen überwiesen werden.

- Die funktionelle Klassifikation der NYHA wird allgemein zur Beschreibung des Schweregrades der Symptome und der Belastungsunverträglichkeit bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz verwendet. (<https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/Data-Elem0439.html>)
  - Klasse I - Keine Symptome und keine Einschränkung bei normaler körperlicher Aktivität, z.B. Kurzatmigkeit beim Gehen, Treppensteigen usw.
  - Klasse II - Leichte Symptome (leichte Kurzatmigkeit und/oder Angina pectoris) und leichte Einschränkung bei normaler Aktivität.
  - Klasse III - Deutliche Einschränkung der Aktivität aufgrund von Symptomen, auch bei weniger als normaler Aktivität, z.B. Gehen auf kurzen Strecken (20-100 m). Frei von dieser Symptomatik nur in Ruhe.
  - Klasse IV - Starke Einschränkungen. Symptome auch in Ruhe. Meist bettlägerige Patient\*innen.
- Es gibt Hinweise darauf, dass TNFi, insbesondere Adalimumab, Infliximab und Certolizumab pegol, die fortgeschrittene Herzinsuffizienz verschlechtern, und beide Medikamente sind bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz NYHAIII/IV kontraindiziert und müssen darüber hinaus bei Patient\*innen mit milderer Formen der Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (NYHA I/II). Etanercept muss bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) mit Vorsicht angewendet werden.
- Die Anwendung anderer zielgerichteter Therapien bei Patient\*innen mit Psoriasis und Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) scheint in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache (cave: Infektion) ohne Einfluss auf die Herzinsuffizienz zu sein.
- Ciclosporin <sup>299</sup> kann den Blutdruck erhöhen und die Nierenfunktion bei Patient\*innen mit Psoriasis und Herzinsuffizienz verringern und mit vielen Medikamenten, die zur Behandlung dieser Erkrankung eingesetzt werden, interferieren.
- Fumarate können die Nierenfunktion bei Patient\*innen mit Psoriasis und Herzinsuffizienz verringern.

3.5-3   MODIFIZIERT [2025] Eine Therapie der Psoriasis mit Ciclosporin <b>kann</b> bei Patient*innen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit <b>reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)</b> <b>nicht empfohlen werden.</b>	↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.5-4   MODIFIZIERT [2025] Es <b>kann empfohlen werden</b> , eine Therapie der Psoriasis mit Methotrexat, Acitretin und Apremilast bei Patient*innen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ( <b>HFrEF</b> ) zu erwägen <sup>§</sup> .	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.5-5   MODIFIZIERT [2025] Es <b>kann empfohlen werden</b> , eine Therapie der Psoriasis mit Ustekinumab, Inhibitoren von IL-17 und IL-23 bei Patient*innen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ( <b>HFrEF</b> ) zu erwägen <sup>§</sup> .	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.5-6   MODIFIZIERT [2025] Eine Therapie der Psoriasis mit TNFi <b>wird</b> bei Patient*innen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ( <b>HFrEF</b> ) <b>nicht empfohlen.</b>	↓↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.5-7   MODIFIZIERT [2025] Es <b>wird empfohlen</b> , die Wahl einer systemischen Therapie bei Patient*innen mit Psoriasis und fortgeschrittener Herzinsuffizienz ( <b>HFrEF</b> ) mit Kardiolog*innen zu besprechen.	↑↑	STARKER KONSENS Konsensbasiert

<sup>§</sup> im Falle einer konkomitierenden KHK beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem entsprechenden Abschnitt

<sup>1</sup> 3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

### Evidenzdarstellung Herzinsuffizienz

Die Diskussion um die Rolle von TNFi bei Herzinsuffizienz (HI) geht auf die Beobachtungen zurück, dass TNF- $\alpha$  negative inotrope Effekte ausübt und in der Lage ist, Fibrose, Hypertrophie und Kardiomyopathie in Tiermodellen zu fördern<sup>300</sup>. Darüber hinaus werden die kardialspezifischen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei Tieren und Menschen durch Druck- und Volumenbelastung reguliert<sup>301</sup>. Daher wurde eine kleine Serie klinischer Studien mit TNFi durchgeführt, um ihre möglichen positiven Auswirkungen bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz zu untersuchen. Sowohl RENAISSANCE als auch RECOVER<sup>302,303</sup> waren große, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien mit Etanercept bei HI. Beide Studien konnten keine Verbesserung der Mortalität oder einen Rückgang der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz nachweisen. Das wichtigste Ergebnis der RENAISSANCE-Studie war ein Trend zu einer höheren Mortalität bei den mit Etanercept behandelten Probanden, eine Sorge, die durch die offensichtliche Dosis-Wirkungs-Beziehung noch verstärkt wurde. Die kombinierte Analyse dieser Studien zeigte einen Trend zu erhöhter Mortalität und/oder HI-Krankenhausaufenthalten in der

kombinierten zweimal wöchentlich/dreimal wöchentlich mit Etanercept behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo <sup>302,303</sup>. Infliximab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase II-Pilotstudie ausgewertet <sup>304</sup>. Diese Pilotstudie zeigte keinen vorteilhaften Effekt von Infliximab gegenüber Placebo hinsichtlich der Wirksamkeit. Eine höhere Dosis Infliximab (10 mg/kg) war mit einem Anstieg sowohl der Gesamtmortalität als auch der Anzahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund von HI in den Wochen 28 und 54 verbunden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien sowohl mit Etanercept als auch mit Infliximab auf einen negativen Effekt höherer Dosen von TNFi bei Patient\*innen mit HI der NYHA-Klasse III oder IV hindeuten. Insbesondere gab es einen Trend zu höherer Mortalität und einer größeren Zahl von Krankenhauseinweisungen wegen HI. Ein systematischer Cochrane-Review, der 163 randomisierte Kontrollstudien mit 50.010 Teilnehmern und 46 Erweiterungsstudien mit 11.954 Teilnehmern umfasste, ergab jedoch, dass sich die Rate der Neudiagnosen von HI zwischen den mit Biologika behandelten Patient\*innen und den Patient\*innen mit Kontrollbehandlungen statistisch nicht signifikant unterschied <sup>305</sup>. Die aus 74 Artikeln extrahierten Daten zu kardiovaskulären Ereignissen, die aus 77 randomisierten kontrollierten Studien mit TNFi, Anti-IL 12/23, Anti-IL 23 und Anti-IL 17 zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis entstammen, zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von Herzinsuffizienz bei Patient\*innen, die biologische Wirkstoffe erhielten, im Vergleich zu Placebo <sup>291</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nur eine mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz ein Grund zur Besorgnis für die Einleitung einer Therapie mit TNFi bei Patient\*innen mit Psoriasis ist.

### 3.6. Nierenerkrankung: Wie soll eine Psoriasis bei Patient\*innen mit Nierenversagen / Nierenschädigung behandelt werden?

Es erfolgte ein narrativer Review der vorhandenen Literatur.

#### Empfehlungen:

Eine Reihe von Risikofaktoren, die für eine chronische Nierenerkrankung (CNE) prädisponieren, sind besonders häufig bei Patient\*innen mit hoher Komorbidität zu finden, darunter Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die wiederum mit Medikamenten behandelt werden, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Eine in der britischen Bevölkerung durchgeführte Studie legt nahe, dass das Risiko für CNE [GFR-Stadium 3-5](#) bei Patient\*innen mit Psoriasis [leicht](#) erhöht war, unabhängig von diesen Risikofaktoren <sup>306,307</sup>. Daher ist die Herausforderung der optimalen Auswahl einer systemischen Therapie für Patient\*innen mit Nierenfunktionseinschränkung wahrscheinlich ein relativ häufiges klinisches Szenario. Dies wird durch Daten aus dem spanischen Langzeit-Pharmakovigilanzregister unterstützt, wonach bei 13 % der Gesamtkohorte die Nierenfunktion als "chronische Niereninsuffizienz" eingestuft wurde <sup>308</sup>.

[In einer auf Registerdaten basierenden Studie aus Israel war das Auftreten von chronischem Nierenversagen bei Patient\\*innen mit Psoriasis ähnlich wie in der nicht betroffenen Bevölkerung. In dieser Studie waren in der Psoriasis-Gruppe signifikant weniger Dialysen und Nierentransplantationen zu beobachten, dafür aber mehr andere Nierenerkrankungen im Vergleich zur Kontrollkohorte. Bei pädiatrischen Patient\\*innen wurde kein Unterschied in Bezug auf Nierenerkrankungen zwischen Psoriasis und der allgemeinen Bevölkerung festgestellt <sup>309</sup>.](#)

[Nierenerkrankungen bei Psoriasis sollten im Zusammenhang mit anderen häufig auftretenden Störungen betrachtet werden, insbesondere mit Hypertonie. Es wurde gezeigt, dass Interleukin-17 eine endotheliale Zellfunktionsstörung hervorrufen kann, und in Verbindung mit Hypertonie kann dies zu Nierenschäden führen. Eine erhöhte Salzaufnahme wurde als verstärkender Faktor dieser Störung identifiziert <sup>310</sup>.](#)

[Die Behandlung von Begleiterkrankungen ist notwendig, um einen ganzheitlichen Ansatz bei der Behandlung der Psoriasis zu gewährleisten.](#)

Bei Patient\*innen mit etablierter CNE wurden bei der Bewertung der Behandlungsoptionen für Psoriasis die folgenden Faktoren berücksichtigt:

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

- mögliche Arzneimittelinteraktionen
- assoziierte CNE-Komorbidität

## **Systemische Therapien**

### **Acitretin**

Nationale Leitlinien in Großbritannien <sup>30</sup>, den USA <sup>39</sup> und Spanien <sup>31</sup> empfehlen alle die Vermeidung von Acitretin bei mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen, obwohl keine Belege zur Untermauerung dieser Empfehlungen angeführt werden. Es wurden keine Studien identifiziert, die sich speziell mit der Anwendung von Acitretin bei Psoriasis im Zusammenhang mit CNE befassen. Acitretin wird in der Nieren-transplantierten Bevölkerung zur Hautkrebs-Prophylaxe häufig eingesetzt, wo chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3 häufig vorkommt; eine systematische Übersichtsarbeit in dieser Population zeigte im Vergleich zu Placebo <sup>311</sup> keinen Anstieg der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Begrenzte Daten aus RCTs weisen nicht darauf hin, dass Acitretin ein nephrotoxisches Medikament ist. Acitretin ist hoch lipophil, dringt leicht in Körpergewebe ein und ist stark proteingebunden (Albumin). Eine Hypoalbuminämie in Verbindung mit CNE kann daher möglicherweise die Arzneimittel-Clearance erhöhen. Acitretin wird in der Leber zu 13-cis-Acitretin und Etretinat metabolisiert und dann in inaktive, wasserlösliche Formen glucuronidiert. Bei gesunden Patient\*innen wird Acitretin vollständig in Form dieser inaktiven Metaboliten ausgeschieden, zu etwa gleichen Teilen über die Nieren und die Galle. In einem einzigen Bericht <sup>312</sup> waren die mittleren Flächen unter der Kurve der Plasmakonzentration über der Zeit von Acitretin und 13-cis-Acitretin nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg Acitretin bei sechs HämodialysePatient\*innen tatsächlich um etwa 50 % niedriger als bei gesunden Kontrollen. Im Dialysat waren keine Retinoide nachweisbar.

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

### **Apremilast**

Apremilast hat kein bekanntes nephrotoxisches Potenzial. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien gab es keinen Hinweis für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Nierenfunktion <sup>76,313</sup>.

Bei Patient\*innen mit einer leichten bis mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion, ist keine Dosisanpassung von Apremilast erforderlich. Bei Patient\*innen mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclearance < 30 ml/min)

sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Zu Beginn der Behandlung sollte bei einer schweren Niereninsuffizienz nur die morgendliche Dosis als Tagesgesamtdosis verabreicht werden (Empfehlungen gemäß der Fachinformation).<sup>76</sup>

### **Fumarate**

Bei Fumaraten ist eine potenziell Nephrotoxizität bekannt und sie können bei langfristiger Anwendung in seltenen Fällen eine irreversible, proximale renale tubuläre Nephropathie verursachen. Studien<sup>314</sup> zu Dimethylfumarat (bei MS) bestätigen, dass Proteinurie und eGFR-Reduktion häufiger auftreten als bei Placebo; die Fachinformation schreibt eine sorgfältige Überwachung von Serumkreatinin und die Einstellung der Behandlung bei signifikanten Veränderungen [sowie die Überwachung der Proteinurie](#) vor. Bei Gesunden werden Fumarate weitgehend durch ubiquitäre Esterasen verstoffwechselt, so dass bei CNE keine signifikanten Auswirkungen auf die Arzneimittelausscheidung<sup>315,316</sup> angenommen werden können.

### **Ciclosporin**

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

Die chronische Nephrotoxizität<sup>299,317</sup> ist weitgehend irreversibel und durch eine progressive arterioläre Hyalinose, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und glomeruläre Sklerose gekennzeichnet. Chronische Nephrotoxizität tritt wahrscheinlicher bei höheren Tagesdosen, größeren kumulativen Dosen und Langzeittherapie (mehr als 1-2 Jahre) auf. In einer Psoriasis-Langzeitstudie kam es bei Patient\*innen mit einem Kreatininwert vor der Behandlung von > 100 µmol/L häufiger zu Therapieabbrüchen. In einer Studie, die an Patient\*innen mit (Stadium 5) terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt wurde, betrug die systemische Clearance etwa zwei Drittel der von Patient\*innen mit normal funktionierender Niere. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird durch Dialyse entfernt.

In den Leitlinien wird empfohlen, CsA bei Menschen mit CNE mit Vorsicht anzuwenden; bei Patient\*innen mit einer signifikanten Verminderung der Nierenfunktion (Stadium 3 oder mehr)<sup>318</sup> kann die CsA-Nephrotoxizität zu einer weiteren kritischen Funktionseinschränkung führen.



## Methotrexat

MTX wird im Allgemeinen nicht als nephrotoxisch angesehen, wenn es in niedrigen Dosen [wie zur Behandlung](#) bei inflammatorischen Erkrankungen eingesetzt wird. Allerdings wurde Fälle von Nierenschädigung unter MTX berichtet <sup>319</sup> und möglicherweise handelt es sich hierbei um ein zu selten berichtetes Ereignis. MTX und 7-Hydroxymethotrexat werden hauptsächlich über die Nieren, durch glomeruläre Filtration und aktiven Transport ausgeschieden. Daher ist die Methotrexat-Clearance im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz je nach Stadium reduziert (und damit das Risiko einer Toxizität erhöht). In einer Kohorte von 77 Patient\*innen mit RA und verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz stand die Eliminationshalbwertszeit einer Einzeldosis intramuskuläres MTX (7,5-15 mg) in direktem Zusammenhang mit der GFR, mit einer Abnahme der MTX-Ausscheidung um 44,7 % bei Patient\*innen mit der schlechtesten Nierenfunktion (d. h. Kreatinin-Clearance < 45 ml/min, was ungefähr dem Stadium 3b entspricht) <sup>320</sup>. Zusammenfassend deuten die Daten aus RCTs mit MTX bei rheumatoider Arthritis ebenfalls darauf hin, dass eine Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance < 79 ml/min) die Odds Ratio für schwere und pulmonale Toxizität um den Faktor vier erhöht, verglichen mit denen mit einer Kreatinin-Clearance > 99,8 ml/min (Referenzgruppe) <sup>321</sup>. Es gibt keine Studien, die den Einsatz von MTX bei Psoriasis mit CNE untersuchen. Die US-Leitlinien <sup>39</sup> betrachten die Nierenschädigung als relative Kontraindikation für MTX, und alle neueren RCTs mit einem MTX-Arm schließen Patient\*innen mit "signifikanter" Nierenfunktionseinschränkung aus. Es gibt mehrere Fallberichte über lebensbedrohliche Toxizität nach Anwendung von MTX bei Dialyse-Patient\*innen (zusammengefasst in <sup>322</sup>). Leitlinien in der rheumatologischen Literatur, die sich weitgehend auf die beiden oben erwähnten Studien stützen, empfehlen die Vermeidung von MTX bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min und die Halbierung der Dosis bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min (zusammengefasst in <sup>323</sup>).

## Biologische Therapie

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

3.6-1 | GEPRÜFT [2025]

Die umfassende Beurteilung der Nierenfunktion **wird** bei allen Patient\*innen mit Psoriasis mit bekannter oder vermuteter Nierenerkrankung vor einer Therapieeinleitung **empfohlen**.



STARKER KONSENS  
Konsensbasiert

<p>3.6-2   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Es <b>wird empfohlen</b>, bei der Therapieauswahl einer systemischen Therapie für Patient*innen mit Psoriasis und chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 (eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder höher mit Nephrolog*innen zusammenzuarbeiten, wenn durch die Therapie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auftreten kann oder das Medikament über die Niere ausgeschieden wird.</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert</p>
<p>3.6-3   MODIFIZIERT [2025]</p> <p>Es <b>kann empfohlen werden</b>, dass Acitretin<sup>§</sup>, Apremilast<sup>§</sup>, Fumarate<sup>§</sup> <b>oder</b> Methotrexat<sup>§</sup> bei Patient*innen mit Psoriasis und leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden können (eGFR ≥30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).</p> <p><sup>§</sup> (eine vorsichtige Dosierung/Dosisanpassung kann erforderlich sein / für Apremilast erst bei &lt;30)</p>	<p>↑</p>	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup> Konsensbasiert</p>
<p>3.6-4   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Es <b>kann empfohlen werden</b>, Biologika bei Patient*innen mit Psoriasis und chronischer Nierenerkrankung sowie allen Stadien der Nierenschädigung einzusetzen.</p>	<p>↑</p>	<p>KONSENS<sup>1</sup> Konsensbasiert</p>
<p>3.6-5   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Es <b>wird nicht empfohlen</b>, Ciclosporin, Fumarate oder Methotrexat bei Patient*innen mit Psoriasis und chronischer Nierenerkrankung und schwerer Niereninsuffizienz (eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) anzuwenden.</p>	<p>↓↓</p>	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup> Konsensbasiert</p>

<sup>1</sup> 3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

### 3.7. Neurologische Erkrankungen: Welche Behandlungen sind für Patient\*innen mit Psoriasis und neurologischen Erkrankungen geeignet?

Es wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur durchgeführt.

#### Ergebnisse/Empfehlungen:

##### Systemische Standardtherapie

##### *Ciclosporin*

Neurotoxizität ist eine **bekannte** Komplikation des Ciclosporins, obwohl sie in der Literatur erstaunlich wenig Beachtung findet. Eine umfassende Übersicht<sup>324</sup>, die sich auf Daten (hauptsächlich) aus der Transplantationspopulation bezieht, schätzt, dass bei 10 bzw. 28 % der Patient\*innen, die Calcineurin-Inhibitoren erhalten, neurotoxische Nebenwirkungen auftreten, die von leichten Parästhesien und peripheren Neuropathien bis hin zu zentral vermittelten Komplikationen, wie veränderte Kognition, Sehstörungen und Krampfanfällen, reichen. Am häufigsten wurden dabei Tremor und Parästhesien registriert und in den ersten Studien zur Psoriasis waren 40 bzw. 25 % der Teilnehmer, die 5 mg/kg<sup>325</sup> erhielten, davon betroffen. Calcineurin ist der Hauptbestandteil des Nervengewebes und spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Nervenzellenfunktion und der Neurotransmission<sup>326,327</sup>; die Toxizität ist dosisabhängig und weitgehend reversibel. Ciclosporin überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne Weiteres, jedoch können Bedingungen, die deren Integrität stören, wie z.B. neurodegenerative Erkrankungen, systemische Infektionen oder Bluthochdruck, die Patient\*innen möglicherweise auch anfälliger für die neurotoxischen Wirkungen von CsA<sup>326</sup> machen. Zusätzliche Faktoren wie die CsA-bezogene Hypomagnesiämie<sup>328</sup> können ebenfalls dazu beitragen. Es wurden keine Studien identifiziert, die speziell über die Ergebnisse bei Menschen mit bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen berichten, die mit CsA gegen Psoriasis behandelt wurden. Die bestehenden Leitlinien und die Fachinformationen nennen neurologische Erkrankung nicht als eine Kontraindikation für die Behandlung.

##### *Fumarate*

Dimethylfumarat (DMF) wurde für den Einsatz bei Psoriasis zugelassen und entwickelt und ist ebenfalls eine zugelassene Behandlung bei multipler Sklerose (MS) (in<sup>329</sup> besprochen) in Dosen von 240 mg BID. Fumarate könnten eine Option für die Psoriasis-Behandlung bei Menschen mit einer etablierten MS sein. Es gab insgesamt neun Berichte über eine bestätigte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bei Patient\*innen mit Psoriasis, die mit Fumaraten behan-

delt wurden; sechs mit Fumaderm®, zwei mit Psorinovo® (eine DMF-Formulierung mit einer verzögerten Freisetzung) und einer mit zusammengesetzten Fumarsäureestern<sup>330-338</sup>. In allen Fällen wird angenommen, dass ein gewisser Grad an Lymphopenie und/oder andere Faktoren, die zur PML beitragen, dabei von direkter ätiologischer Relevanz waren.

### *Methotrexat*

Die ZNS-Toxizität ist eine gut bekannte UAW von hochdosiertem MTX, insbesondere bei intrathekalen Verabreichung. Es wurden nur selten Fälle einer reversiblen Leukoenzephalopathie unter niedrig dosiertem oralem und s.c. MTX berichtet (siehe<sup>339,340</sup> für neuere Berichte und Übersichtsarbeiten). Die Fachinformationen geben dazu Schläfrigkeit, Ataxie, verschwommenes Sehen sowie vorübergehende subtile kognitive Funktionsstörungen, Stimmungsschwankungen und ungewöhnliche kraniale Empfindungen an, UAW, über die auch gelegentlich bei niedrig dosiertem MTX berichtet wurde. Es wurden keine Studien identifiziert, die speziell über die Ergebnisse bei Menschen mit vorbestehenden neurologischen Erkrankungen berichten, die mit MTX wegen Psoriasis behandelt wurden. Die bestehenden Leitlinien und die Fachinformationen nennen neurologische Erkrankungen nicht als eine Kontraindikation für die Behandlung mit MTX.

## **Biologische Therapie**

### *TNFi*

In-vitro-, Maus- und Humandaten deuten darauf hin, dass TNF eine wichtige Rolle in der Pathogenese von entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen spielt (in<sup>341</sup> besprochen). Ein erster Bericht über eine erhöhte Läsionsaktivität bei zwei Patient\*innen mit MS, die Infliximab<sup>342</sup> erhielten, sowie der Entzug von Lenercept (ein löslicher p55-Rezeptor, der für die Behandlung von MS entwickelt wurde) aufgrund der zunehmenden Schwere und Dauer der Symptome bei den Probanden klinischer Studien, führte jedoch zu einem erhöhten Bewusstsein für das potentielle Risiko einer Therapie mit TNF-Antagonisten im Zusammenhang mit MS. Es wurde gezeigt<sup>343</sup>, dass der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs1800693 im TNFRSF1A-Gen, das mit MS, nicht aber mit Psoriasis (oder anderen Autoimmunerkrankungen) assoziiert ist, eine neue, lösliche Form von TNFR1 direkt exprimiert, die TNF blockieren kann, was einer kausalen Beziehung zwischen TNF-Antagonismus und Demyelinisierung weitere biologische Plausibilität verleiht.

Alle fünf TNF-Antagonisten wurden mit einer Verschlechterung der MS und/oder einer neu einsetzenden zentralen Demyelinisierung in Verbindung gebracht, die Mahil et al. und Bosch et al.<sup>344,345</sup> zusammengefasst haben. Es wurden Fallberichte über neuere lizenzierte TNFi (Golimumab<sup>346,347</sup> und Certolizumab<sup>348</sup>) beschrieben. Von 84 Fällen zentraler Demyelinisierung, die bei Patient\*innen mit Psoriasis gemeldet wurden, trat die Mehrzahl innerhalb des ersten Jahres

der Therapie auf; 33% (25/76) erreichten eine vollständige Genesung nach Beendigung der TNFi +/- Begleittherapie, 72% (55/76) erreichten keine vollständige klinische Genesung nach Beendigung der Therapie mit TNFi. Es gab 14 Fälle einer sich verschlechternden neurologischen Erkrankung trotz des Absetzens der TNFi-Therapie und mehrere Berichte über neue, klinisch stumme Läsionen, die erst bei Nachuntersuchungen entdeckt wurden <sup>344,347-358</sup>.

Eine Fallkontrollstudie bei rheumatoider Arthritis unter Verwendung kanadischer Schadensregulierungsansprüche und elektronischer Krankenakten einer Datenbank, zeigte einen Trend zu einer erhöhten Demyelinisierungsrate bei 891 Patient\*innen ohne Risikofaktoren für eine Demyelinisierung. Die Berechnungen deuteten an, dass eine Therapie mit TNFi das Risiko demyelinisierender Ereignisse erhöhen könnte, obwohl dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war (adjustierte Rate-Ratio 1,31 [95% KI 0,68 bis 2,50]) <sup>359</sup>. [Daten aus britischen und skandinavischen Registern liefern keine überzeugenden Belege für das Auftreten von Demyelinisierung unter TNFi. Wenn es einen Effekt gibt, deutet eine Schätzung darauf hin, dass dieser bei weniger als einem Fall pro 1000 Patient\\*innenjahren Exposition liegt. Bis heute bleibt es daher so, dass Studien- und Pharmakovigilanz-Registerdaten ein erhöhtes Risiko nicht belastbar ableiten lassen. Dies könnte aber mit einer niedrigen Gesamtinzidenz sowie dem Ausschluss besonders gefährdeter Personen zusammenhängen](#) <sup>360-362</sup>.

In Bezug auf periphere Erkrankungen wurden alle Formen von demyelinisierenden Neuropathien, einschliesslich des Guillain-Barré-Syndroms, des Miller-Fisher-Syndroms, der multifokalen motorischen Neuropathie mit Leitungsblockaden, des Lewis-Sumner-Syndroms und der chronischen Polyradikuloneuritis in Verbindung mit einer Therapie mit TNFi berichtet, obwohl die Anzahl der Fallberichte in der Literatur im Vergleich zur zentralen Demyelinisierung geringer ist <sup>345,363,364</sup>. Ein Bericht über fünf Patient\*innen mit längerfristigen Daten (bis 3-4 Jahre) wies darauf hin, dass eine einmal ausgelöste chronische demyelinisierende Neuropathie persistieren oder rezidivieren kann, unabhängig davon, ob der TNFi abgesetzt wird <sup>364</sup>. Isolierte Fälle von axonalen und vaskulitischen Neuropathien werden ebenfalls berichtet <sup>345</sup>. Die Psoriasis-Leitlinien der USA, Großbritanniens und Deutschlands raten alle zur Vermeidung oder Vorsicht mit TNFi bei Patient\*innen mit einer Demyelinisierung und auch zur Vorsicht bei Risikopatient\*innen.

#### *IL12/23-Signalweg-Hemmer*

Die IL (Interleukin) 12 p40-Zytokin-Familie (IL-12 und IL-23) ist erheblich an der Pathogenese sowohl der MS als auch an der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) beteiligt, einem Tiermodell, das viele klinische und histologische Merkmale der MS nachahmt. Dies veranlasste eine Phase-II-Studie, in der die Rolle von Ustekinumab bei Patient\*innen mit schubför-

miger und remittierender MS untersucht wurde. Die Patient\*innen wurden nach dem Zufallsprinzip 1:1:1:1:1 Placebo oder 27 mg, 90 mg oder 180 mg Ustekinumab alle vier Wochen oder 90 mg Ustekinumab alle acht Wochen bis zur 23. Woche zugeteilt. Insgesamt erhielten 200 Patient\*innen somit mindestens eine Dosis Ustekinumab. Diese Studie ergab weder Belege für einen Nutzen, noch wurden im Vergleich zu Placebo Hinweise auf eine Verschlechterung der neurologischen Erkrankung oder ein Anstieg der UAW beobachtet. Bis heute gab es einen Fallbericht über eine primär progrediente MS bei einer Patientin, die Ustekinumab bei therapierefraktärem Morbus Crohn <sup>365</sup> einnahm, wobei die ersten neurologischen Symptome etwa ein Jahr nach Therapiebeginn bei ihr auftraten. Sie hatte vor der Behandlung mit Ustekinumab eine Therapie mit TNFi (Infliximab, Adalimumab und Certolizumab) erhalten. Hinsichtlich der peripheren demyelinisierenden Erkrankung wurde ein einziger Fall von Guillain Barré bei einem 23-jährigen Mann mit refraktärem Morbus Crohn ein Jahr nach Beginn der Behandlung mit Ustekinumab berichtet, der zuvor mit Adalimumab <sup>366</sup> behandelt worden war. Ein weiterer isolierter Fall von einer peripheren Neuropathie unbekannter Ätiologie, nach einer dreimaligen Verabreichung von Ustekinumab, wurde in einer beobachtenden, retrospektiven 5-Jahres-Folgestudie zu Ustekinumab bei Psoriasis <sup>367</sup> berichtet. Darüber hinaus wurde über den ersten Fall eines reversiblen hinteren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS) bei einer 65-jährigen Frau mit Psoriasis berichtet, die über 2,5 Jahre lang Ustekinumab erhielt. Sie stellte sich mit einer geringgradigen Hypertonie, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und mehreren Krampfanfällen vor. Computertomographien und Magnetresonanzbilder ihres Kopfes zeigten charakteristische Befunde der RPLS. Es kam zu einer vollständigen klinischen Genesung und einer Umkehrung der radiologischen Befunde, was ebenfalls als typisch für RPLS <sup>368</sup> angesehen wird. [Unter Guselkumab wurde ein Fall einer axonalen Polyneuropathie berichtet, welcher nach Absetzen der Medikation wieder sistierte <sup>369</sup>. Es wurden keine weiteren Daten zu den neueren p19 Inhibitoren identifiziert.](#)

#### *IL-17-Signalweg-Hemmer*

Der IL 17A/F-Signalweg ist sowohl bei Psoriasis als auch bei multipler Sklerose involviert, wobei bei beiden Erkrankungen erhöhte IL-17A- und IL-17F-Spiegel festgestellt wurden <sup>370</sup>. Randomisierte, kontrollierte Daten der Phase II haben ermutigende Ergebnisse mit Secukinumab gezeigt, die mit einer Verringerung sowohl der Anzahl der aktiven als auch der neuen MRT-Hirnläsionen bei Patient\*innen mit schubförmiger MS einhergingen, die um 49% bzw. 67% reduziert wurden <sup>371</sup>; dies muss jedoch noch in weiteren Studien repliziert werden. In der Literatur gibt es fünf Fälle von Patient\*innen, die Secukinumab zur Behandlung immunvermittelter Entzündungskrankheiten mit begleitender MS erhielten. Unter dieser Therapie blieb bei 80% (4/5)

der Patient\*innen die MS-Erkrankung stabil und es kam zu einer Remission von Psoriasis/Psoriasis-Arthritis/ankylosierender Spondylitis. 20% (1/5) hatten einen Rückfall der MS und benötigten eine Behandlung mit Rituximab <sup>372-375</sup>. Es gibt keine de novo-Fälle von zentraler Demyelinisierung mit Secukinumab, jedoch sind noch Langzeit-Sicherheitsdaten erforderlich. Es wurden keine Daten zu anderen IL17-Wirkstoffen (Ixekizumab, Brodalumab) identifiziert.

### Zusammenfassung der Empfehlungen

Der kausale Zusammenhang zwischen TNFi und einer Demyelinisierung muss noch bewiesen werden, aber die sich häufenden anekdotischen Berichte, die biologische Plausibilität und der Expertenkonsens deuten darauf hin, dass diese Medikamentenklasse bei Patient\*innen mit einer eindeutigen Vorgeschichte einer zentralen Demyelinisierung vermieden werden sollte. Angesichts des Nachweises einer genetischen Grundlage für MS <sup>376</sup> und der Tatsache, dass asymptotische Verwandte ersten Grades morphologische Hinweise auf eine subklinische Erkrankung und/oder oligoklonale Banden im Liquor haben können (überprüft in <sup>377</sup>), erscheint es ratsam, TNFi auch in dieser Gruppe nur mit Vorsicht einzusetzen. Dimethylfumarat ist für den Einsatz bei MS zugelassen und kann daher eine bevorzugte Erstlinien-Option sein, jedoch wird die Überwachung der peripheren Leukozytenzahl **und absoluten Lymphozytenzahl** dringend empfohlen, um das Risiko einer PML zu minimieren. Ustekinumab und anti-IL17 stellen dabei alternative Behandlungsmöglichkeiten dar.

3.7-1   GEPRÜFT [2025] Die Verwendung von Fumaraten bei Patient*innen mit Psoriasis und multipler Sklerose <b>kann empfohlen werden.</b>	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.7-2   GEPRÜFT [2025] Eine Therapie mit TNFi bei Patient*innen mit Psoriasis und der Diagnose multiple Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Krankheit <b>wird nicht empfohlen.</b>	↓↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.7-3   GEPRÜFT [2025] Bei Patient*innen mit Psoriasis mit einem Verwandten ersten Grades mit multipler Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung <b>kann eine Therapie mit TNFi nicht empfohlen werden, wenn andere geeignete Therapieoptionen verfügbar sind.</b>	↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<sup>1</sup> 3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

### 3.8. Virushepatitis: Wann und wie sollten Patient\*innen mit Psoriasis auf Virushepatitis untersucht werden, und wie sollten Patient\*innen, die positiv getestet werden, behandelt werden?

Es wurde ein systematischer Review zur Behandlung von Patient\*innen mit Psoriasis und viraler Hepatitis durchgeführt. Einzelheiten hierzu sowie eine narrative Synthese der identifizierten Evidenz entnehmen Sie bitte dem Kapitel 3 des Evidenzberichts.

Zudem erfolgte ein Abgleich mit und eine teilweise Adaptierung der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion.<sup>378</sup>

Das Kapitel wurde gemeinsam entwickelt mit Prof. Dr. Markus Cornberg, Medizinische Hochschule Hannover, der von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) nominiert wurde.

#### Empfehlungen:

##### a. Screening

3.8-1   MODIFIZIERT [2025] Ein Screening auf Hepatitis A, D oder E als Routinemaßnahme vor Beginn einer systemischen Behandlung durchzuführen, <b>wird nicht empfohlen.</b>	↓↓↓	STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt
--	-----	--

Die Untersuchung auf Hepatitis A, D und E sollte nur dann durchgeführt werden, wenn dies durch die Anamnese, erhöhte Leberenzyme, klinische Anzeichen und Symptome indiziert ist, jedoch nicht als routinemäßige Screening-Parameter.

3.8-2   MODIFIZIERT [2025] Wir <b>empfehlen</b> , die Patient*innen routinemäßig auf Hepatitis B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) zu untersuchen, bevor eine Behandlung mit Ciclosporin, Deucravacitinib, Methotrexat oder Biologika begonnen wird.	↑↑	KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt
3.8-3   NEU [2025] Bei der Konstellation anti-HBc positiv und HBsAg negativ <b>empfehlen</b> wir eine okkulte HBV Infektion mittels HBV-DNA-Bestimmung auszuschließen.	↑↑	STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt



3.8-4   MODIFIZIERT [2025]		STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt
Wir <b>empfehlen</b> , bei der Beurteilung der Hepatitis-B-Testergebnisse den in Abbildung 5 dargestellten Algorithmus zu befolgen.	↑↑	

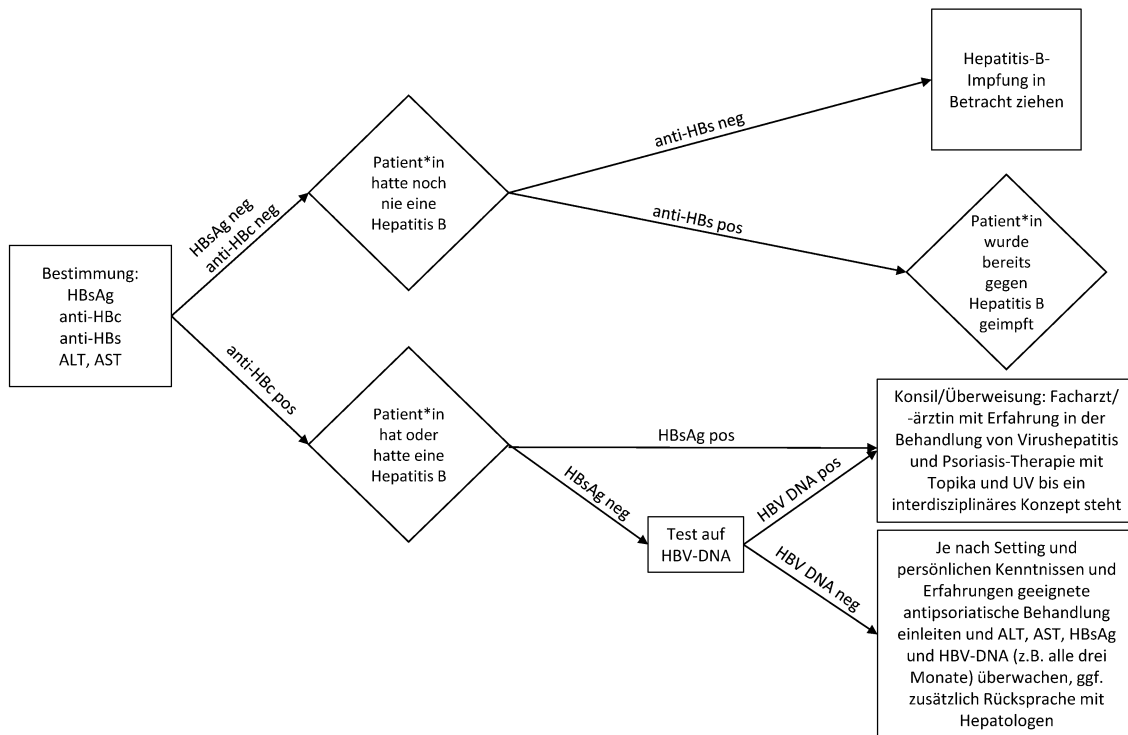


Abbildung 5: Algorithmus für die Interpretation der Hepatitis-B-Testergebnisse

3.8-5   MODIFIZIERT [2025]		STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt
Es <b>kann empfohlen werden</b> , Patient*innen routinemäßig auf Hepatitis C zu untersuchen, bevor eine Behandlung mit <b>Deucravacitinib</b> , Methotrexat oder Biologika begonnen wird.	↑	
3.8-6   MODIFIZIERT [2025]		STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt
Bei positiven Befunden für <b>Hepatitis-C-Antikörper</b> wird eine <b>Testung auf Hepatitis-C-RNA empfohlen</b> .	↑↑	
3.8-7   MODIFIZIERT [2025]		STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt
Bei positiven Befunden für <b>Hepatitis-C-Antikörper</b> und <b>Hepatitis-C-RNA</b> wird eine Überweisung an eine/n <b>Facharzt/-ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von Virushepatitis</b> empfohlen.	↑↑	

<sup>1</sup> 5 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Wenn vor einer immunsuppressiven Therapie der Ausschluss einer Virushepatitis einmalig erfolgt ist und keine anamnestischen/laborchemischen Hinweise auf eine Infektion vorliegen, kann bei Therapieumstellungen auf eine erneute Testung verzichtet werden.

Wenn nach einer kürzlich erfolgten HCV-Behandlung die HCV-Antikörper positiv sind und der Test auf HCV-RNA negativ ist, sollte eine Mitbeurteilung bezüglich einer Leberfibrose durch einen Hepatologen/ Experten für Erkrankungen der Leber erfolgen.

Bei positiven Anti-HCV-Antikörpern und negativer HCV-RNA ohne vorherige Anti-HCV-Behandlung handelt es sich um eine ausgeheilte HCV-Infektion. Diese erfordert keine weitere Überweisung an eine/n Facharzt/-ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von Virushepatitis.

## b. Behandlung

<p>3.8-8   MODIFIZIERT [2025]</p> <p><b><u>HBsAg pos. oder HBV DNA pos.</u></b></p> <p><b>Wir empfehlen</b>, dass die Therapieauswahl bei Patient*innen mit einem positiven Testergebnis für HBsAg oder positiver HBV-DNA zusammen mit einem <b>Facharzt/-ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von Virushepatitis</b> getroffen wird.*</p> <p>(* Zur Indikation einer antiviralen Therapie mit Nukleos(t)idanalogen zur Prophylaxe der Reaktivierung unter immunsuppressiver Therapie siehe: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion) <sup>378</sup></p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt</p>
<p>3.8-9   NEU [2025]</p> <p><b><u>anti-HBc-positiv, HBV-DNA negativ und HBsAg-negativ</u></b> <b><u>anti-HCV-positiv und HCV-RNA-negativ</u></b></p> <p>Die identifizierte Evidenz ermöglicht keine spezifische Empfehlung einer der in der Leitlinie behandelten Psoriasistherapien bei Patient*Innen mit Virushepatitis folgender Serumkonstellation (Hepatitis B: anti-HBc-positiv/ HBsAg-negativ/ HBV-DNA negativ oder Hepatitis C: anti-HCV-positiv/ HCV-RNA-negativ).</p> <p>Für diese Patient*innen <b>kann empfohlen werden</b>, die Therapieoption aus der Leitlinie auszuwählen, die am besten für die Psoriasiserkrankung der Patient*innen geeignet ist, wobei zu bedenken ist, dass für die neueren Medikamente die Datenlage zum Reaktivierungsrisiko noch sehr begrenzt ist.</p>	<p>↑</p>	<p>STARKER KONSENS <sup>1</sup> Evidenz- und konsensbasiert (siehe Evidenzbericht, Kapitel 3) Gemeinsam mit der DGVS entwickelt LoE: 3 (OECBM)</p>

<sup>15</sup> Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Die Daten, die im Rahmen der systematischen Evidenzrecherche für diese Leitlinie identifiziert wurden, reichen nicht aus, um Empfehlungen für oder gegen die Verwendung der vorhandenen antipsoriatischen Medikamente bei Patient\*innen mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und einer Hepatitis B zu geben.

Tabelle 13 im Evidenzbericht bietet eine Zusammenfassung der berichteten Fälle von Reaktivierungen. Die gemeldeten Fälle müssen in Korrelation zum Zulassungsdatum gesehen werden, insbesondere mit den Jahren und der Anzahl der Patient\*innen mit Psoriasis und Virushepatitis, die dem jeweiligen Medikament ausgesetzt waren. **Dies gilt aktuell insbesondere für Deucravacitinib, wo die Anzahl der exponierten Patient\*Innen noch gering ist.** Detaillierte Informationen dazu finden Sie im Leitlinienreport und Evidenzbericht. **Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion bewertet das Risiko für eine HBV Reaktivierung bei Patient\*Innen mit HBsAg neg./ anti-HBc pos. unter MTX und TNFi als „niedrig“, unter Ustekinumab als „moderat“.** Zu den anderen Therapieoptionen findet sich dort noch keine Einschätzung. Für diese Patient\*innengruppe sollen entsprechend der genannten Leitlinie bei Immunsuppression mit „moderatem oder niedrigem Reaktivierungsrisiko engmaschige Kontrollen“ (siehe unten) erfolgen, oder „in Sonderfällen, z. B. sehr langfristige Immunsuppression, unzureichende Adhärenz zur engmaschigen Kontrolle oder ungünstige Risikofaktoren (Alter, Tumorentität, begleitende Lebererkrankung o. Ä.) kann eine prophylaktische antivirale Therapie durchgeführt werden“.<sup>378</sup>

Für einige der Therapieoptionen wird in den Fachinformationen eine Virushepatitis als Kontraindikation genannt, obwohl die klinische Praxis, verfügbare Fallserien oder Registerdaten auf ein Sicherheitsprofil hinweisen, welche mit den Therapien vergleichbar ist, bei denen dies nicht als Kontraindikation erwähnt wird. Dies gilt insbesondere für Methotrexat, wobei die Studiendaten zumindest keine Zunahme der Leberfibrose anzeigen<sup>379</sup>.

### c. Überwachung auf Reaktivierungen während der Behandlung

3.8-10   NEU [2025]  Zur Überwachung der Reaktivierung einer viralen Hepatitis bei Patient*innen, die Anti-HBc-positiv/HBsAg-negativ sind, <b>wird empfohlen</b> , regelmäßig ALT, AST, HBsAg und HBV-DNA zu überprüfen (mindestens alle drei Monate).	↑↑	STARKER KONSENS Konsensbasiert Leitlinien- adaptierung DGVS
3.8-11   GEPRÜFT [2025]  Wir <b>empfehlen</b> , alle Behandlungseinleitungen und Folgebesuche von Patient*innen mit Psoriasis und konkomittierender Hepatitis B oder C an entsprechende Register zu melden.	↑↑	STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGVS entwickelt

Bei der Empfehlung 3.8-10 handelt es sich um eine Adaptierung einer im Hintergrundtext befindlichen Aussage aus der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-

Virusinfektion der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) <sup>378</sup> (AWMF-Registernummer 021-011).

Die Aussage zu dem Zeitabstand der Kontrolluntersuchungen wurde in Anlehnung an die üblichen Abstände der Arztkontakte der adressierten Patient\*innengruppe angepasst, lässt kürzere Kontrollintervalle jedoch ausdrücklich zu.

### 3.9. Tuberkulose: Wie soll vor und während einer Systemtherapie auf Tuberkulose gescreent werden?

Dieses Kapitel basiert auf den Vorversionen der Leitlinie <sup>15,22,164,165</sup>. Die Einzelheiten der Recherche sind im Evidenzbericht im Kapitel 4 dokumentiert.

Das Kapitel wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) durch das deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) vollständig überarbeitet.

Eine Tuberkulose (TB) kann unerkannt und unbehandelt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellen. Während TB weltweit mit über 10 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr eine der häufigsten Infektionserkrankungen darstellt, ist die Erkrankung in Deutschland mit 4000 bis 5000 Neuerkrankungen pro Jahr selten <sup>380,381</sup>.

Wie hoch allerdings der Anteil der Personen mit einer latenten TB-Infektion weltweit und in Deutschland ist, kann nur geschätzt werden <sup>382</sup>. Dabei erkranken nur 5 bis 10% aller Infizierten im Laufe ihres Lebens. Dieses Risiko wird durch Erkrankungen des Immunsystems wie auch immunsupprimierende Medikamente erhöht.

Nach Einführung der TNF-Inhibitoren (TNFi) kam es bei damals noch nicht vorgeschriebenem TB-Screening zum gehäuftem Auftreten von komplexen und schwer verlaufenden Tuberkulose-Erkrankungen, die zur Einführung eines Screenings vor diesen Therapien führte. Für alle danach entwickelten immunmodulatorischen Therapien wurden Personen mit latenter TB-Infektion in den Zulassungsstudien ausgeschlossen oder präventiv antituberkulös behandelt <sup>383</sup>.

Einschätzungen des Reaktivierungsrisikos basieren daher hauptsächlich auf Überlegungen zu Wirkmechanismen, dem Fehlen von gemeldeten Tuberkulosefällen unter immunmodulatorischen Therapien, internationalen Einschätzungen <sup>384,385</sup> sowie Risiko-Nutzen-Abwägungen. Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Symptome einer Tuberkulose bleibt weiterhin geboten, um eventuell auftretende Tuberkulosefälle rechtzeitig zu erkennen, zu behandeln und zu melden.

In diesem Kapitel wird das Screening auf eine latente TB-Infektion und im darauffolgenden Kapitel das weitere Vorgehen beim Vorliegen eines positiven Interferon-Gamma-Release Assays (IGRA) dargestellt.

<p><b>3.9-1   NEU [2025]</b></p> <p>Vor Einleitung einer Therapie mit einem Biologikum oder mit Deucravacitinib** <b>wird</b> die Durchführung eines Interferon-Gamma-Release-Assays (IGRA) zum Ausschluss einer latenten TB-Infektion <b>empfohlen</b>.</p> <p><b>**Deucravacitinib:</b> Aufgrund mangelnder Daten zum Reaktivierungsrisiko</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup> Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>
<p><b>3.9-2   NEU [2025]</b></p> <p>Zum Ausschluss einer Tuberkulose <b>wird</b> die zusätzliche Durchführung eines Röntgen des Thorax bei einem negativen IGRA <b>nur empfohlen</b>, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Tuberkulose besteht (siehe Hintergrundtext) oder</li> <li>• Faktoren vorliegen, die das Risiko eines falsch negativen IGRA Tests erhöhen (siehe Hintergrundtext).</li> </ul>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>

<sup>1</sup> 3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Faktoren, die das Risiko eines falsch negativen IGRA erhöhen

- Immunsuppression (iatrogen und/oder erkrankungsbedingt) <sup>386</sup>
- Lymphozytopenie <sup>387</sup>
- Vorangegangene Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb der letzten 4 - 6 Wochen <sup>388</sup>
- Fulminante TB-Erkrankung, z.B. Miliartuberkulose <sup>389</sup>

Bis zur Version 2021 der deutschen Psoriasisleitlinie <sup>15</sup> wurde auch vor Einleitung von MTX ein Screening auf eine latente TB-Infektion empfohlen. Der Grund war damals nicht primär die Sorge vor Reaktivierungen einer latenten TB-Infektion unter MTX. Es war als Vorsichtsmaßnahme für Situationen zu verstehen, in denen im weiteren Krankheitsverlauf eine Umstellung von MTX auf ein Biologikum wahrscheinlich erschien. Dies erfolgte in Abwägung, dass die Testgenauigkeit eines IGRA während einer Therapie mit MTX verringert sein könnte. Dies kann weiterhin abgewogen werden.

<p>3.9-3   NEU [2025]</p> <p>Eine Wiederholung des IGRAs nur aufgrund fester Zeitintervalle oder nur aufgrund des Wechsels von einem Medikament auf ein anderes, ohne ein relevantes Expositionsrisiko <b>wird nicht empfohlen</b>.</p>	<p>↓↓</p>	<p>STARKER KONSENS</p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>
<p>3.9-4   NEU [2025]</p> <p>Eine Wiederholung des IGRA im Verlauf <b>wird</b> bei einem erhöhten Risiko einer TB-Exposition <b>empfohlen</b> (siehe Hintergrundtext: Anhaltspunkte für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Expositionsrisiko).</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS</p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>

Anhaltspunkte für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer TB-Exposition<sup>388</sup> / Vorliegen einer TB:

- Direkter Kontakt mit einer Person mit aktiver TB
- Herkunft oder längerer Aufenthalt (>3 Monate) in einem Hochprävalenzland für Tuberkulose (>100 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner)
- Aufenthalt oder Tätigkeiten in einer Unterbringung für Migrant\*innen, Asylsuchende, Wohnungslose oder im Vollzug
- Tätigkeit in einer medizinischen Einrichtung für TB Erkrankte

Für weitere Informationen verweist die Leitliniengruppe auf die S2k-Leitlinie “Tuberkulose im Erwachsenenalter”<sup>390</sup> (AWMF-Registernummer: 020-019) sowie auf die Informationen des Robert Koch-Institutes (RKI; <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose.html>) und des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK; <https://www.dzk-tuberkulose.de/>).

### 3.10. Tuberkulose: Wie soll das Management bei Patient\*innen mit Psoriasis und einem positivem Interferon Gamma Release Assay (IGRA) erfolgen?

Dieses Kapitel basiert auf den Vorversionen der Leitlinie <sup>15,22,164,165</sup>. Die Einzelheiten der Recherche sind im Evidenzbericht im Kapitel 4 dokumentiert.

Dieses Kapitel wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) durch das deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) vollständig überarbeitet.

#### Vorgehen bei positivem Befund im IGRA

<p>3.10-1   NEU [2025]</p> <p>Bei einem positiven IGRA <b>wird</b> zur Unterscheidung zwischen aktiver TB und latenter TB-Infektion folgendes Vorgehen <b>empfohlen</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese: Expositionsrisiko, Anzeichen und Symptome einer aktiven TB (z.B. Husten, Hämoptysen, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)</li> <li>• Körperliche Untersuchung (u.a. Palpation der Lymphknoten)</li> <li>• Röntgen des Thorax in p.a., wenn notwendig in zwei Ebenen.</li> </ul>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>
<p>3.10-2   NEU [2025]</p> <p>Bei auffälliger Klinik oder unklarem Röntgenbefund bzw. bei Hinweisen auf eine TB im Röntgenbefund <b>wird</b> eine Überweisung zu einer/m Fachärztin/ -arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Tuberkulose <b>empfohlen</b>.</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>

Zur Diagnostik der Tuberkulose verweist die Leitliniengruppe auf die S2k-Leitlinie “Tuberkulose im Erwachsenenalter“ <sup>390</sup> (AWMF-Registernummer: 020-019).

#### Vorbemerkung zur Therapieauswahl

Bei Vorliegen einer Tuberkulose ist die Zusammenarbeit mit Pneumolog\*innen / Infektiolog\*innen u.a. wichtig, um die Notwendigkeit eine Pausierung oder Umstellung der antipsoriatischen Therapie zu diskutieren. <sup>390</sup>

Das nachfolgende Kapitel befasst sich mit dem Vorgehen für die weitere Behandlung der Psoriasis vulgaris bei Vorliegen einer latenten TB-Infektion sowie einer potentiellen präventiven



Therapie. Die Empfehlungen berücksichtigen auch eine Schaden-Nutzen-Abwägung der präventiven antituberkulösen Therapie. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in der S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“<sup>390</sup> (AWMF-Registernummer: 020-019) aufgeführt.

#### Auswahl der geeigneten antipsoriatischen Therapie und Indikationen zur präventiven antituberkulösen Therapie

<p>3.10-3   MODIFIZIERT [2025]</p> <p>Für Patient*innen mit latenter TB-Infektion <b>wird</b> die Auswahl einer der folgenden Optionen <b>empfohlen</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acitretin, Apremilast, <b>Ciclosporin</b>, Dimethylfumarat, <b>MTX</b> oder <b>Fototherapie</b>.</li> </ul>	↑↑	<p>KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>
<p>3.10-4   NEU [2025]</p> <p>Eine präventive antituberkulöse Therapie** aufgrund der Therapieeinleitung mit Acitretin, Apremilast, Ciclosporin, Dimethylfumarat oder MTX <b>kann nicht empfohlen werden</b>.</p> <p>**wenn keine anderen Indikationen zur Einleitung einer präventiven antituberkulösen Therapie bestehen (siehe S2-k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“<sup>390</sup>)</p>	↓	<p>KONSENS<sup>2</sup></p> <p>Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>

<sup>1</sup> 1 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten; <sup>2</sup> 2 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Eine dokumentierte Recherche nach systematischen Reviews (SR) in der Datenbank Medline via Ovid identifizierte keine hochwertigen SR zu der Fragestellung des Reaktivierungsrisikos unter Anwendung von Acitretin, Ciclosporin, Fumaraten oder MTX.

Der Einsatz dieser Medikamente erfolgt seit Jahrzehnten (Ausnahme: Apremilast seit 2015). In der deutschen Psoriasisleitlinie wurde für die Wirkstoffe Acitretin, Apremilast, Ciclosporin sowie Dimethylfumarat bisher kein Screening auf eine latente TB-Infektion bzw. keine präventive antituberkulöse Therapie empfohlen<sup>15</sup>. Auch in den Fachinformationen wird kein Screening auf eine latente TB-Infektion oder Tuberkulose empfohlen. Daten aus der Versorgungsforschung weisen darauf hin, dass dies auch mehrheitlich so praktiziert wird<sup>391</sup>. Aus diesem Vorgehen resultierende Sicherheitssignale sind der Leitliniengruppe weder aus ihrer klinischen Erfahrung noch aus der ihr bekannten Literatur bekannt.

Für MTX zeigte sich in den Daten der Versorgungsforschung dagegen ein deutlich heterogener Umgang bezüglich einer präventiven antituberkulösen Therapie bei Vorliegen einer latenten TB-Infektion<sup>391</sup>.

Der Wirkstoff MTX wird seit den 50er Jahren für eine Vielzahl von hämatonkologischen, rheumatologischen, immunologischen und dermatologischen Erkrankungen eingesetzt. In den

Fachinformationen von MTX wurde in der Regel kein explizites Tuberkulosescreening bzw. keine präventive antituberkulöse Therapie gefordert.

Es ist daher anzunehmen, dass eine Vielzahl von Patient\*innen weltweit mit diesem Medikament behandelt wurden, bei denen eine latente TB-Infektion vorlag. Gehäufte schwere oder atypische Verläufe von Reaktivierungen, wie diese unter TNFi<sup>392</sup> berichtet wurden, sind der Leitliniengruppe nicht bekannt.

Ein aktueller ausreichend hochwertiger systematischer Review zur Beurteilung des Reaktivierungsrisikos einer latenten TB-Infektion unter MTX konnte nicht identifiziert werden. Mittels Handsuche wurden zwei populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien<sup>393,394</sup> identifiziert. Eine schätzte das Reaktivierungsrisiko unter MTX bei Patient\*innen mit rheumatoider Arthritis als gering ein<sup>394</sup>. Eine weitere sieht keine Assoziation zwischen MTX und einem erhöhten Risiko für eine aktive Tuberkulose bei Patient\*innen mit rheumatoider Arthritis im Alter  $\geq 67$  Jahren<sup>393</sup>.

Die identifizierte Evidenz wird als nicht ausreichend eingeschätzt, um ein relevantes Reaktivierungsrisiko bzw. ein Risiko für besonders schwere oder atypische Verläufe festzustellen und um eine Empfehlung für eine präventive antituberkulöse Therapie zu rechtfertigen.

Gegen eine präventive antituberkulöse Therapie bei latenter TB-Infektion bei MTX sprechen unter anderem der mögliche Schaden der präventiven antituberkulösen Therapie, mögliche Arzneimittelinteraktionen sowie die mit hohem Aufwand verbundene mehrmonatige Einnahme.

Die Leitliniengruppe hat sich in Abwägung der oben genannten Aspekte und unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erfahrungen gegen eine Empfehlung zur präventiven antituberkulösen Therapie bei den in Empfehlung 3.10-4 genannten Wirkstoffen entschieden, es sei denn, es liegen unten genannte Indikationen vor (siehe Absatz: „Allgemeine Indikation zur präventiven antituberkulösen Therapie bei Patient\*innen mit latenter TB-Infektion“).

<p>3.10-5   MODIFIZIERT [2025]</p> <p>Für Patient*innen mit latenter TB-Infektion <b>kann</b> die Auswahl einer der folgenden Optionen <b>empfohlen werden</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL17i,</li> <li>• IL23i oder</li> <li>• <b>IL12/23p40i.</b></li> </ul>	↑	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Evidenz- und konsensbasiert</p> <p>(Siehe Evidenzbericht Kapitel 4)</p> <p>LoE: 3-4 (OCEBM)</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>
<p>3.10-6   NEU [2025]</p> <p>Eine präventive antituberkulöse Therapie aufgrund einer Therapieeinleitung mit IL12/23p40i** <b>kann empfohlen werden.</b></p> <p>**Abweichung zur Fachinformation, lt. Fachinformation „muss“ bei Ustekinumab eine präventive antituberkulöse Therapie eingeleitet werden. Die Leitliniengruppe konnte keine Daten identifizieren, die diese Unterscheidung ausreichend begründet. Eine Aufklärung und Einbindung des Aspektes in die gemeinsame Entscheidungsfindung sind erforderlich.</p>	↑	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>
<p>3.10-7   NEU [2025]</p> <p>Eine präventive antituberkulöse Therapie aufgrund einer Therapieeinleitung mit IL17i oder IL23i <b>kann erwogen werden.</b></p>	0	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>

<sup>1</sup>5 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Das Generieren von Daten über das Reaktivierungsrisiko neuerer Wirkstoffe ist nicht oder nur begrenzt möglich, da Patient\*innen mit latenter TB-Infektion bereits in den Zulassungsstudien ausgeschlossen oder präventiv antituberkulös behandelt wurden (siehe auch Kapitel TB Screening).

Grundlage für die Empfehlung 3.10-5 bildet ein in einer systematischen Recherche identifizierter systematischer Review (SR), der das Reaktivierungsrisiko einer latenten TB-Infektion bei Patient\*innen mit Psoriasis und Therapie mit Biologika mit und ohne präventive Therapie untersuchte.<sup>395</sup>

Da die Autor\*innen des SR<sup>395</sup> bei ihrer Evidenzsynthese nicht differenzierten, ob die Reaktivierungen unter präventiver antituberkulöser Therapie stattfanden oder nicht, entschied sich die Leitliniengruppe, diese Informationen aus den in dem SR eingeschlossenen Primärstudien nachzuextrahieren (Details siehe Evidenzbericht, Kapitel 4).

Aus Sicht der Leitliniengruppe ergaben sich daraus keine ausreichenden Hinweise auf ein Reaktivierungsrisiko unter IL17- oder IL23-Inhibitoren. Für diese Medikamentengruppen sieht die Fachinformation die Einleitung einer präventiven antituberkulösen Therapie als fakultativ an. Auch andere internationale Experten schätzen für diese Medikamentengruppe das Reaktivierungsrisiko geringer ein<sup>384,385</sup>.

Bei Einleitung des IL12/23p40 Inhibitor Ustekinumab fordert die Fachinformation die Durchführung einer präventiven antituberkulösen Therapie im Falle einer latenten TB-Infektion. Der Hersteller konnte nach Anfrage keine Daten zur Verfügung stellen, die spezifisch ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung belegen. Die Leitliniengruppe erkennt in den identifizierten Daten <sup>395</sup> keine Hinweise für ein erhöhtes Reaktivierungsrisiko, wenngleich die untersuchten Fallzahlen sehr gering waren (siehe Evidenzbericht, Kapitel 4).

<p>3.10-8   NEU [2025]</p> <p>Bei Patient*innen mit latenter TB-Infektion <b>kann</b> die Anwendung von Deucravacitinib** <b>nicht empfohlen werden</b>, es sei denn, es gibt keine anderen geeigneten Behandlungsmöglichkeiten.</p> <p>**Aufgrund mangelnder Daten zum Reaktivierungsrisiko</p>	↓	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>
<p>3.10-9   NEU [2025]</p> <p>Eine präventive antituberkulöse Therapie aufgrund einer Therapieeinleitung mit Deucravacitinib** <b>kann empfohlen werden</b>.</p> <p>**Aufgrund mangelnder Daten zum Reaktivierungsrisiko</p>	↑	<p>KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>

<sup>1</sup> 2 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Die Daten zum Reaktivierungsrisiko einer latenten TB-Infektion unter Therapie mit Deucravacitinib sind noch unzureichend für eine Bewertung. Die Fachinformation empfiehlt die Einleitung einer präventiven antituberkulösen Therapie. Aufgrund fehlender anderweitiger Erfahrungen und einem unbekannten Reaktivierungsrisiko schließt sich die Leitliniengruppe dieser Empfehlung an.

<p>3.10-10   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Bei Patient*innen mit latenter TB-Infektion <b>wird</b> die Anwendung von TNFi <b>nicht empfohlen</b>, es sei denn, es gibt keine anderen geeigneten Behandlungsmöglichkeiten.</p>	↓↓	<p>STARKER KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP geprüft</p>
<p>3.10-11   NEU [2025]</p> <p>Eine präventive antituberkulöse Therapie aufgrund einer Therapieeinleitung mit TNFi <b>wird empfohlen</b>.</p>	↑↑	<p>KONSENS<sup>1</sup></p> <p>Konsensbasiert</p> <p>Gemeinsam mit der DGP entwickelt</p>

<sup>1</sup> 2 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Ein in einer Handsuche identifizierter systematischer Review zeigt, dass das Risiko für eine aktive Tuberkulose unter TNFi im Vergleich zur Kontrollgruppe (nicht-TNFi oder Placebo) erhöht ist (46/7912 vs. 3/3967; OR 1,94 (95% KI 1,1; 3,44), I<sup>2</sup>= 0%, N= 29 RCTs) <sup>396</sup>. Extrapulmonale und disseminierte Manifestationen wurden unter TNFi vermehrt berichtet. <sup>392</sup>

## Allgemeine Indikation zur präventiven antituberkulösen Therapie bei Patient\*innen mit latenter TB-Infektion

Für die Prüfung der Indikation zu einer präventiven antituberkulösen Therapie bei einer latenten TB-Infektion – auch unabhängig von der Einleitung einer Psoriasistherapie – verweist die Leitliniengruppe auf die S2k-Leitlinie “Tuberkulose im Erwachsenenalter” <sup>390</sup> (AWMF-Registernummer: 020-019).

Indikationen zur präventiven antituberkulösen Therapie einer latenten TB-Infektion bestehen insbesondere bei (adaptiert nach Schaberg et al. <sup>390</sup>):

- Kontaktpersonen zu Personen mit aktiver TB
- Menschen mit unzureichender Kontrolle einer HIV-Erkrankung
- Menschen vor TNFi-Therapie und ggf. anderen Biologika / JAK-Inhibitoren
- Menschen mit schweren Grunderkrankungen, die eine Immunsuppression bedingen
- Menschen vor geplanter bzw. nach durchgeführter Organ- oder hämatologischer Transplantation
- Menschen aus TB-Hochprävalenzländern.

## Form der präventive antituberkulöse Therapie

3.10-12   NEU [2025]		STARKER KONSENS
Als präventive antituberkulöse Therapie <b>wird</b> entweder die Gabe von Rifampicin (4 Monate) oder Isoniazid + Rifampicin (3 Monate) oder Isoniazid (9 Monate) <b>empfohlen</b> .	↑↑	Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt

Die Empfehlungen zur Art und Dauer der präventiven antituberkulösen Therapie orientieren sich an der S2k-Leitlinie “Tuberkulose im Erwachsenenalter” <sup>390</sup> (AWMF-Registernummer: 020-019). Auf diese verweist die Leitliniengruppe auch für weitere Maßnahmen, die vor, während und nach der präventiven antituberkulösen Therapie zu beachten sind. Die kürzeren Rifampicin-haltigen Therapieregime werden auf Grund der besser sicherzustellenden Adhärenz in der Regel bevorzugt. Auf Interaktionen und ggf. Therapieanpassungen anderer Medikamente ist bei Einsatz von Rifampicin zu achten.

3.10-13   NEU [2025]		STARKER KONSENS
Zwischen dem Beginn der präventiven antituberkulösen Therapie und der Einleitung der immunsuppressiven Therapie <b>kann</b> in der Regel ein Abstand von 4 Wochen <b>empfohlen werden</b> .	↑	Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt

Der üblicherweise empfohlene Zeitabstand von 4 Wochen zwischen Einleitung einer präventiven antituberkulösen Therapie und der immunsuppressiven Therapie basiert nicht auf Studiendaten,

sondern auf theoretischen Abwägungen. Die Leitliniengruppe spricht bewusst eine abgeschwächte Empfehlung aus, und weist darauf hin, dass bei dringend behandlungsbedürftiger Psoriasis auch kürzere Zeiträume zwischen dem Beginn der präventiven antituberkulösen Therapie und der Einleitung der antipsoriatischen Systemtherapie für möglich erachtet werden.

### Gemeinsame Entscheidungsfindung

Die Einleitung einer präventiven antituberkulösen Therapie erfordert eine Risiko-Nutzen-Abwägung gemeinsam mit den Patient\*innen. Dies ist in der Leitlinie zur Therapie der Tuberkulose <sup>390</sup> ausführlich dargestellt. Eine Aufklärung über tuberkulosespezifische Symptome sowie das verbleibende Risiko einer erneuten Ansteckung / Erkrankung auch nach erfolgter präventiver antituberkulöser Therapie ist durchzuführen.

Basierend auf einer von den Autor\*innen eingebrachten Netzwerkmetaanalyse <sup>397</sup> sowie auf den Aussagen nationaler und internationaler Leitlinien <sup>390,398</sup> sieht die Leitliniengruppe die präventive antituberkulöse Therapie als wirksam an, wobei sich die Ergebnisse je nach Therapieauswahl und -Dauer unterscheiden.

Table 47: Potentielle Gründe für bzw. gegen eine präventive antituberkulöse Therapie

Gründe für eine präventive antituberkulöse Therapie	Gründe gegen eine präventive antituberkulöse Therapie
Jüngeres Alter, generelle Vermeidung einer Reaktivierung bei erhöhtem Lebenszeitrisko einer TB-Erkrankung (Siehe S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ <sup>390</sup> ),	Erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität (z.B. Alter >60 Jahren (v.a. relevant für Therapie mit INH), bekannte Lebererkrankung)
Sonstige vorliegende Immunsuppression	Umfangreiche Komedikation, Gefahr von kumulativen UAWs, Arzneimittelinteraktionen
geplante Therapie mit höherem Reaktivierungsrisiko	geplante Therapie mit geringem Reaktivierungsrisiko
Relevanter Kontakt zu einem Indexfall bei positivem IGRA und negativem Befund im Röntgen des Thorax	Adhärenz nicht sicherzustellen

## Förderung der Versorgungsforschung

3.10-14   NEU [2025]		
Es <b>wird empfohlen</b> , Patient*innen mit latenter TB-Infektion, bei denen eine Therapie mit IL17i, IL23i oder IL12/23p40i eingeleitet wurde, in Register / wissenschaftlichen Studien zu erfassen.	↑↑	STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt

## Management der aktiven Tuberkulose

3.10-15   NEU [2025]		
Beim Vorliegen einer aktiven TB <b>wird</b> die Entwicklung eines Therapiekonzeptes für die Psoriasis und die TB gemeinsam mit einer/m Facharzt/-ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von Tuberkulose <b>empfohlen</b> .	↑↑	STARKER KONSENS Konsensbasiert Gemeinsam mit der DGP entwickelt

Die Leitliniengruppe verweist hierzu auch auf die S2k-Leitlinie “Tuberkulose im Erwachsenenalter”<sup>390</sup> (AWMF-Registernummer: 020-019).

### 3.11. Kinderwunsch/Schwangerschaft: Wie sollten Patientinnen mit Psoriasis und aktuellem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie <sup>15,22,164</sup>. Es wurde eine dokumentierte Suche in einer Literaturodatenbank durchgeführt, deren Einzelheiten im Evidenzbericht nachzulesen sind.

#### Indikationen für eine systemische Therapie während der Schwangerschaft:

Eine Psoriasis betrifft vielfach auch Männer und Frauen, die eine Empfängnis planen bzw. Frauen, die bereits schwanger sind. Daher ist das Verständnis der Risiken einer Therapie während Empfängnis und Schwangerschaft von entscheidender Bedeutung. Es gibt keine Hinweise, dass die Psoriasis per se einen relevanten Einfluss auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit hat.

Obwohl der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Aktivität der Psoriasis individuell nicht vorhersehbar ist, gibt es einige Hinweise darauf, dass sich die Psoriasis in der Regel bessert. So berichteten [in einer prospektiven Erhebung aus dem Jahr 2005](#) etwa 55% der Patientinnen von einer Verbesserung während der Schwangerschaft, 21% berichten von keiner Veränderung und bei 23% verschlechtert sich die Psoriasis <sup>399</sup>. Eine Verschlechterung der Psoriasis ist demgegenüber in der Zeit nach der Geburt wahrscheinlicher: etwa 65 % verschlechtern sich, 26 % zeigen keine Veränderung und 9 % verbessern sich. <sup>399</sup> [Eingeschlossen waren 47 Frauen in der Schwangerschaft und 27 nicht schwangere Frauen im gebärfähigen Alter \(Kontrollgruppe\).](#) <sup>399</sup>

[In einer Publikation aus dem Jahr 1996 berichteten 57 von 90 Patientinnen \(63,3%\) in einer retrospektiven Befragung eine Verbesserung der Psoriasis während der Schwangerschaft.](#) <sup>400</sup> [79 von 90 Patientinnen \(87,7%\) berichteten von einer postpartalen Verschlechterung der Psoriasis, bei den meisten \(67%\) innerhalb von 4 Monaten nach der Entbindung.](#) <sup>400</sup>

Für die Entscheidung bzgl. einer optimalen Behandlung von Patientinnen mit Psoriasis, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, ist der mütterliche und der fetale Gesundheitszustand von entscheidender Bedeutung.

Obwohl die Daten begrenzt und nicht immer in allen Studien konsistent sind <sup>401</sup>, kann sich eine unbehandelte schwere Psoriasis bei der Mutter nachteilig auf den Schwangerschaftsverlauf auswirken, z.B. kann sie mit Frühgeburten, Babys mit geringem Geburtsgewicht, [Kaiserschnittentbindungen sowie Präeklampsie](#) in Verbindung gebracht werden <sup>402</sup>. Das [\(unsichere\)](#) Risiko einer unbehandelten Psoriasis der Mutter in der Schwangerschaft muss daher gegen eine mögliche Schädigung des Fötus durch Medikamente abgewogen werden. Andere Faktoren, die sich auch



auf den Schwangerschaftsausgang auswirken können, sind Alkoholkonsum, Rauchen und Komorbiditäten wie Adipositas und Depression (die abhängig von der Schwere der Erkrankung häufiger auftreten) <sup>403</sup>. Trotz der rasch zunehmenden Anzahl der zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung stehenden Medikamente, ist das Wissen über deren Sicherheit in der Schwangerschaft - wie in diesem Kapitel beschrieben - nach wie vor begrenzt.

Als bewährte Praxis schlägt die Leitliniengruppe vor, dass Familienplanung und Empfängnisverhütung mit allen Patientinnen im fortpflanzungsfähigen Alter besprochen werden, bevor mit systemischen Therapien begonnen wird. Die Entscheidung, die Einnahme von Medikamenten während der Empfängnis, Schwangerschaft und Stillzeit zu unterbrechen oder fortzusetzen, ist komplex. Eine sorgfältige Diskussion und Beratung zwischen Ärzt\*innen und Patientin erscheint unerlässlich.

Die Entscheidung, die Behandlung zu unterbrechen oder fortzusetzen, hängt von mehreren Faktoren ab, u. a. von dem verwendeten systemischen Wirkstoff, dem Grad der erreichten Kontrolle der Psoriasis, dem Schwierigkeitsgrad der Erreichung der Krankheitskontrolle, ob eine begleitende Psoriasis-Arthritis vorliegt und - falls möglich - von dem Schweregrad der Krankheit während früherer Schwangerschaften.

<p>3.11-1   NEU [2025]</p> <p>Es <b>wird empfohlen</b>, die Bedeutung des Erhalts der Krankheitskontrolle während der Schwangerschaft für die Mutter gegen potentielle Schäden durch eine Medikamentenexposition für das ungeborene Kind abzuwägen.</p>	<p>↑↑</p>	<p>STARKER KONSENS Konsensbasiert</p>
---	-----------	---

### Nichtbiologische systemische Medikamente

#### Acitretin

Acitretin ist teratogen und kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, stillen oder eine Verhütung über drei Jahre nach der Therapie nicht sicher stellen können <sup>404</sup>.

#### Apremilast

Über den Einsatz von Apremilast während der Schwangerschaft liegen nur wenige Daten vor. Vorliegende Studien an Tieren zeigten keine Zunahme von Missbildungen unter Apremilast, aber einen dosisabhängigen Verlust des Fötus und ein verringertes Geburtsgewicht. Apremilast ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert <sup>76</sup>. Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Verhütung einer Schwangerschaft eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden <sup>76</sup> und diese aus Sicht der Leitliniengruppe bis mindestens vier Wochen nach der Apremilast-Behandlung fortsetzen .

Apremilast wurde in der Milch von laktierenden Mäusen in Konzentrationen nachgewiesen, die etwa 1,5-mal so hoch waren wie in Blutplasma-Proben <sup>405,406</sup>. Es ist nicht bekannt, ob Apremilast oder seine Metaboliten in der menschlichen Muttermilch ausgeschieden werden, daher sollte Apremilast während der Stillzeit nicht verwendet werden <sup>76,406</sup>. Es liegen keine Daten über den Einfluss von Apremilast auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor <sup>76</sup>.

### Ciclosporin

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

Ciclosporin passiert die Plazenta, aber es gibt keinen Hinweis auf eine Teratogenität <sup>407</sup>. Erfahrungen mit Empfängerinnen von soliden Organtransplantaten zeigen, dass Ciclosporin die Wahrscheinlichkeit schwangerschaftsspezifischer Komplikationen wie eine Präeklampsie und ein niedriges Geburtsgewicht erhöht. Bei schwangeren Frauen mit einer Plaque-Psoriasis, die Ciclosporin erhalten, sollten die Vor- und Nachteile einer fortgesetzten Einnahme von Ciclosporin in Betracht gezogen werden. Ciclosporin sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus <sup>407</sup>. Auch der Ethanol-Gehalt der Sandimmun Neoral-Formulierungen sollte bei schwangeren Frauen berücksichtigt werden.

Falls erforderlich, kann die Behandlung mit Ciclosporin unter engmaschigen Verlaufskontrollen, vorzugsweise zusammen mit einem/einer Geburtsmediziner-In/Gynäkologin, während der Schwangerschaft fortgesetzt werden <sup>407,408</sup>. Ciclosporin wird in die Muttermilch übertragen, daher ist die Einnahme von Ciclosporin während des Stillens kontraindiziert. Es gibt nur wenige Daten über die Wirkung von Ciclosporin auf die menschliche Fruchtbarkeit.

### Fumarate

Fumarate sind kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden <sup>157</sup>. Fumarate sollten nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, stillen oder eine Empfängnis anstreben. *In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden die Endpunkte zum Schwangerschaftsverlauf und für den Fetus u.a. bei Patientinnen mit multipler Sklerose untersucht, die im ersten Trimenon mit Dimethylfumarat exponiert waren.* <sup>409</sup> *Die Ergebnisse wurden jedoch nicht medikamentenspezifisch berichtet.* <sup>409</sup> Es wurden keine publizierten Berichte über Patientinnen identifiziert, die während der Einnahme von Dimethyl-

fumarat schwanger wurden <sup>410</sup>. Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Dimethylfumarat auf die weibliche Fruchtbarkeit [bei Menschen](#) vor <sup>157</sup>. Bei Patient\*innen mit Durchfall während der Behandlung mit Fumaraten kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduziert sein. Die zusätzliche Anwendung von Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung wird daher empfohlen <sup>157</sup>.

Es ist nicht bekannt, ob Fumarate oder ihre Metaboliten mit der Muttermilch ausgeschieden werden, daher ist die Verwendung von Fumaraten während des Stillens kontraindiziert <sup>157</sup>.

### Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, von dem bekannt ist, dass er beim Menschen teratogen wirkt. In einer früheren Untersuchung wurden bei Neugeborenen nach der Einnahme von Methotrexat mütterlicherseits während der Schwangerschaft statistisch signifikant höhere Anteile von Mikrozephalie, Kraniosynostose, Fallot-Tetralogie, Pulmonalklappenatresie, Gliedmaßenreduktionsdefekten und Syndaktylie gefunden <sup>411</sup>. Spontanaborte wurden häufiger bei schwangeren Frauen beobachtet, die Methotrexat erhielten (weniger als 30 mg/Woche), als bei Frauen mit vergleichbaren Erkrankungen, die mit anderen Medikamenten behandelt wurden (42,5% gegenüber 22,5%) <sup>412</sup>.

Daher sollten Frauen, wenn relevant, über Schwangerschaft und Stillen beraten und während der Einnahme von Methotrexat nicht schwanger werden <sup>412</sup>. Neuere EMA-Leitlinien empfehlen, Methotrexat vor der angestrebten Empfängnis für sechs Monate abzusetzen, was eine Änderung gegenüber den früheren Empfehlungen von drei Monaten darstellt <sup>413</sup>. Für diese Empfehlungsänderung wurden jedoch keine neuen Daten in Hinblick auf die Standarddosis von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen (5-30 mg/Woche) vorgelegt.

Die Praxis der Leitliniengruppe weicht davon zugunsten einer kürzeren Absetzdauer (3 Monate) ab. Es wird empfohlen, dass sexuell aktive Frauen vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen und während der gesamten Dauer der Methotrexat-Behandlung zwei Methoden der Empfängnisverhütung anwenden. Im Falle einer Schwangerschaft während der Methotrexat-Therapie ist eine sofortige Überweisung an einen/eine GeburtsmedizinerIn/Gynäkologinnen erforderlich <sup>414</sup>. Methotrexat beeinflusst die Oogenese und kann möglicherweise die Fruchtbarkeit verringern, insbesondere in hohen Dosen. Bei den meisten Patientinnen ist dies nach dem Absetzen von Methotrexat reversibel <sup>412</sup>. Methotrexat wird in die Muttermilch ausgeschieden und sollte daher während des Stillens nicht verwendet werden.

### Deucravacitinib

[Daten für eine Anwendung des TYK2-Inhibitoren Deucravacitinib während der Schwangerschaft sind der Leitliniengruppe nicht bekannt. In Tierversuchen konnten keine Effekte auf die Fertilität](#)

oder frühe embryonale Entwicklung beobachtet werden.<sup>105</sup> Aufgrund der limitierten Datenbasis empfiehlt die Fachinformation, Deucravacitinib während einer Schwangerschaft zu vermeiden.

<sup>105</sup>

#### Empfehlungen (nicht-biologische systemische Medikamente):

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

3.11-1   GEPRÜFT [2025] Methotrexat und Acitretin sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz <b>wird nicht empfohlen</b> .	↓↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.11-2   MODIFIZIERT [2025] Fumarate und Apremilast sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz <b>kann nicht empfohlen werden</b> .	↓	STARKER KONSENS <sup>2</sup> Konsensbasiert
3.11-3   NEU [2025] Der Einsatz von Deucravacitinib kann bei Frauen, die eine Empfängnis planen, <b>nicht empfohlen werden</b> .	↓	STARKER KONSENS <sup>2</sup> Konsensbasiert
3.12-4   GEPRÜFT [2025] Wir <b>empfehlen</b> eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung von Geburtshelfer*innen/Gynäkolog*innen mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.11-5   GEPRÜFT [2025] Wir <b>empfehlen</b> die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf in einem entsprechendem Register.	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<sup>1</sup>5 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten; <sup>2</sup>6 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

#### Biologika

Daten aus Studien, die über Schwangerschaftsergebnisse bei Frauen berichten, die während der Empfängnis und/oder Schwangerschaft biologischen Therapien ausgesetzt waren, wurden im Rahmen der Leitlinien der British Association of Dermatologists für den Einsatz von Biologika bei Psoriasis<sup>415</sup> umfassend zusammengefasst. Alle derzeit für Psoriasis zugelassenen biologischen Wirkstoffe mit Ausnahme von Certolizumab Pegol enthalten eine humane IgG1 Fc-Region und werden aktiv über neonatale Fc-Rezeptoren durch die Plazenta transportiert<sup>416,417</sup>. Man geht

davon aus, dass der aktive Plazentatransfer während des ersten Trimesters, wenn die Organogenese stattfindet, sehr gering ist. Daher ist das theoretische Risiko einer Teratogenität von Biologika in dieser Zeit gering. Der aktive Transfer kann jedoch bereits nach etwa 13 Schwangerschaftswochen stattfinden und nimmt nach 20 Schwangerschaftswochen deutlich zu. Es wird angenommen, dass diese zunehmende Exposition gegenüber Biologika während des zweiten und dritten Trimesters die Entwicklung des Fötus negativ beeinflusst, was zu einem potenziellen Risiko einer neonatalen Immunsuppression und zu einem höheren Risiko neonataler Infektionen führen könnte <sup>418</sup>. Biologische Therapeutika verschwinden typischerweise innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aus dem Serum eines Säuglings, [wenngleich Infliximab bis zu den ersten 12 Lebensmonaten im Serum von Kindern nachgewiesen wurden, die in utero exponiert waren.](#) <sup>419</sup>

Im Gegensatz dazu ist Certolizumab Pegol das einzige PEGylierte humanisierte Antigen-bindende Fragment eines TNFi, dem eine Fc-Domäne fehlt <sup>420</sup>. Daher bindet Certolizumab Pegol nicht an den humanen neonatalen Fc-Rezeptor und es wird nicht aktiv über die Plazenta übertragen. Dies wurde durch eine Analyse von 31 Schwangerschaften, die Infliximab, Adalimumab und Certolizumab Pegol (bei entzündlichen Darmerkrankungen) ausgesetzt waren, bestätigt. Dabei lagen der Mittelwert der Konzentrationen von Infliximab, Adalimumab und Certolizumab Pegol im Nabelschnurblut von Säuglingen im Vergleich zu dem der Mutter bei 160%, 153% bzw. 3,9%. <sup>421</sup> Prospektive pharmakokinetische Untersuchungen nach der Markteinführung haben bestätigt, dass kein/minimaler Transfer von Certolizumab Pegol über die Plazenta (CRIB-Studie, n=16 <sup>422</sup>) und in die Muttermilch (CRADLE-Studie, n=19 <sup>423</sup>) stattfindet.

[In einer prospektiven Studie wurde der Transfer von Biologika in die Muttermilch bei Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht.](#) <sup>424</sup> Es wurden keine/minimale Level von Infliximab (29 Frauen), Adalimumab (21 Frauen), Certolizumab (13 Frauen) sowie Ustekinumab (6 Frauen) in der Muttermilch von stillenden Müttern gefunden. <sup>424</sup> Darüber hinaus wurde keine Zunahme der Infektionsraten bei den gestillten Kinder berichtet. <sup>424</sup>

[Die Mehrheit der Studien, die den Schwangerschaftsausgang von Frauen berichten, die Biologika während der Konzeption und/oder Schwangerschaft einnahmen, sind auf die Exposition gegenüber TNFi beschränkt.](#) <sup>425-437</sup> In der wissenschaftliche Literatur wurde nur wenig Evidenz zur Anwendung anderer Biologika während der Schwangerschaft identifiziert:

[Eine systematische Übersichtsarbeit identifizierte 54 Schwangerschaften, in denen eine mütterliche Exposition gegenüber Ustekinumab \(aus Kohortenstudien, Registerdaten sowie Fallberichten\) und 5 Schwangerschaften, in denen eine mütterliche Exposition gegenüber Secukinumab \(Fallberichte\) bestand.](#) <sup>438</sup> Die Novartis Sicherheitsdatenbank beinhaltet 238 Schwangerschaften mit mütterlicher Exposition gegenüber Secukinumab, wobei die meisten Frauen die Behandlung

während des ersten Trimenons beendeten (n= 155, 65,1 %).<sup>439</sup> Post-hoc-Analysen der klinischen Phase-I- bis Phase-III-Studien zu Tildrakizumab berichteten 14 Schwangerschaften als Protokollverletzungen.<sup>440</sup> Tildrakizumab wurde nach Feststellen der Schwangerschaft abgesetzt.<sup>440</sup>

Insgesamt ergaben die verfügbaren Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine medikamentenspezifische Schädigung des Fötus nach Exposition mit **Biologika** im Hinblick auf angeborene Fehlbildungen, Lebendgeburten, Frühgeburten oder neonatale Infektionen – **jedoch sind die Daten begrenzt und die Wirkstoffexposition war zumeist auf das erste Trimenon beschränkt**<sup>425-440</sup>. **Zwei Studien** (bei entzündlichen Darmerkrankungen) befasste sich mit mütterlichen Infektionen, welche auf ein potenziell erhöhtes Risiko für die Mutter nach Exposition mit TNFi hinweist<sup>429,441</sup>.

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

#### **Empfehlungen (Biologika):**

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

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

3.11-6   GEPRÜFT [2025]  Es <b>kann empfohlen werden</b> , eine Biologikatherapie im zweiten und dritten Trimester zu unterbrechen (mit Ausnahme von Certolizumab Pegol), um die Exposition des Fötus zu minimieren und damit das potenzielle Infektionsrisiko für das Neugeborene zu begrenzen.	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.11-7   GEPRÜFT [2025]  Bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder für die eine Therapie im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft erforderlich ist, <b>kann</b> Certolizumab Pegol als Therapie der ersten Wahl <b>empfohlen werden</b> (wenn die Behandlung mit einem Biologikum als essentiell erachtet wird).	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.11-8   MODIFIZIERT [2025]  Die Verwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen <b>wird</b> bei Säuglingen, deren Mütter über die 16. Schwangerschaftswoche hinaus eine Biologikatherapie erhalten haben, <b>nicht empfohlen</b> , es sei denn, der Nutzen der Impfung überwiegt eindeutig das theoretische Risiko der Verabreichung.  (Bezieht sich auf Säuglinge bis zu einem Alter von 6 Monaten; bzw. bis zu 12 Monaten, wenn die Mutter Infliximab erhalten hat)	↓↓	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.11-9   GEPRÜFT [2025]  Wir <b>empfehlen</b> eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung von Geburtshelfer*innen/Gynäkolog*innen mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
3.11-10   GEPRÜFT [2025]  Wir <b>empfehlen</b> die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf in einem entsprechenden Register.	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<sup>1</sup>5 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten**Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Beendigung der Biologika**

Es gibt keinen Konsens darüber, wie lange die Empfängnisverhütung nach der Beendigung einer Behandlung mit einem Biologikum fortgesetzt werden muss. Bei Behandlungen mit einem Biologikum mit gutem Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft ist die Fortsetzung der Empfängnisverhütung unmittelbar nach Abbruch der Behandlung möglicherweise nicht so relevant,

wie bei Therapeutika mit einem unbekannten oder weniger günstigen Sicherheitsprofil. Bemerkenswert ist, dass der aktive Plazentatransfer von Biologika um die 13. Schwangerschaftswoche beginnt und nach 20 Schwangerschaftswochen signifikant zunimmt. Die spezifischen Halbwertszeiten der jeweiligen Medikamente wirken sich zu diesen Zeitpunkten auf den verbleibenden Medikamentenspiegel aus. [Für das minimal Zeitintervall zwischen Absetzen der Therapie und Konzeption verweist die Leitliniengruppe auf die jeweiligen Fachinformationen.](#)

### **Anwendung beim Mann**

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

#### Acitretin

Acitretin hat keine bekannte Wirkung auf die männliche Fruchtbarkeit <sup>442</sup>. Es wurden Spuren von Acitretin im männlichen Sperma berichtet, jedoch gibt es keinen Beweis für eine Teratogenität bei der Empfängnis, da die Hauptrisikoperiode 4-6 Wochen später liegt <sup>443</sup>. Obwohl eine anhaltende Exposition durch direkten Kontakt mit dem Sperma während des ungeschützten Geschlechtsverkehrs nach der Empfängnis nur ein geringes Risiko darstellt, sollte eine Barriere-Methode zur Reduktion einer Spermaexposition der Frau nach der Empfängnis in Erwägung gezogen werden <sup>405</sup>.

#### Apremilast

Es gibt keine verfügbaren Daten zu den Auswirkungen einer Exposition des Vaters gegenüber Apremilast auf die männliche Fruchtbarkeit oder auf den Schwangerschaftsverlauf. In Tierversuchen an Mäusen (mit dreifach erhöhten Expositionsniveaus gegenüber der klinischen Exposition <sup>22</sup>) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen Mäusen beobachtet.

#### Ciclosporin

Es gibt keine Belege dafür, dass die Einnahme von Ciclosporin väterlicherseits die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt, aber es gibt nur wenige Studien zu diesem Thema <sup>405,444,445</sup>. Systematische Übersichtsarbeiten von Daten aus Kohortenstudien zeigten keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang <sup>405,444</sup>. Dazu gehören Daten aus einer dänischen Registerstudie mit



247 Kindern, die unter der Einnahme von Ciclosporin gezeugt wurden, die keinen Zusammenhang zwischen der väterlichen Exposition gegenüber Ciclosporin und einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen fand <sup>446</sup>.

#### Fumarate

Ein europäisches Konsensus-Treffen kam zu dem Schluss, dass Empfängnisverhütung für Männer, die Fumarate erhalten, nicht erforderlich ist, obwohl es dazu nur wenig Daten gibt. <sup>410</sup>

#### Methotrexat

##### *Fruchtbarkeit*

Eine systematische Übersicht identifizierte 48 Methotrexat-Expositionen bei Männern <sup>444</sup>, von denen es zwei isolierte Fallberichte über Oligospermie gab (einer reversibel und einer irreversibel). <sup>447,448</sup> Weitere fünf Publikationen, die die verbleibenden 46 Expositionen umfassten, kamen zu dem Schluss, dass Methotrexat keinen Einfluss auf die männliche Fruchtbarkeit hat <sup>444</sup>. Eine Fallserie von 26 Männern, die Methotrexat erhielten und deren Sperma unter Verwendung von radioaktivem Phosphor für die Hodenhistologie und die spermatogene Funktion untersucht wurde, zeigte keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität <sup>449</sup>. Eine andere Studie verglich die Spermaparameter von zehn Männern, die wegen einer schweren Psoriasis mit Methotrexat behandelt wurden, mit denen von zehn Männern, die topische Glukokortikosteroide erhielten, und es stellte sich heraus, dass bei denjenigen, die Methotrexat einnahmen, die Wahrscheinlichkeit, normalwertige Spermaparameter zu haben, signifikant höher war <sup>450</sup>.

##### *Ergebnisse der Schwangerschaft*

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Methotrexat-Einnahme väterlicherseits eine Teratogenität oder nachteilige Schwangerschaftsausgänge verursacht. Eine systematische Übersicht, mit 1511 Methotrexat-Expositionen bei Vätern in der Phase der Konzeption, kam zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen diesen Methotrexat-Expositionen und nachteiligen Schwangerschaftsergebnissen oder angeborenen Missbildungen gibt <sup>444</sup>. Die größten Kohortenstudien, die nationale Registerdaten <sup>446,451,452</sup> und Langzeitendpunkte <sup>453</sup> umfassten, zeigten kein erhöhtes Risiko einer Methotrexat-Exposition väterlicherseits für den Schwangerschaftsausgang.

Entgegen der beschriebenen Evidenz hat eine kürzlich durchgeführte umfassende Überprüfung durch die EMA weiterhin zu der Aussage geführt, dass bei der Verwendung von Methotrexat bei Männern während der Konzeption Vorsicht geboten ist. <sup>454</sup>

Die EMA-Leitlinien empfehlen aktuell, Methotrexat drei Monate vor dem Versuch des Zeugens eines Kindes abzusetzen.<sup>454</sup> Es ist zu beachten, dass diese Empfehlungen der EMA nicht zwischen niedrig dosiertem MTX wie bei der Therapie der Psoriasis (<30 mg/Woche) (Quelle: exemplarische Fachinformation<sup>454</sup>) und hohen Dosen in der Onkologie (Quelle: exemplarische Fachinformation<sup>455</sup>) unterscheidet.

### Biologika

Obwohl nur begrenzt Daten verfügbar sind, fanden Kohortenstudien von TNFi keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit unter deren Anwendung<sup>405,445</sup>. In einer systematischen Übersicht wurde hervorgehoben, dass sich die Spermienmotilität und -vitalität unter der Therapie mit TNFi sogar verbessern könnte, möglicherweise aufgrund einer Abnahme der Krankheitsaktivität<sup>456</sup>. Kohortenstudien (insgesamt 60 Expositionen mit in 28 Fällen dokumentierten Outcome-Ereignissen) mit einer Reihe von TNFi (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab) zeigten ebenfalls keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen beeinträchtigtem Schwangerschaftsausgang und der Anwendung der TNFi-Therapie bei Vätern zum Zeitpunkt der Empfängnis<sup>405,444,456</sup>.

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

Eine retrospektive Analyse einer Datenbank mit ärztlichen und aus Apotheken stammende Abrechnungsdaten „de-identified medical and pharmacy administrative claims database“ (Optum-Labs® Data Warehouse) zeigte keine Assoziation zwischen väterlicher Exposition mit Ustekinumab und einem erhöhten Risiko für kindliche Fehlbildungen, Frühgeburt oder geringes Geburtsgewicht.<sup>457</sup> Die nur begrenzt verfügbaren Daten zur väterlichen Exposition gegenüber Secukinumab (Novartis global database) geben keinen eindeutigen Hinweis für werkstoffspezifische Schäden hinsichtlich des Risikos für Fehlgeburten oder kindliche Fehlbildungen.<sup>439</sup>

3.11-11   NEU [2025]		
Es ist zu beachten, dass die EMA männlichen Personen empfiehlt, Methotrexat 3 Monate vor Konzeptionsversuch abzusetzen.	<b>Statement</b>	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert

<p>3.11-12   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Als Vorsichtsmaßnahme <b>kann empfohlen werden</b>, dass Männer, die Acitretin einnehmen, nach der Empfängnis Barrieremethoden der Empfängnisverhütung verwenden, um die Acitretinexposition in der Schwangerschaft durch einen direkten Kontakt mit dem Sperma zu begrenzen.</p>	↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
<p>3.11-13   GEPRÜFT [2025]</p> <p>Wir <b>empfehlen</b> die Erhebung von Daten über die Exposition von Vätern gegenüber Arzneimitteln während der Empfängnis und über den Schwangerschaftsausgang (soweit verfügbar) in einem entsprechenden Register.</p>	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> Konsensbasiert
<p>3.11-14   NEU [2025]</p> <p>Es <b>wird empfohlen</b>, dass männliche Personen, die eine Konzeption planen, die Therapie mit Biologika fortsetzen.</p>	↑↑	STARKER KONSENS <sup>1</sup> konsensbasiert

<sup>1</sup>5 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

### 3.12. Psoriasisarthritis

Bei mehr als jedem\*r vierten Patient\*in mit Psoriasis besteht auch eine Beteiligung des Bewegungsapparates im Sinne der Psoriasisarthritis (PsA). In den meisten Fällen entwickelt sich diese erst nach der Psoriasis der Haut. Die PsA verläuft chronisch-progredient und führt in mehr als der Hälfte der Fälle zu strukturellen Gelenkschäden und Funktionseinbußen <sup>458</sup>. Da zur Behandlung Therapien verfügbar sind, welche diesen Verlauf verhindern können, ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung sowie die Einleitung der Behandlung mit einem solchen sog. DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug) erforderlich <sup>459</sup>.

In Bezug auf die PsA haben Dermatolog\*innen zwei wesentliche Aufgaben, nämlich die frühe Diagnosestellung mittels regelmäßiger Screeninguntersuchungen sowie die mit dem behandelnden Rheumatolog\*innen koordinierte Behandlung möglichst aller Haut- und Gelenkmanifestationen von PsO und PsA.

Folgende Kriterien sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine PsA zu entwickeln <sup>459</sup>:

- Positive Familienanamnese bzgl. PsA
- Schwere Psoriasis
- Nagelpsoriasis
- Übergewicht

Darüber hinaus sollte bei anderweitig nicht erklärbaren Gelenkbeschwerden an die PsA gedacht werden.

Als Screeninginstrumente für die PsA stehen diverse validierte Fragebögen zur Verfügung. International sind vor allem PASE, PEST, und TOPAS gebräuchlich <sup>460</sup>. In Deutschland wurde GEPARD entwickelt <sup>461</sup>.

Auf Grund der hohen Anzahl an mittlerweile zur Verfügung stehenden Therapien für die Psoriasisarthritis, auch über das Spektrum der für die Psoriasis der Haut zugelassenen Therapien, werden in dieser Leitlinie keine spezifischen Empfehlungen zu Therapien bei Psoriasisarthritis gegeben.

Wirkstoffe, für die zum Zeitpunkt der Aktualisierung der Leitlinie zur Version 8 eine Zulassung für die Psoriasis vulgaris sowie für die Psoriasisarthritis vorliegt, sind: Adalimumab, Apremilast, Bimekizumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Methotrexat, Risankizumab, Secukinumab sowie Ustekinumab.

Eine deutsche S3 Leitlinie zur Psoriatisarthritis ist aktuell in Entwicklung (AWMF-Registernummer 060 – 013). Bis zu ihrer Fertigstellung kann auf bereits publizierte europäische Empfehlungen z.B. von der „European Alliance of Associations for Rheumatology“ <sup>462</sup> oder der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ <sup>463</sup> zurückgegriffen werden.

### 3.13. Impfungen: Wie sollten Impfungen bei Patient\*innen mit Psoriasis unter systemischer Behandlung gehandhabt werden?

Im Februar 2023 wurde ein nicht systematischer Literatur-Review durchgeführt.

#### Ergebnisse/ Empfehlungen:

Eine Psoriasis-erkrankung wird von der Leitliniengruppe nicht per se als Grund angesehen, von den Standard-Impfempfehlungen/nationalen Impfrichtlinien abzuweichen.

Für Patient\*innen, die eine systemische immunmodifizierende Therapie bei Psoriasis beginnen:

- Der optimale Zeitpunkt für Impfungen liegt vor Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie.
- Überprüfen Sie den Impfstatus und führen Sie entsprechende Impfungen gemäß den nationalen Impfrichtlinien durch, bevor Sie mit einer systemischen immunsuppressiven Therapie beginnen, sofern möglich.
- Überprüfen Sie die produktspezifischen Fachinformationen zur empfohlenen Zeitspanne für den Beginn einer systemischen immunsuppressiven Medikation nach der Impfung.

Für Patient\*innen, die eine systemische immunsuppressive Therapie bei Psoriasis erhalten:

- Die Immunantwort auf Impfungen wird von mehreren Faktoren beeinflusst, darunter die Art und Dosis der systemischen immunsuppressiven Therapie, die Art des Impfstoffs (Lebend- oder Totimpfstoff), intrinsische Faktoren (z. B. Alter, Begleiterkrankungen) sowie extrinsische Faktoren (z. B. vorbestehende Immunität durch vorherige Antigenexposition) <sup>464</sup>.
- Überprüfen der nationalen Impfrichtlinien auf Impfanforderungen während der Therapie.
- Überprüfen der Fachinformation hinsichtlich des empfohlenen zeitlichen Abstandes für die Einnahme einer systemischen immunsuppressiven Behandlung nach der Impfung.
- Im Allgemeinen können Totimpfstoffe bei Patient\*innen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten, sicher verwendet werden. Jedoch kann die Immunogenität des Impfstoffs verringert sein. Lebendimpfstoffe sollten gemäß den jeweiligen Fachinformationen vermieden werden. Lebendimpfstoffe sollten auch bei Säuglingen (bis zu sechs Monate alt), deren Mütter nach der 16. Schwangerschaftswoche eine biologische Therapie erhalten haben, vermieden werden (siehe produktspezifische Fachinformationen und Kapitel zur Schwangerschaft).

- Es werden eine vollständige COVID-19-Impfung einschließlich einer zusätzlichen (dritten) Grunddosis und Auffrischungsimpfungen gemäß den nationalen Impfrichtlinien empfohlen, da Personen, die immunsuppressive Therapien erhalten, möglicherweise eine abgeschwächte humorale und zelluläre Reaktion auf den COVID-19-Impfstoff im Vergleich zu gesunden Personen haben <sup>465-467</sup>. Die Unterbrechung einer Methotrexat-Therapie von 2 Wochen nach einer Impfung sollte, sofern möglich, in Betracht gezogen werden, da dies die Immunogenität des Impfstoffs verbessern kann. In Studien ist der positive Einfluss dieser Maßnahme auf die klinische Wirksamkeit von Impfstoffen allerdings nicht erwiesen <sup>468,469</sup>. Es gibt keinen Konsens darüber, ob ein Verzicht auf Methotrexat den Schutz vor einer Infektion erhöht oder die Wahrscheinlichkeit für eine symptomatische Krankheit oder einen schweren COVID-19-Verlauf reduziert.

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

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

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

Die Autoren ermutigen zu weiteren „Opinion Papers“, narrativen oder vorzugsweise systematischen Übersichtsarbeiten, um die Diskussion über Immunogenität weiter voranzutreiben. <sup>470-473</sup>



## **XI. Stärken und Grenzen**

Die allgemeinen Empfehlungen und der Behandlungsalgorithmus sind Evidenz- und konsensbasiert und wurden aufbauend auf den Ergebnisse des Cochrane Reviews von Sbidian et al. entwickelt.<sup>1</sup> Das bedeutet, dass die aktuellste systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Meta-Analyse verwendet wurde und dass die bei der Entwicklung dieser Übersichtsarbeit angewandten Methoden methodisch hochwertig (entsprechend des Cochrane-Handbuchs<sup>474</sup>) waren und den unabhängigen editoriiellen Prozess von Cochrane durchlaufen haben.

Dies ermöglichte zwar die Einbeziehung neuerer Behandlungsoptionen, eine Einschränkung dieser Leitlinie ist jedoch die Abwesenheit von Empfehlungen, die über die Induktionsbehandlung hinausgehen, da dies nicht Gegenstand des Reviews war.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Leitlinie ist die explizite Berichterstattung über Management- und Monitoringempfehlungen für Patient\*innen, die die verschiedenen Behandlungen erhalten. Während diese unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation und der klinischen Praxis aus vielen europäischen Ländern entwickelt wurden, sind die Empfehlungen oft nicht evidenzbasiert, da oftmals keine, über eine Experteneinschätzung hinausgehende, Evidenz vorliegt.

## XII. Referenzen

1. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(7)doi:10.1002/14651858.CD011535.pub6
2. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238–44. doi:10.1159/000250839
3. 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*. Apr 2010;24 Suppl 2:10–6. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03562.x
4. Rencz F, Brodsky V, Gulácsi L, et al. Time to revise the Dermatology Life Quality Index scoring in psoriasis treatment guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 2019;33(7):e267–e269. doi:10.1111/jdv.15537
5. World Health Organization WHO-Five well-being index. Accessed 27.06.2024, 2024. <https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Pages/default.aspx>
6. Mrowietz U, Dieckmann T, Gerdes S, Szymczak S, von Spreckelsen R, Körber A. ActiPso: definition of activity types for psoriatic disease: A novel marker for an advanced disease classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2021;35(10):2027–2033. doi:10.1111/jdv.17434
7. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. Jan 2011;303(1):1–10. doi:10.1007/s00403-010-1080-1
8. Seston EM, Ashcroft DM, Griffiths CEM. Balancing the Benefits and Risks of Drug Treatment: A Stated-Preference, Discrete Choice Experiment With Patients With Psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2007;143(9):1175–1179. doi:10.1001/archderm.143.9.1175
9. Egeberg A, Andersen YMF, Halling-Overgaard AS, et al. Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jan 2020;34(1):39–46. doi:10.1111/jdv.15920
10. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *The Journal of investigative dermatology*. Aug 2013;133(8):1963–70. doi:10.1038/jid.2013.78
11. Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology international*. Apr 2019;39(4):605–618. doi:10.1007/s00296-019-04244-5
12. Nast A, Dilleen M, Liyanage W, Aikman L, Szczypa P, Dressler C. Time, Psoriasis Area and Severity Index and Dermatology Life Quality Index of patients with psoriasis who drop out of clinical trials on etanercept because of lack of efficacy: a pooled analysis from 10 clinical trials. *The British journal of dermatology*. Feb 2018;178(2):400–405. doi:10.1111/bjd.15864
13. Zidane M, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Decision-Analytic Modeling for Time-Effectiveness of the Sequence of Induction Treatments for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *JAMA dermatology*. Oct 16 2019;doi:10.1001/jamadermatol.2019.2941
14. Nast A, Altenburg A, Augustin M, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. *J Dtsch Dermatol Ges*. Jun 2021;19(6):934–951. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. doi:10.1111/ddg.14508\_g

15. Nast A, Altenburg A, Augustin M, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. *J Dtsch Dermatol Ges.* Jul 2021;19(7):1092–1117. doi:10.1111/ddg.14507\_g
16. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology.* Apr 2011;64(4):383–94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
17. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *Journal of clinical epidemiology.* Apr 2011;64(4):380–2. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.011
18. The GRADE Working Group. Accessed July 10, 2018. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
19. Werner RN, Nikkels AF, Marinovic B, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Jan 2017;31(1):9–19. doi:10.1111/jdv.13995
20. Lwin SM, Azrielant S, He J, Griffiths CEM. Curing Psoriasis. *The Journal of investigative dermatology.* Dec 2024;144(12):2645–2649. doi:10.1016/j.jid.2024.09.012
21. Informationsschreiben des Unternehmens Biogen GmbH zur Einstellung der Produktion und des Vertriebs von Fumaderm® initial und Fumaderm® (Wirkstoffe: Dimethylfumarat/Ethylhydrogenfumarat). 18.12.2024, 2024. <https://www.bfarm.de>
22. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2017/12 2017;31(12):1951–1963. doi:10.1111/jdv.14454
23. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Oct 2009;23 Suppl 2:1–70. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
24. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* May 2017;31(5):774–790. doi:10.1111/jdv.14114
25. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta dermato-venereologica.* 1989;69(1):35–40.
26. Samarasekera E, Sawyer L, Parnham J, Smith CH. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed).* Oct 24 2012;345:e6712. doi:10.1136/bmj.e6712
27. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 2019;33(3):464–483. doi:10.1111/jdv.15340
28. Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta dermato-venereologica.* 1988;68(4):300–5.
29. Vahlquist A. Retinoid-Induced Hyperlipidemia and the Risk of Atherosclerosis. *Retinoids and Carotenoids in Dermatology.* 2007:12.
30. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ, Unit BADCS. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *The*

- British journal of dermatology*. May 2010;162(5):952–63. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09755.x
31. Carretero G, Ribera M, Belinchon I, et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas dermo-sifiliograficas*. Sep 2013;104(7):598–616. doi:10.1016/j.adengl.2013.01.001
  32. Munera-Campos M, Vilar-Alejo J, Rivera R, et al. The risk of hepatic adverse events of systemic medications for psoriasis: a prospective cohort study using the BIOBADADERM registry. *J Dermatolog Treat*. Jun 2022;33(4):2110–2117. doi:10.1080/09546634.2021.1922572
  33. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *The British journal of dermatology*. Jun 2019;180(6):1312–1338. doi:10.1111/bjd.17587
  34. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. Mar–Apr 2005;4(2):189–94.
  35. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. Apr 10 1997;336(15):1041–5. doi:10.1056/nejm199704103361501
  36. Watabe H, Soma Y, Obara W, et al. Adult T-cell lymphoma/leukaemia developing in a patient with psoriasis treated with long-term cyclosporine. *Acta dermato-venereologica*. 2006;86(2):184–5. doi:10.2340/00015555-0033
  37. Piepkorn M, Kumasaka B, Krieger JN, Burmer GC. Development of human papillomavirus-associated Buschke-Löwenstein penile carcinoma during cyclosporine therapy for generalized pustular psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Aug 1993;29(2 Pt 2):321–5. doi:10.1016/0190-9622(93)70186-w
  38. Fozza C, Dore F, Bonfigli S, Podda L, Longinotti M. Two cases of chronic lymphoproliferative disorders in psoriatic patients treated with cyclosporine: hairy cell leukemia and Waldenstrom macroglobulinemia. *Eur J Dermatol*. Jul–Aug 2005;15(4):271–3.
  39. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Sep 2009;61(3):451–85. doi:10.1016/j.jaad.2009.03.027
  40. Mrowietz U, Morrison PJ, Suhrkamp I, Kumanova M, Clement B. The Pharmacokinetics of Fumaric Acid Esters Reveal Their In Vivo Effects. *Trends in pharmacological sciences*. Jan 2018;39(1):1–12. doi:10.1016/j.tips.2017.11.002
  41. von Kiedrowski R, Diemert S. Introducing a simplified titration scheme for dimethylfumarate (DMF) in patients with moderate-to-severe psoriasis: a case series. *J Dermatolog Treat*. Jun 2022;33(4):2376–2379. doi:10.1080/09546634.2021.1959889
  42. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221823. doi:10.1371/journal.pone.0221823
  43. Wang F, Tang J, Li Z, Qi Y, Li G, Wang F. Oral methotrexate at doses 15–25 mg/week is non-inferior to parenteral regarding efficacy and safety in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. Sep 2022;41(9):2701–2712. doi:10.1007/s10067-022-06221-z
  44. Vermeer E, Hebing RCF, van de Meeberg MM, et al. Oral Versus Subcutaneous Methotrexate in Immune-Mediated Inflammatory Disorders: an Update of the Current

- Literature. *Curr Rheumatol Rep*. Dec 2023;25(12):276–284. doi:10.1007/s11926-023-01116-7
45. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Nov 2008;58(11):3299–308. doi:10.1002/art.24034
  46. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Annals of the rheumatic diseases*. Aug 2014;73(8):1549–51. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205228
  47. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Methotrexat: Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern mit potenziell tödlichen Folgen bei der Anwendung von Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen. Rote-Hand-Brief vom 25.11.2019. Accessed 06.05.2024, [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Arc\\_hiv/2019/20191125.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Arc_hiv/2019/20191125.pdf)
  48. van Huizen AM, Menting SP, Gyulai R, et al. International eDelphi Study to Reach Consensus on the Methotrexate Dosing Regimen in Patients With Psoriasis. *JAMA dermatology*. May 1 2022;158(5):561–572. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0434
  49. Barker J, Horn EJ, Lebwohl M, et al. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 2011;25(7):758–64. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03932.x
  50. Atallah E, Grove JL, Crooks C, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol*. May 2023;78(5):989–997. doi:10.1016/j.jhep.2022.12.034
  51. Bafna P, Sahoo RR, Hazarika K, Manoj M, Rungta S, Wakhlu A. Prevalence of liver fibrosis by Fibroscan in patients on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. Sep 2021;40(9):3605–3613. doi:10.1007/s10067-021-05678-8
  52. Slouma M, Lahmar W, Mohamed G, et al. Associated factors with liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Clinical rheumatology*. Mar 2024;43(3):929–938. doi:10.1007/s10067-023-06847-7
  53. Darabian S, Wade JP, Kur J, Wade SD, Sayre EC, Badii M. Using FibroScan to Assess for the Development of Liver Fibrosis in Patients With Arthritis on Methotrexate: A Single-center Experience. *The Journal of rheumatology*. Jun 2022;49(6):558–565. doi:10.3899/jrheum.211281
  54. Roeb E, Canbay A, Bantel H, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*. Sep 2022;60(9):1346–1421. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. doi:10.1055/a-1880-2283
  55. Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, et al. Risk of Liver Fibrosis in Methotrexate-Treated Patients: A Systematic Review. *Cureus*. Oct 2022;14(10):e30910. doi:10.7759/cureus.30910
  56. Castiella A, Lopez-Dominguez L, Sanchez-Iturri MJ, et al. Liver steatosis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate is associated with body mass index. *World J Hepatol*. May 27 2023;15(5):699–706. doi:10.4254/wjh.v15.i5.699

57. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Feb 1996;39(2):272–6. doi:10.1002/art.1780390214
58. Malaviya AN. Methotrexate intolerance in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): effect of adding caffeine to the management regimen. *Clinical rheumatology*. Feb 2017;36(2):279–285. doi:10.1007/s10067-016-3398-3
59. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. Jul 2011;80(1):17–28. doi:10.1038/ki.2010.483
60. Corrections to "The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report". *Kidney Int*. Nov 1 2011;80(9):1000. doi:10.1038/ki.2011.310
61. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mar 1993;28(3):466–9.
62. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;(2):CD000951.
63. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. Jul 2001;44(7):1515–24.
64. Haque Hussain SS, Wallace M, Belham M, et al. Infective endocarditis complicating adalimumab therapy for psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. Jun 2014;39(4):555–6. doi:10.1111/ced.12312
65. Wang X, Liu Q, Wu L, Nie Z, Mei Z. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with psoriasis: An updated evidence from systematic review with meta-analysis. *Journal of Cancer*. 2020;11(5):1047–1055. doi:10.7150/jca.37015
66. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism*. Jul 15 2008;59(7):996–1001. doi:10.1002/art.23835
67. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(2):100–8. doi:10.1080/09546630802441234
68. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *International journal of dermatology*. Dec 2018;57(12):1521–1532. doi:10.1111/ijd.14072
69. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. Apr 2013;72(4):517–24. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201244
70. Mabile C, Degboe Y, Constantin A, Barnetche T, Cantagrel A, Ruyssen-Witrand A. Infectious risk associated to orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis patients treated by anti-TNFalpha. *Joint Bone Spine*. Jul 2017;84(4):441–445. doi:10.1016/j.jbspin.2016.06.011

71. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. Mar 2013;9(3):164–72. doi:10.1038/nrrheum.2013.4
72. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *The Journal of investigative dermatology*. Feb 2017;137(2):313–321. doi:10.1016/j.jid.2016.08.034
73. European Medicines Agency. Humira: EPAR - Product Information. Updated March 20, 2025. Accessed June 24, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>
74. Mrowietz U, Barker J, Conrad C, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with limited skin involvement, plaque psoriasis in special areas and impaired quality of life: Results from the EMBRACE randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2023;37(2):348–355. doi:10.1111/jdv.18689
75. Persson R, Cordey M, Paris M, Jick S. Safety of Apremilast in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Findings from the UK Clinical Practice Research Datalink. *Drug Saf*. Nov 2022;45(11):1403–1411. doi:10.1007/s40264-022-01235-7
76. European Medicines Agency. Otezla: EPAR - Product Information. Updated October 22, 2024. Accessed November 28, 2016, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla>
77. Viswanath V, Joshi P, Lawate P, et al. An Open-Label, Randomized, Prospective, Comparative, Three-Arm Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of Apremilast with Three Different Titration Methods in Patients with Chronic Plaque Psoriasis in India. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:53–61. doi:10.2147/PTT.S357184
78. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*. Aug 25 2012;380(9843):738–46. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60642-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60642-4)
79. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jul 2015;73(1):37–49. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.049>
80. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Journal Article. The British journal of dermatology*. Dec 2015;173(6):1387–99. doi:10.1111/bjd.14164
81. Papp KA, Kaufmann R, Thaci D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. Mar 2013;27(3):e376–83. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04716.x>
82. Liu Y, Zhou S, Wan Y, Wu A, Palmisano M. The impact of co-administration of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. Nov 2014;78(5):1050–7. doi:10.1111/bcp.12448
83. 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. *Lancet*. Feb 6 2021;397(10273):475–486. doi:10.1016/s0140-6736(21)00126-4



84. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*. Feb 6 2021;397(10273):487–498. doi:10.1016/s0140-6736(21)00125-2
85. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. Jul 8 2021;385(2):130–141. doi:10.1056/NEJMoa2102388
86. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. Jul 8 2021;385(2):142–152. doi:10.1056/NEJMoa2102383
87. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab Safety in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology*. Jul 1 2022;158(7):735–744. doi:10.1001/jamadermatol.2022.1185
88. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Feb 15 2016;62(4):e1–50. doi:10.1093/cid/civ933
89. Edwards SK, Bunker CB, van der Snoek EM, van der Meijden WI. 2022 European guideline for the management of balanoposthitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2023;37(6):1104–1117. doi:10.1111/jdv.18954
90. Groll AH BD, Heinz W, Bellmann R, Cornely O, Höhl R, Hönigl M, Kluge S, Kurzai O, Lass Flörl C, Lehrnbecher T, Lichtenstern C, Mendling W, Rath PM, Rickerts V, Schwartz S, Willinger B, Ruhnke M. *S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen: Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) 2020*.
91. McInnes IB, Mease PJ, Tanaka Y, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis With or Without Methotrexate: 52-Week Results From Two Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol*. Jul 30 2024;doi:10.1002/acr2.11727
92. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jun 5 2019;doi:10.1016/j.jaad.2019.05.095
93. Lebwohl MG, Blauvelt A, Menter A, et al. Efficacy, Safety, and Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Brodalumab for 5 Years in a Long-Term, Open-Label, Phase II Study. *American journal of clinical dermatology*. Sep 6 2019;doi:10.1007/s40257-019-00466-2
94. European Medicines Agency. Kyntheum: EPAR - Public assessment report. Updated August 03, 2017. Accessed June 12, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum>
95. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. Oct 2015;373(14):1318–28. doi:10.1056/NEJMoa1503824
96. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jan 2018;78(1):81–89.e5. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.024
97. European Medicines Agency. Kyntheum: EPAR - Product Information Updated January 10, 2023. Accessed October 28, 2019, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum>



98. Hashim PW, Chen T, Lebwohl MG, Marangell LB, Kircik LH. What Lies Beneath the Face Value of a BOX WARNING: A Deeper Look at Brodalumab. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. Aug 1 2018;17(8):s29–s34.
99. Lebwohl M, Leonardi C, Armstrong A, et al. Three-year U.S. pharmacovigilance report of brodalumab. *Dermatol Ther*. Nov 2021;34(6):e15105. doi:10.1111/dth.15105
100. Yeroushalmi S, Chung M, Bartholomew E, Hakimi M, Koo J. Examining worldwide postmarketing suicides from biologics used for psoriasis with a focus on brodalumab: A cross-sectional analysis using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *JAAD Int*. Dec 2022;9:119–121. doi:10.1016/j.jdin.2022.08.010
101. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *The American journal of gastroenterology*. Nov 2016;111(11):1599–1607. doi:10.1038/ajg.2016.298
102. Masson Regnault M, Konstantinou MP, Khemis A, et al. Early relapse of psoriasis after stopping brodalumab: a retrospective cohort study in 77 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2017;31(9):1491–1496. doi:10.1111/jdv.14387
103. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci 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). *Journal of the American Academy of Dermatology*. Aug 2018;79(2):302–314.e6. doi:10.1016/j.jaad.2018.04.012
104. 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). *Journal of the American Academy of Dermatology*. Aug 2018;79(2):266–276.e5. doi:10.1016/j.jaad.2018.04.013
105. European Medicines Agency. Sotyktu: EPAR - Product Information. Updated July 04, 2024. Accessed September 26, 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sotyktu>
106. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. 2023;(1097-6787 (Electronic))
107. Strober B, Thaci D, Sofen H, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jan 2023;88(1):40–51. doi:10.1016/j.jaad.2022.08.061
108. Bristol Myers Squibb. SOTYKTU™ (deucravacitinib) tablets, for oral use: US prescribing information. Updated September, 2022. Accessed 01 Feb 2023, [https://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_sotyktu.pdf](https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sotyktu.pdf)
109. Warren RB, Sofen H, Imafuku S. Deucravacitinib long-term efficacy and safety in plaque psoriasis: 2-year results from the phase 3 POETYK PSO program. presented at: Presented at European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Spring Symposium; May 12–14, 2022; Ljubljana, Slovenia.
110. Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, et al. Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Oct 2021;11(5):1763–1776. doi:10.1007/s13555-021-00596-8

111. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis care & research*. Sep 2022;74(9):1399–1408. doi:10.1002/acr.24893
112. Catlett IM, Aras U, Hansen L, et al. First-in-human study of deucravacitinib: A selective, potent, allosteric small-molecule inhibitor of tyrosine kinase 2. *Clin Transl Sci*. Jan 2023;16(1):151–164. doi:10.1111/cts.13435
113. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Feb 2012;66(2):e33–45. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.026
114. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. Jun 2007;143(6):719–26. doi:10.1001/archderm.143.6.719
115. European Medicines Agency. Enbrel: EPAR Product Information. Updated June 06, 2024. Accessed January 12, 2015, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>
116. European Medicines Agency. Tremfya: EPAR - Product Information. June 02, 2025, Updated May 08, 2025. Accessed June 02, 2025, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>
117. Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Pina Vegas L, Zureik M, Sbidian E. Association Between Biologics Use and Risk of Serious Infection in Patients With Psoriasis. *JAMA dermatology*. Sep 1 2021;157(9):1056–1065. doi:10.1001/jamadermatol.2021.2599
118. European Medicines Agency. Taltz: EPAR - Product Information. Updated April 04, 2025. Accessed September 27, 2023, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf)
119. Chabra S, Gill BJ, Gallo G, et al. Ixekizumab Citrate-Free Formulation: Results from Two Clinical Trials. *Adv Ther*. Jun 2022;39(6):2862–2872. doi:10.1007/s12325-022-02126-0
120. Griffiths CEM, Gooderham M, Colombel JF, et al. Safety of Ixekizumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Data from 17 Clinical Trials with Over 18,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Jun 2022;12(6):1431–1446. doi:10.1007/s13555-022-00743-9
121. Deodhar AA, Combe B, Accioly AP, et al. Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: data from four clinical trials with over 2000 patient-years of exposure. *Annals of the rheumatic diseases*. Jul 2022;81(7):944–950. doi:10.1136/annrheumdis-2021-222027
122. Menter A, Warren RB, Langley RG, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2017;31(10):1686–1692. doi:10.1111/jdv.14237
123. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *Journal of the American Academy of Dermatology*. Nov 2017;77(5):855–862. doi:10.1016/j.jaad.2017.06.153
124. Lebwohl MG, Gordon KB, Gallo G, Zhang L, Paul C. Ixekizumab sustains high level of efficacy and favourable safety profile over 4 years in patients with moderate psoriasis:

- results from UNCOVER-3 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 3 2019;doi:10.1111/jdv.15921
125. Papp K, Maari C, Cauthen A, et al. An indirect comparison of long-term efficacy of every-two-week dosing versus recommended dosing of ixekizumab in patients who had sPGA>1 at week 12. *The British journal of dermatology.* Sep 23 2019;doi:10.1111/bjd.18550
  126. European Medicines Agency. Skyrizi: EPAR - Product information. November 10, 2020, Updated March 05, 2025. Accessed June 24, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi#product-information-section>
  127. Khatri A, Cheng L, Camez A, Ignatenko S, Pang Y, Othman AA. Lack of Effect of 12-Week Treatment with Risankizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Probe Substrates in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Clinical pharmacokinetics.* Jun 2019;58(6):805–814. doi:10.1007/s40262-018-0730-x
  128. Gottlieb AB, Deodhar A, McInnes IB, et al. Long-term Safety of Secukinumab Over Five Years in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Update on Integrated Pooled Clinical Trial and Post-marketing Surveillance Data. *Acta dermato-venereologica.* Apr 27 2022;102:adv00698. doi:10.2340/actadv.v102.563
  129. Zheng Y, Guo X, Chen C, et al. Toxicity signals associated with secukinumab: A pharmacovigilance study based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Br J Clin Pharmacol.* Feb 2023;89(2):865–873. doi:10.1111/bcp.15535
  130. European Medicines Agency. Cosentyx: EPAR - Product Information. Updated March 26, 2025. Accessed September 27, 2024, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
  131. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis research & therapy.* May 2 2019;21(1):111. doi:10.1186/s13075-019-1882-2
  132. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* Dec 2012;61(12):1693–700. doi:10.1136/gutjnl-2011-301668
  133. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Secukinumab (AIN457) - ADVISORY COMMITTEE BRIEFING MATERIAL: AVAILABLE FOR PUBLIC RELEASE Accessed Nov 30, 2016,
  134. 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. *Lancet.* Jul 15 2017;390(10091):276–288. doi:10.1016/s0140-6736(17)31279-5
  135. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *The British journal of dermatology.* Jun 19 2019;doi:10.1111/bjd.18232
  136. European Medicines Agency. Ilumetri: EPAR - Product information. Updated July 24, 2024. Accessed September, 2019, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilumetri>
  137. Cerrone M, Wang X, Neary M, et al. Pharmacokinetics of Efavirenz 400 mg Once Daily Coadministered With Isoniazid and Rifampicin in Human Immunodeficiency Virus-

- Infected Individuals. *Clinical Infectious Diseases*. Jan 18 2019;68(3):446–452. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy491>
138. European Medicines Agency. What I need to know about - Biosimilar Medicines - Information for patients. Accessed May 05, 2025, <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview#information-for-patients-and-healthcare-professionals-10277>
139. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2018;32(3):420–427. doi:10.1111/jdv.14605
140. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *The British journal of dermatology*. Sep 2018;179(3):623–631. doi:10.1111/bjd.16890
141. Moorts RJ, Curiale C, Petersel D, Rolland C, Jones H, Mysler E. Efficacy and Safety Outcomes for Originator TNF Inhibitors and Biosimilars in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Trials: A Systematic Literature Review. *BioDrugs*. Jun 2018;32(3):193–199. doi:10.1007/s40259-018-0283-4
142. García-Beloso N, Altabás-González I, Samartín-Ucha M, et al. Switching between reference adalimumab and biosimilars in chronic immune-mediated inflammatory diseases: A systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. Feb 2022;88(4):1529–1550. doi:10.1111/bcp.15101
143. European Medicines Agency. Uzpruvo: EPAR - Product Information. Updated April 23, 2025. June 25, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uzpruvo>
144. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *The British journal of dermatology*. Mar 2010;162(3):633–6. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x
145. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta dermato-venereologica*. Mar 2010;90(2):147–51. doi:10.2340/00015555-0770
146. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. *Z Gastroenterol*. Aug 2024;62(8):1229–1318. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. doi:10.1055/a-2309-6123
147. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). *Z Gastroenterol*. May 2024;62(5):769–858. doi:10.1055/a-2271-0994
148. Armstrong A, Paul C, Puig L, et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Nov 20 2019;doi:10.1007/s13555-019-00340-3
149. European Medicines Agency. Bimzelx: EPAR - Product information. Updated April 28, 2024. Accessed June 24, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimzelx>

150. European Medicines Agency. Stelara: EPAR - Product information. Updated April 14, 2025. Accessed June 24, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
151. European Medicines Agency. Remicade: EPAR - Product Information. Updated May 16, 2025. Accessed June 24, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>
152. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Feb 2018;78(2):383–394. doi:10.1016/j.jaad.2017.06.043
153. European Medicines Agency. Tremfya-H-C-004271-II-0044: EPAR - Assessment report - Variation. Updated May 08, 2025. Accessed June 25, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>
154. European Medicines Agency. Tremfya-H-C-004271-X-0043-G: EPAR - Assessment report - Variation. Updated May 08, 2025. Accessed June 25, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>
155. European Medicines Agency. Skyrizi-H-C-004759-X-0020-G: EPAR - Assessment report - Extension. Updated December 08, 2022. Accessed June 25, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>
156. European Medicines Agency. Skyrizi-H-C-004759-X-0043-G: EPAR - Assessment report. Updated July 29, 2024. Accessed June 25, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>
157. European Medicines Agency. Skilarence: EPAR - Product Information. Updated March 17, 2025. Accessed December 19, 2019, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skilarence>
158. Danese S, Neurath M, Kopon A, et al. OP006 Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 01/16 2018;12:S004–S004. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx180.004
159. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Aug 26 2014;(8):Cd006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub3
160. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Aug 6 2014;(8):Cd003459. doi:10.1002/14651858.CD003459.pub4
161. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Aug 27 2014;(8):Cd006618. doi:10.1002/14651858.CD006618.pub3
162. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. Oct 2018;155(4):1098–1108.e9. doi:10.1053/j.gastro.2018.06.046
163. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. Feb 2018;67(2):237–243. doi:10.1136/gutjnl-2016-313060
164. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Dec 2015;29(12):2277–94. doi:10.1111/jdv.13354

165. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2021;35(2):281–317. doi:10.1111/jdv.16926
166. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. May 2019;80(5):1332–1343. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.037
167. Vaengebjerger S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology*. Feb 19 2020;doi:10.1001/jamadermatol.2020.0024
168. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *The British journal of dermatology*. Jan 2018;178(1):103–113. doi:10.1111/bjd.15830
169. Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. *The British journal of dermatology*. Apr 8 2021;doi:10.1111/bjd.20136
170. Garcia-Doval I, Hernandez MV, Vanaclocha F, Sellas A, de la Cueva P, Montero D. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *The British journal of dermatology*. Mar 2017;176(3):643–649. doi:10.1111/bjd.14776
171. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. Feb 1 2019;58(2):e3–e42. doi:10.1093/rheumatology/key208
172. Luo X, Deng C, Fei Y, et al. Malignancy development risk in psoriatic arthritis patients undergoing treatment: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Feb 2019;48(4):626–631. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.05.009
173. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. Sep 2016;68(9):2106–13. doi:10.1002/art.39689
174. Mercer LK, Low AS, Galloway JB, et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Annals of the rheumatic diseases*. Jan 2013;72(1):143–4. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201814
175. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of clinical gastroenterology*. Jan 2019;53(1):e1–e11. doi:10.1097/mcg.0000000000000865
176. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA dermatology*. Feb 2016;152(2):164–72. doi:10.1001/jamadermatol.2015.3029
177. Shelton E, Laharie D, Scott FI, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. Jul 2016;151(1):97–109.e4. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.037
178. Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the Risk of Depression in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2012. *JAMA dermatology*. Jan 2016;152(1):73–9. doi:10.1001/jamadermatol.2015.3605



179. Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ, Skov L. Risk of first-time and recurrent depression in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *The British journal of dermatology*. Jan 2019;180(1):116–121. doi:10.1111/bjd.17208
180. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Apr 2019;80(4):1073–1113. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.058
181. Fleming P, Roubille C, Richer V, et al. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2015;29(6):1063–70. doi:10.1111/jdv.12909
182. Tribo MJ, Turroja M, Castano-Vinyals G, et al. Patients with Moderate to Severe Psoriasis Associate with Higher Risk of Depression and Anxiety Symptoms: Results of a Multivariate Study of 300 Spanish Individuals with Psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. Apr 1 2019;99(4):417–422. doi:10.2340/00015555-3114
183. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. Sep 2015;79(3):175–84. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
184. Carrascosa JM, Rebollo F, Gomez S, De-la-Cueva P. Effects of etanercept on the patient-perceived results (PROs) in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: systematic review of the literature and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. Dec 2018;29(8):806–811. doi:10.1080/09546634.2018.1467536
185. Gordon KB, Armstrong AW, Han C, et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Nov 2018;32(11):1940–1949. doi:10.1111/jdv.15012
186. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, et al. Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. *Psychother Psychosom*. 2017;86(5):260–267. doi:10.1159/000479163
187. Schmieder A, Poppe M, Hametner C, et al. Impact of fumaric acid esters on cardiovascular risk factors and depression in psoriasis: a prospective pilot study. *Arch Dermatol Res*. Jul 2015;307(5):413–24. doi:10.1007/s00403-015-1541-7
188. Kim SJ, Park MY, Pak K, et al. Improvement of depressive symptoms in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with ustekinumab: an open label trial validated using beck depression inventory, Hamilton depression rating scale measures and (18)fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET). *J Dermatolog Treat*. Dec 2018;29(8):761–768. doi:10.1080/09546634.2018.1466021
189. Talamonti M, Malara G, Natalini Y, et al. Secukinumab Improves Patient Perception of Anxiety and Depression in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: A Post hoc Analysis of the SUPREME Study. *Acta dermato-venereologica*. Mar 31 2021;101(3):adv00422. doi:10.2340/00015555-3712
190. Augustin M, Lambert J, Zema C, et al. Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology*. Dec 1 2020;156(12):1344–1353. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3617
191. Strober B, Gooderham M, de Jong E, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and

- Registry (PSOLAR). *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jan 2018;78(1):70–80. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.051
192. Arican O, Sasmaz S, Ozbulut O. Increased suicidal tendency in a case of psoriasis vulgaris under acitretin treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr 2006;20(4):464–5. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01447.x
193. Henderson CA, Hight AS. Depression induced by etretinate. *BMJ (Clinical research ed)*. Apr 8 1989;298(6678):964. doi:10.1136/bmj.298.6678.964
194. Hayes J, Koo J. Depression and acitretin: a true association or a class labeling? *Journal of drugs in dermatology : JDD*. Apr 2011;10(4):409–12.
195. Starling J, 3rd, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. Nov–Dec 2005;4(6):690–6.
196. European Medicines Agency. Retinoid-containing medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products>
197. European Medicines Agency. Acitretin SmPC and Patient Leaflet. The electronic medicines compendium. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10247/smpc>
198. 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. *The British journal of dermatology*. Aug 2016;175(2):273–86. doi:10.1111/bjd.14493
199. Beck KM, Koo J. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. Apr 2019;19(4):287–292. doi:10.1080/14712598.2019.1579794
200. Crowley J, Thaci D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. Aug 2017;77(2):310–317 e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.01.052
201. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ, et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis research & therapy*. May 10 2019;21(1):118. doi:10.1186/s13075-019-1901-3
202. Otezla (apremilast): New important advice regarding suicidal ideation and behaviour. Celgene Europe Limited; 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla>
203. European Medicines Agency. European Union Risk Management Plan - Otezla (apremilast). Updated August 26, 2024. Accessed March 27, 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla>
204. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 01/ 2013;149(1):84–91.
205. Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome*. Mar – Apr 2019;13(2):1405–1412. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.009
206. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. Oct 2013;169(4):783–93. doi:10.1111/bjd.12473
207. Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Apr 2014;70(4):691–8. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.023



208. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. / 2012;2
209. Dehpouri T, Rokni GR, Narenjbon NA, et al. Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. *Dermatology reports*. Jan 23 2019;11(1):7965. doi:10.4081/dr.2019.7965
210. Owczarczyk-Saczonek A, Drozdowski M, Maciejewska-Radomska A, Choszcz D, Placek W. The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients - preliminary report. *Postepy dermatologii i alergologii*. Feb 2018;35(1):53–59. doi:10.5114/ada.2017.71358
211. Wu JJ, Liu L, Asgari MM, et al. Initiation of TNF inhibitor therapy and change in physiologic measures in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2014;28(10):1380–7. doi:10.1111/jdv.12296
212. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 06/ 2007;46(6):1111–1118.
213. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis care & research*. Jan 2019;71(1):2–29. doi:10.1002/acr.23789
214. Rattanakaemakorn P, Pinyowiwat P, Iamsumang W, Chanprapaph K, Suchonwanit P. Incidence and Risk Factors of Hepatic Fibrosis in Psoriatic Patients Receiving Methotrexate with Concomitant Acitretin Therapy and Methotrexate Monotherapy. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2299–2307. doi:<https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S304168>
215. Frątczak A, Miziołek B, Łupicka-Słowik A, Sieńczyk M, Polak K, Bergler-Czop B. Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) for the Monitoring of Treatment Response to Cyclosporine in Patients with Psoriasis. *Life (Basel)*. Sep 6 2023;13(9)doi:10.3390/life13091873
216. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 01/ 2013;27(1):30–41.
217. Cotovio P, Neves M, Rodrigues L, et al. New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes. *Transplant Proc*. 04/ 2013;45(3):1079–1083.
218. Sato T, Inagaki A, Uchida K, et al. Diabetes mellitus after transplant: relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy. *Transplantation*. Nov 15 2003;76(9):1320–6. doi:10.1097/01.TP.0000084295.67371.11
219. Lestre S, Diamantino F, Veloso L, Fidalgo A, Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. / 2011;21(6):916–920.
220. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 03/ 2008;22(3):341–344.
221. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatol Ther*. Jul–Aug 2011;24(4):446–51. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01439.x

222. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *The British journal of dermatology*. 05/ 2013;168(5):1124–1127.
223. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jan 2019;80(1):27–40. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.057
224. da Silva BS, Bonfa E, de Moraes JC, et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*. Sep 2010;38(5):567–9. doi:10.1016/j.biologicals.2010.05.003
225. Costa L, Caso F, Atteno M, et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clinical rheumatology*. Jun 2014;33(6):833–9. doi:10.1007/s10067-013-2369-1
226. Martinez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res*. Nov 2007;299(9):461–5. doi:10.1007/s00403-007-0784-3
227. Kofoed K, Clemmensen A, Mikkelsen UR, Simonsen L, Andersen O, Gniadecki R. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on body composition and insulin sensitivity in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 09/ 2012;148(9):1089–1091.
228. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *Journal of gastroenterology*. Jul 2013;48(7):839–46. doi:10.1007/s00535-012-0678-9
229. Marra M, Campanati A, Testa R, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. / 2007;20(4):731–736.
230. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, et al. Anti-TNF-alpha therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 2015;29(7):1325–30. doi:10.1111/jdv.12814
231. Al-Mutairi N, Shabaan D. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibitors extend beyond psoriasis: insulin sensitivity in psoriasis patients with type 2 diabetes mellitus. *Cutis*. Mar 2016;97(3):235–41.
232. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 10 2019;doi:10.1111/jdv.16004
233. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 11/ 2008;88(5):1242–1247.
234. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA dermatology*. 07/ 2013;149(7):795–801.
235. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. Mar 2014;170(3):634–42. doi:10.1111/bjd.12735
236. Ford AR, Siegel M, Bagel J, et al. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA dermatology*. Aug 1 2018;154(8):934–950. doi:10.1001/jamadermatol.2018.1412

237. Koenig AS, Szumski A, Pedersen R, Robertson D. Impact of Etanercept Therapy on Glycemic Control in a Cohort of Psoriatic Patients: The PRISTINE Trial. 2010.
238. Balato N, Patruno C, Napolitano M, Patri A, Ayala F, Scarpa R. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly. *Drugs & aging*. Apr 2014;31(4):233–8. doi:10.1007/s40266-014-0156-6
239. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *The British journal of dermatology*. Dec 1997;137(6):943–9.
240. Hong JR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice. *Dermatol Ther*. May 2019;32(3):e12875. doi:10.1111/dth.12875
241. Enos CW, Ramos VL, McLean RR, et al. Proportions of Biologic Discontinuation Among Psoriasis Patients With Metabolic Comorbidities. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2022;doi:<https://dx.doi.org/10.1177/24755303221131257>
242. Enos CW, Ramos VL, McLean RR, et al. Comorbid obesity and history of diabetes are independently associated with poorer treatment response to biologics at 6 months: A prospective analysis in Corrona Psoriasis Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. January 2022;86(1):68–76. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.883>
243. Van Muijen ME, Thomas SE, Vellinga D, et al. Real-world Data Reveal Long Drug Survival for Guselkumab in Patients with Plaque Psoriasis. Note. *Acta dermato-venereologica*. 2022;102 (no pagination)adv00755. doi:<https://dx.doi.org/10.2340/actadv.v102.685>
244. Mendes-Bastos P, Morais P, Ferreira P, et al. Persistence, effectiveness, and real-world outcomes in psoriasis patients treated with secukinumab in Portugal. *Dermatologic Therapy*. Jul 2022;35(7):e15510. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/dth.15510>
245. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung. Version 7. Accessed 27.11.2024, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004>
246. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. Aug 1 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
247. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*. Jan 1 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
248. Aksentijevich M, Lateef SS, Anzenberg P, Dey AK, Mehta NN. Chronic inflammation, cardiometabolic diseases and effects of treatment: Psoriasis as a human model. *Trends Cardiovasc Med*. Nov 2020;30(8):472–478. doi:10.1016/j.tcm.2019.11.001
249. Chen S, Crother TR, Arditi M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *J Innate Immun*. 2010;2(4):325–33. doi:10.1159/000314626
250. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *The Journal of investigative dermatology*. May 2019;139(5):1054–1062. doi:10.1016/j.jid.2018.10.042

251. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res.* Mar 15 2019;115(4):721–728. doi:10.1093/cvr/cvz009
252. Ormaza Vera A, Ro C, Adawi W, Yap A, Van Voorhees AS, Enos CW. Interleukin 23 inhibition associates with lower incidence of cardiovascular risk factor type diseases compared with biologic-naïve patients with psoriasis: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* Feb 2025;92(2):337–340. doi:10.1016/j.jaad.2024.09.063
253. Boehncke W-H, Gladman DD, Chandran V. Cardiovascular comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis: pathogenesis, consequences for patient management, and future research agenda: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *The Journal of rheumatology.* 03/ 2011;38(3):567–571.
254. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 07/ 2012;67(1):76–85.
255. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *The Journal of investigative dermatology.* Apr 2010;130(4):962–7. doi:10.1038/jid.2009.321
256. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *The Journal of investigative dermatology.* May 2011;131(5):1159–66. doi:10.1038/jid.2010.399
257. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of investigative dermatology.* Oct 2013;133(10):2340–6. doi:10.1038/jid.2013.149
258. Gaeta M, Castelveccchio S, Ricci C, Pigatto P, Pellissero G, Cappato R. Role of psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: a meta-regression analysis. *International journal of cardiology.* Oct 3 2013;168(3):2282–8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.197
259. Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KMA, Skov L, Hansen PR. Coronary Artery Disease Assessed by Computed Tomography in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2019;235(6):478–487. doi:10.1159/000502138
260. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *The Journal of investigative dermatology.* 07/ 2010;130(7):1785–1796.
261. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci.* / 2010;7(5):284–289.
262. Chappe SG, Roenigk HH, Miller AJ, Beeaff DE, Tyrpin L. The effect of photochemotherapy on the cardiovascular system. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 05/ 1981;4(5):561–566.
263. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* Jan 2014;70(1):168–77. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.020
264. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 09/ 1999;41(3 Pt 2):7.

265. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010;(1):CD007893. doi:10.1002/14651858.CD007893.pub2
266. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 04/06 2002;359(9313):1173–1177.
267. Prodanovich S, Prodanowich S, Ma F, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(2):262–267.
268. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford, England)*. Feb 2010;49(2):295–307. doi:10.1093/rheumatology/kep366
269. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2015;74(3):480–9. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624
270. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2015;29(6):1128–34. doi:10.1111/jdv.12768
271. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2018;32(9):1492–1498. doi:10.1111/jdv.14841
272. Imam F, Al-Harbi NO, Al-Harbi MM, et al. Apremilast prevent doxorubicin-induced apoptosis and inflammation in heart through inhibition of oxidative stress mediated activation of NF-kappaB signaling pathways. *Pharmacological reports : PR*. Oct 2018;70(5):993–1000. doi:10.1016/j.pharep.2018.03.009
273. Peters MJL, Watt P, Cherry L, et al. Lack of effect of TNFalpha blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(9):1687–1690.
274. Strober B, Teller C, Yamauchi P, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *The British journal of dermatology*. 08/ 2008;159(2):322–330.
275. Gisondi P, Lora V, Bonauguri C, Russo A, Lippi G, Girolomoni G. Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *The British journal of dermatology*. Apr 2013;168(4):749–55. doi:10.1111/bjd.12118
276. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. Mar 2018;70(3):408–416. doi:10.1002/art.40366
277. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). *The Journal of investigative dermatology*. Jan 2020;140(1):85–93.e2. doi:10.1016/j.jid.2019.07.679

278. Gonzalez-Cantero A, Ortega-Quijano D, Alvarez-Diaz N, et al. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *The Journal of investigative dermatology*. Oct 2021;141(10):2402–2411. doi:10.1016/j.jid.2021.03.024
279. Bilsborough W, Keen H, Taylor A, O'Driscoll GJ, Arnold L, Green DJ. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 10/2006;26(12):1125–1131.
280. Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Annals of the rheumatic diseases*. Apr 2011;70(4):705–6. doi:10.1136/ard.2010.131359
281. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *The Journal of dermatology*. Nov 2016;43(11):1267–1272. doi:10.1111/1346-8138.13398
282. Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *The British journal of dermatology*. Nov 2011;165(5):1066–73. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10525.x
283. Leisner MZ, Lindorff Riis J, Gniadecki R, Iversen L, Olsen M. Psoriasis and risk of myocardial infarction before and during an era with biological therapy: a population-based follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Dec 2018;32(12):2185–2190. doi:10.1111/jdv.15021
284. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 08/24 2011;306(8):864–871.
285. Wu JJ, Poon K-YT, Channul JC, Shen AY-J. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 11/ 2012;148(11):1244–1250.
286. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*. 02/ 2013;273(2):197–204.
287. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jan 2017;76(1):81–90. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.042
288. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *The British journal of dermatology*. 04/ 2011;164(4):862–872.
289. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *The British journal of dermatology*. Apr 2013;168(4):844–54. doi:10.1111/bjd.12214
290. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. Apr 2017;176(4):890–901. doi:10.1111/bjd.14964
291. Champs B, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruyssen-Witrand A, Constantin A. Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients

- with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD open*. 2019;5(1):e000763. doi:10.1136/rmdopen-2018-000763
292. Rungapiromnan W, Mason KJ, Lunt M, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 21 2019;doi:10.1111/jdv.16018
293. Lee MP, Desai RJ, Jin Y, Brill G, Ogdie A, Kim SC. Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy With Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA dermatology*. Jun 1 2019;155(6):700–707. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0001
294. Hu S, Lin C, Cai X, et al. The Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:7712587. doi:10.1155/2021/7712587
295. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. Feb 2015;74(2):326–32. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205675
296. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 2016;75(9):1680–6. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207980
297. Li L, Hagberg KW, Peng M, Shah K, Paris M, Jick S. Rates of Cardiovascular Disease and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Psoriatic Arthritis Compared to Patients Without Psoriatic Arthritis. *J Clin Rheumatol*. Dec 2015;21(8):405–10. doi:10.1097/RHU.0000000000000306
298. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. Accessed 27.11.2024, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006>
299. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. May 2011;25 Suppl 2:19–27. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.03992.x
300. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *The Journal of clinical investigation*. Nov 1993;92(5):2303–12. doi:10.1172/JCI116834
301. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Current opinion in cardiology*. May 1999;14(3):206–10.
302. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. Jun 29 1999;99(25):3224–6.
303. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *European journal of heart failure*. Aug 2002;4(4):559–61.
304. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti TNFTACHFI. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart

- failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. Jul 1 2003;107(25):3133–40. doi:10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
305. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(2):CD008794. doi:10.1002/14651858.CD008794.pub2
306. Schonmann Y, Mansfield KE, Mulick A, et al. Inflammatory skin diseases and the risk of chronic kidney disease: population-based case-control and cohort analyses. *The British journal of dermatology*. Oct 2021;185(4):772–780. doi:10.1111/bjd.20067
307. 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 (Clinical research ed)*. 2013;347:f5961. doi:10.1136/bmj.f5961
308. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. Apr 2012;148(4):463–70. doi:10.1001/archdermatol.2011.2768
309. Friedland R, Kridin K, Cohen AD, Landau D, Ben-Amitai D. Psoriasis and Renal Disorders: A Large-Scale Population-Based Study in Children and Adults. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2022;238(5):904–909. doi:10.1159/000522228
310. Higaki A, Mahmoud AUM, Paradis P, Schiffrin EL. Role of interleukin-23/interleukin-17 axis in T-cell-mediated actions in hypertension. *Cardiovasc Res*. Apr 23 2021;117(5):1274–1283. doi:10.1093/cvr/cvaa257
311. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007;4(4):CD005414. doi:10.1002/14651858.CD005414.pub2
312. Stuck AE, Brindley CJ, Busslinger A, Frey FJ. Pharmacokinetics of acitretin and its 13-cis metabolite in patients on haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*. Mar 1989;27(3):301–4.
313. Chimenti MS, Gramiccia T, Saraceno R, et al. Apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(13):2083–94. doi:10.1517/14656566.2015.1076794
314. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Dimethyl fumarate. *Hospital pharmacy*. Sep 2013;48(8):668–79. doi:10.1310/hpj4808-668
315. Rostami-Yazdi M, Clement B, Mrowietz U. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. Sep 2010;302(7):531–8. doi:10.1007/s00403-010-1061-4
316. Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, Schinor D, Mrowietz U. Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action. *The Journal of investigative dermatology*. Jan 2009;129(1):231–4. doi:10.1038/jid.2008.197
317. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *American journal of nephrology*. 2013;37(6):602–12. doi:10.1159/000351648
318. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology*. Mar 2012;17(3):204–14. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01559.x
319. Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate:



- association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *The Journal of rheumatology*. Jan 1995;22(1):38–40.
320. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. Feb 1998;57(2):110–3. doi:10.1136/ard.57.2.110
321. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. Feb 1995;22(2):218–23.
322. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*. Mar 2014;70(3):261–3. doi:10.1007/s00228-013-1608-3
323. Le Boedec M, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V, et al. Baseline laboratory test abnormalities are common in early arthritis but rarely contraindicate methotrexate: study of three cohorts (ESPOIR, VErA, and Brittany). *Seminars in arthritis and rheumatism*. Apr 2013;42(5):474–81. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.08.001
324. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000;13(5):313–26. doi:10.1111/j.1432-2277.2000.tb01004.x
325. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med*. Jan 31 1991;324(5):277–84. doi:10.1056/NEJM199101313240501
326. Tan TC, Robinson PJ. Mechanisms of calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity. *Transplantation Reviews*. 2006;20(1):49–60. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2006.02.005>
327. Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Sep 2013;13(9):2426–32. doi:10.1111/ajt.12324
328. Thompson CB, Sullivan KM, June CH, Thomas ED. Association between Cyclosporin Neurotoxicity and Hypomagnesemia. *Lancet*. 1984;2(8412):1116–1120. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91556-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91556-3)
329. Venci JV, Gandhi MA. Dimethyl fumarate (Tecfidera): a new oral agent for multiple sclerosis. *The Annals of pharmacotherapy*. Dec 2013;47(12):1697–702. doi:10.1177/1060028013509232
330. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med*. Apr 25 2013;368(17):1658–9. doi:10.1056/NEJMc1215357
331. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med*. Apr 25 2013;368(17):1657–8. doi:10.1056/NEJMc1211805
332. Stoppe M, Thoma E, Liebert UG, et al. Cerebellar manifestation of PML under fumarate and after efalizumab treatment of psoriasis. *Journal of neurology*. May 2014;261(5):1021–4. doi:10.1007/s00415-014-7311-1
333. Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's response to case reports of PML. *N Engl J Med*. Apr 25 2013;368(17):1659–61. doi:10.1056/NEJMc1300283
334. Buttmann M, Stoll G. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *N Engl J Med*. Sep 12 2013;369(11):1081. doi:10.1056/NEJMc1307680

335. Bartsch T, Rempe T, Wrede A, et al. Progressive neurologic dysfunction in a psoriasis patient treated with dimethyl fumarate. *Ann Neurol*. Oct 2015;78(4):501–14. doi:10.1002/ana.24471
336. Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med*. Apr 9 2015;372(15):1474–6. doi:10.1056/NEJMc1413724
337. Dammeier N, Schubert V, Hauser TK, Bornemann A, Bischof F. Case report of a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy under treatment with dimethyl fumarate. *BMC Neurol*. Jul 8 2015;15:108. doi:10.1186/s12883-015-0363-8
338. Hoepner R, Faissner S, Klasing A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy during fumarate monotherapy of psoriasis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Jun 2015;2(3):e85. doi:10.1212/nxi.0000000000000085
339. Paudyal B, Viets R, Skliut M. A case of low-dose oral methotrexate-induced reversible neurotoxicity. *AJNR American journal of neuroradiology*. Oct 2010;31(9):E77. doi:10.3174/ajnr.A2191
340. Sommer WH, Ganiere V, Gachoud D, et al. Neurological and pulmonary adverse effects of subcutaneous methotrexate therapy. *Scandinavian journal of rheumatology*. Jul–Aug 2008;37(4):306–9. doi:10.1080/03009740801908001
341. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews*. Jan 2014;13(1):54–8. doi:10.1016/j.autrev.2013.09.002
342. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*. Dec 1996;47(6):1531–4.
343. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE, et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. 10.1038/nature11307. *Nature*. Aug 23 2012;488(7412):508–11. doi:10.1038/nature11307
344. Mahil SK, Andrews TC, Brierley C, Barker JN, Smith CH. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literature. *J Dermatolog Treat*. Feb 2013;24(1):38–49. doi:10.3109/09546634.2012.660520
345. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M, Group BS. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. 10.1038/nrneurol.2011.1. *Nature reviews Neurology*. Mar 2011;7(3):165–72. doi:10.1038/nrneurol.2011.1
346. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2015;74(3):538–46. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204195
347. Maillart E, Papeix C, Mellerio C, Bertrand A, Lubetzki C, Louapre C. Extensive and severe CNS demyelination associated with golimumab therapy. *Journal of neurology*. Sep 2016;263(9):1869–71. doi:10.1007/s00415-016-8238-5
348. Barreras P, Mealy MA, Pardo CA. TNF-alpha inhibitor associated myelopathies: A neurological complication in patients with rheumatologic disorders. *J Neurol Sci*. Feb 15 2017;373:303–306. doi:10.1016/j.jns.2017.01.023
349. Hare NC, Hunt DP, Venugopal K, et al. Multiple sclerosis in the context of TNF blockade and inflammatory bowel disease. *Qjm*. Jan 2014;107(1):51–5. doi:10.1093/qjmed/hcr237

350. Lommers E, Depierreux F, Hansen I, Dive D, Maquet P. NMOSD with anti-MOG antibodies following anti-TNFalpha therapy: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. Nov 2018;26:37–39. doi:10.1016/j.msard.2018.08.029
351. Boggs JME, Barnes L. Demyelination during anti-tumour necrosis factor therapy for psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. Jul 2018;43(5):577–578. doi:10.1111/ced.13412
352. Honda Y, Otsuka A, Egawa G, et al. Multiple neurological abnormalities, including pontine hemorrhage, multiple sclerosis and aseptic meningitis, during anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol*. Sep–Oct 2015;25(5):487–8. doi:10.1684/ejd.2015.2558
353. Motuzova Y, Di Sapio A, Capobianco M, et al. Peculiar Cytological Cerebrospinal Fluid Pattern in a Case of Encephalomyelitis During Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy. *Neurol Ther*. Jun 2015;4(1):53–60. doi:10.1007/s40120-015-0027-z
354. Theibich A, Dreyer L, Magyari M, Locht H. Demyelinating neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: description of six cases. *Clinical rheumatology*. May 2014;33(5):719–23. doi:10.1007/s10067-013-2419-8
355. Escalas J, Knopf N, Martin-Santiago A, Calles C. Acute transverse myelitis during treatment with etanercept for severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jan 2014;70(1):e17–8. doi:10.1016/j.jaad.2013.08.047
356. Sarathchandran P, Alboudi A, AlSuwaidi R, Almadani AA. Iatrogenic transverse myelitis in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Reports*. 2019;12(3):e227584. doi:10.1136/bcr-2018-227584
357. Baumer FM, Ouahed J, Verhave M, Rivkin MJ. Fatal Central Nervous System Disease Following First Infliximab Infusion in a Child With Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Neurol*. Apr 2016;57:91–4. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.017
358. Signore SC, Brauns B, Schutze G, et al. Infliximab-Associated Chronic Inflammatory Central Nervous System Disease and Peroneal Nerve Injury in a Psoriatic Patient Refractory to Treatment: Case Report with 10-Year Follow-Up. *Case Rep Neurol*. Jan–Apr 2018;10(1):12–17. doi:10.1159/000485499
359. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 2010;69(9):1691–3. doi:10.1136/ard.2009.111500
360. Kunchok A, Aksamit AJ, Jr., Davis JM, 3rd, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol*. Aug 1 2020;77(8):937–946. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1162
361. Kopp TI, Delcoigne B, Arkema EV, et al. Risk of neuroinflammatory events in arthritis patients treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors: a collaborative population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. May 2020;79(5):566–572. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216693
362. Taylor TRP, Galloway J, Davies R, Hyrich K, Dobson R. Demyelinating Events Following Initiation of Anti-TNFα Therapy in the British Society for Rheumatology Biologics Registry in Rheumatoid Arthritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. May 2021;8(3)doi:10.1212/nxi.0000000000000992
363. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Mar 2014;73(3):529–35. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204575

364. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Archives of neurology*. Apr 2009;66(4):490–7. doi:10.1001/archneurol.2009.11
365. Badat Y, Meissner WG, Laharie D. Demyelination in a patient receiving ustekinumab for refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. Sep 1 2014;8(9):1138–9. doi:10.1016/j.crohns.2014.02.004
366. Fukushima T, Nakajima K, Nozawa H, et al. [A case of Crohn's disease complicated by Guillain-Barre syndrome during ustekinumab therapy]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2019;116(4):324–329. doi:10.11405/nisshoshi.116.324
367. Acer E, Iğrek A, Erdogan HK, Saracoglu ZN. Ustekinumab in psoriasis: Five-year real life experience from a single tertiary centre. *Dermatol Ther*. Jan 9 2020:e13224. doi:10.1111/dth.13224
368. Gratton D, Szapary P, Goyal K, Fakharzadeh S, Germain V, Saltiel P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. Oct 2011;147(10):1197–202. doi:10.1001/archdermatol.2011.161
369. Hamadah I, Chisti MA. Axonal sensorimotor polyneuropathy after starting guselkumab. *J Dermatolog Treat*. Jun 2022;33(4):2371–2372. doi:10.1080/09546634.2021.1914304
370. Kolbinger F, Huppertz C, Mir A, Padova FD. IL-17A and Multiple Sclerosis: Signaling Pathways, Producing Cells and Target Cells in the Central Nervous System. *Curr Drug Targets*. 2016;17(16):1882–1893. doi:10.2174/1389450117666160307144027
371. Havrdova E, Belova A, Goloborodko A, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *Journal of neurology*. Jul 2016;263(7):1287–95. doi:10.1007/s00415-016-8128-x
372. Diebold M, Muller S, Derfuss T, Decard BF. A case of concomitant psoriasis and multiple sclerosis: Secukinumab and rituximab exert dichotomous effects in two autoimmune conditions. *Mult Scler Relat Disord*. Jun 2019;31:38–40. doi:10.1016/j.msard.2019.03.009
373. Assefa GT, Kaneko S, Oguro H, Morita E. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with secukinumab after unsatisfactory response to ustekinumab in multiple sclerosis patient. *The Journal of dermatology*. Mar 2019;46(3):e112–e113. doi:10.1111/1346-8138.14619
374. Venturini M, Zanca A, Venturuzzo A, et al. Secukinumab for patients with plaque psoriasis affected by multiple sclerosis: a mini-review with a representative case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 30 2019;doi:10.1111/jdv.16035
375. Cortese A, Lucchetti R, Altobelli A, et al. Secukinumab may be a valid treatment option in patients with CNS demyelination and concurrent ankylosing spondylitis: Report of two clinical cases. *Mult Scler Relat Disord*. Oct 2019;35:193–195. doi:10.1016/j.msard.2019.08.006
376. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med*. Dec 25 1986;315(26):1638–42. doi:10.1056/NEJM198612253152603
377. Siva A. Asymptomatic MS. *Clinical neurology and neurosurgery*. Dec 2013;115 Suppl 1(0):S1–5. doi:10.1016/j.clineuro.2013.09.012
378. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). *Z Gastroenterol*. Jul 2021;59(7):691–776. doi:10.1055/a-1498-2512

379. Tang KT, Chen YM, Chang SN, Lin CH, Chen DY. Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: Real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Oct 2018;79(4):652–658. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.004
380. Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report Accessed 16.01.2025, <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
381. Robert Koch-Institut. RKI-Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2021. Accessed 16.01.2025, <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/T/Tuberkulose/tuberkulose-node.html>
382. White RG, Houben RM. Towards elimination in industrialised countries: expanding diagnosis and treatment of LTBI among immigrants. *Int J Tuberc Lung Dis*. Apr 2014;18(4):380. doi:10.5588/ijtld.14.0156
383. Diel R, Schaberg T, Nienhaus A, et al. Joint Statement (DZK, DGRh, DDG) on the Tuberculosis Risk with Treatment Using Novel Non-TNF-Alpha Biologicals. *Pneumologie*. Apr 2021;75(4):293–303. Gemeinsame Stellungnahme des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zum Tuberkuloserisiko unter Therapie mit neuen Biologika (Non-TNF-alpha-Inhibitoren). doi:10.1055/a-1294-1580
384. Rath E, Bonelli M, Duftner C, et al. [National consensus statement by the Austrian Societies for Rheumatology, Pulmonology, Infectiology, Dermatology and Gastroenterology regarding the management of latent tuberculosis and the associated utilization of biologic and targeted synthetic DMARDS (disease modifying antirheumatic drugs)]. *Z Rheumatol*. Mar 2023;82(2):163–174. Consensus Statement der Österreichischen Gesellschaften für Rheumatologie und Rehabilitation, Pneumologie, Infektiologie, Dermatology und Gastroenterologie zum Umgang mit latenter Tuberkulose bei Therapien mit biologischen oder „targeted synthetic“ DMARDS („disease modifying antirheumatic drugs“). doi:10.1007/s00393-022-01274-6
385. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Jun 2018;24 Suppl 2:S21–s40. doi:10.1016/j.cmi.2018.02.002
386. Alrajhi S, Germain P, Martel M, et al. Concordance between tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for latent tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. Jul 2020;18(3):306–314. doi:10.5217/ir.2019.00116
387. González-Moreno J, García-Gasalla M, Losada-López I, et al. IGRA testing in patients with immune-mediated inflammatory diseases: which factors influence the results? *Rheumatology international*. Feb 2018;38(2):267–273. doi:10.1007/s00296-017-3852-9
388. CDC. Clinical Overview of Tuberculosis. Updated October 30, 2024. Accessed 21.11.2024, <https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-overview/index.html>
389. Ilyas U, Mahmood A, Pansuriya AM, Umar Z, Landry I. Miliary Tuberculosis: A Case Report Highlighting the Diagnostic Challenges Associated With the Condition. *Cureus*. Sep 2022;14(9):e29339. doi:10.7759/cureus.29339

390. Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, et al. [Tuberculosis in adulthood - The Sk2-Guideline of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the diagnosis and treatment of adult tuberculosis patients]. *Pneumologie*. Nov 2022;76(11):727–819. Tuberkulose im Erwachsenenalter. doi:10.1055/a-1934-8303
391. Zeyen C, Haecker B, Heuer R, Schaberg T, Nast A. FV02/08 | Current Standard of Care in Systemic Psoriasis Treatment with Regard to Latent Tuberculosis Screening and Chemoprevention: An Online Survey Assessment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2025;23(S3)(Special Issue: 53. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft):19–20.
392. Baronnet L, Barnette T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaefferbeke T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. May 2011;78(3):279–84. doi:10.1016/j.jbspin.2010.12.004
393. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*. Jul 2015;70(7):677–82. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206470
394. Sundbaum JK, Arkema EV, Bruchfeld J, Jonsson J, Askling J, Baecklund E. Tuberculosis in Biologic-naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Tuberculosis Characteristics. *The Journal of rheumatology*. Aug 2021;48(8):1243–1250. doi:10.3899/jrheum.201251
395. Zhu X, Pan X, Da M, Wang F, Dong Z. Risk for latent tuberculosis infection reactivation among patients with psoriasis on biologics treatment: A meta-analysis. Letter. *J Infect*. Jul 08 2024;89(3):106226. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106226>
396. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. Mar 22 2017;7(3):e012567. doi:10.1136/bmjopen-2016-012567
397. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. Aug 15 2017;167(4):248–255. doi:10.7326/m17-0609
398. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. Feb 14 2020;69(1):1–11. doi:10.15585/mmwr.rr6901a1
399. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Archives of Dermatology*. 2005/05 2005;141(5):601–606. doi:10.1001/archderm.141.5.601
400. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *International journal of dermatology*. 1996/03 1996;35(3):169–172. doi:10.1111/j.1365-4362.1996.tb01632.x
401. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *The British journal of dermatology*. 2016/09 2016;175(3):464–472. doi:10.1111/bjd.14547
402. Xie W, Huang H, Ji L, Zhang Z. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. Sep 1 2021;60(9):4018–4028. doi:10.1093/rheumatology/keab357
403. Bandoli G, Johnson DL, Jones KL, et al. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2010/08 2010;163(2):334–339. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09899.x

404. European Medicines Agency. Acitretin 25mg Capsules - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc).
405. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018/05 2018;59(2):86–100. doi:10.1111/ajd.12641
406. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018/10 2018;11(10):987–998. doi:10.1080/17512433.2018.1525293
407. European Medicines Agency. Neoral Soft Gelatin Capsules - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc).
408. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI, et al. Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. *The British journal of dermatology*. Jan 2019;180(1):31–42. doi:10.1111/bjd.17198
409. Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M, Turkson M, Wahlich C, Morris JK. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *Journal of neurology*. Sep 2020;267(9):2721–2731. doi:10.1007/s00415-020-09913-1
410. Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, et al. Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2018/10 2018;32 Suppl 3:3–14. doi:10.1111/jdv.15218
411. Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod Toxicol*. 2019 2019;87:125–139. doi:10.1016/j.reprotox.2019.05.066
412. European Medicines Agency. Methotrexate 2.5mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc).
413. European Medicines Agency. Nordimet: EPAR - Product Information. Updated September 05, 2024. Accessed February 17, 2020, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nordimet>
414. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *The British journal of dermatology*. 2016/07 2016;175(1):23–44. doi:10.1111/bjd.14816
415. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *The British journal of dermatology*. Sep 2017;177(3):628–636. doi:10.1111/bjd.15665
416. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *The American journal of gastroenterology*. 2009/01 2009;104(1):228–233. doi:10.1038/ajg.2008.71
417. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996/11 1996;36(5):248–255. doi:10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x
418. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2018 2018;178(1):95–102. doi:10.1111/bjd.15802
419. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. Jul 2016;151(1):110–9. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.002



420. Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. *Expert opinion on drug safety*. 2014/02 2014;13(2):255–266. doi:10.1517/14740338.2014.851666
421. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013/03 2013;11(3):286–292; quiz e24. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.011
422. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018 2018;77(2):228–233. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212196
423. Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017/11 2017;76(11):1890–1896. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211384
424. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology*. Sep 2018;155(3):696–704. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.040
425. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017/09 2017;26(9):1109–1118. doi:10.1002/pds.4261
426. Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017/02 2017;76(2):414–417. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209322
427. Bröms G, Granath F, Ekblom A, et al. Low Risk of Birth Defects for Infants Whose Mothers Are Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Agents During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016/02 2016;14(2):234–241.e1–5. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.039
428. Bröms G, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Preterm birth in women with inflammatory bowel disease - the association with disease activity and drug treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2016/12 2016;51(12):1462–1469. doi:10.1080/00365521.2016.1208269
429. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous Anti-TNF $\alpha$  Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *The American journal of gastroenterology*. 2018 2018;113(11):1669–1677. doi:10.1038/s41395-018-0176-7
430. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013/03 2013;108(3):433–440. doi:10.1038/ajg.2012.430
431. Cooper WO, Cheetham TC, Li D-K, et al. Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014/02 2014;66(2):444–450. doi:10.1002/art.38262
432. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after TNF- $\alpha$  inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015/10 2015;80(4):727–739. doi:10.1111/bcp.12642



433. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol.* 2014/01 2014;43:78–84. doi:10.1016/j.reprotox.2013.11.004
434. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflammatory bowel diseases.* 2011/09 2011;17(9):1846–1854. doi:10.1002/ibd.21583
435. Seirafi M, de Vroey B, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014/08 2014;40(4):363–373. doi:10.1111/apt.12833
436. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Bsrbr Control Centre Consortium BSRBR. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011/05 2011;70(5):823–826. doi:10.1136/ard.2010.140822
437. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2018 2018;70(9):1399–1407. doi:10.1002/art.40508
438. Ghalandari N, Dolhain R, Hazes JMW, van Puijenbroek EP, Kapur M, Crijns H. Intrauterine Exposure to Biologics in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Drugs.* Nov 2020;80(16):1699–1722. doi:10.1007/s40265-020-01376-y
439. Warren RB, Reich K, Langley RG, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *The British journal of dermatology.* Nov 2018;179(5):1205–1207. doi:10.1111/bjd.16901
440. Haycraft K, DiRuggiero D, Rozzo SJ, Mendelsohn AM, Bhutani T. Outcomes of pregnancies from the tildrakizumab phase I-III clinical development programme. *The British journal of dermatology.* Jul 2020;183(1):184–186. doi:10.1111/bjd.18897
441. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNFα Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *The American journal of gastroenterology.* Mar 2018;113(3):396–403. doi:10.1038/ajg.2017.501
442. Parsch EM, Ruzicka T, Przybilla B, Schill WB. Andrological investigations in men treated with acitretin (Ro 10-1670). *Andrologia.* 1990/10 1990;22(5):479–482. doi:10.1111/j.1439-0272.1990.tb02034.x
443. Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane? *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2002 2002;205(2):105–107. doi:10.1159/000063893
444. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2019 2019;48(5):911–920. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.07.011
445. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology.* 2017 2017;5(4):640–663. doi:10.1111/andr.12366
446. Egeberg A, Gislason GH, Nast A. Birth Outcomes in Children Fathered by Men Treated with Immunosuppressant Drugs before Conception-A Danish Population-Based Cohort Study. *The Journal of investigative dermatology.* 2017 2017;137(8):1790–1792. doi:10.1016/j.jid.2017.03.030
447. Pandhi D, Gupta R, Singal A. Gynaecomastia with oligospermia: an unusual complication of low-dose methotrexate for pustular psoriasis. *Clinical and experimental dermatology.* 2006/01 2006;31(1):138–140. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.01925.x

448. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Archives of Dermatology*. 1980/02 1980;116(2):215–217.
449. El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl*. 1979 1979;3(2):177–179. doi:10.3109/01485017908985067
450. Grunnet E, Nyfors A, Hansen KB. Studies of human semen in topical corticosteroid-treated and in methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica*. 1977 1977;154(2):78–84. doi:10.1159/000251036
451. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcome After Paternal Exposure to Methotrexate Within 90 Days Before Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2017 2017;129(4):707–714. doi:10.1097/AOG.0000000000001936
452. Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, Friedman S, Kammerlander H, Nørgård BM. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol*. 2017 2017;74:219–223. doi:10.1016/j.reprotox.2017.10.004
453. Friedman S, Larsen MD, Magnussen B, Jølvig LR, de Silva P, Nørgård BM. Paternal use of azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate within 3 months before conception and long-term health outcomes in the offspring-A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol*. 2017 2017;73:196–200. doi:10.1016/j.reprotox.2017.08.013
454. European Medicines Agency. Jylamvo: EPAR - Product Information. Updated October 24, 2024. Accessed October 03, 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jylamvo>
455. medac. FACHINFORMATION - Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung (medac). 2024.
456. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol*. 2012/10 2012;30(5):765–767.
457. Meserve J, Luo J, Zhu W, et al. Paternal Exposure to Immunosuppressive and/or Biologic Agents and Birth Outcomes in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Gastroenterology*. Jul 2021;161(1):107–115.e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.03.020
458. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. Mar 9 2017;376(10):957–970. doi:10.1056/NEJMra1505557
459. Zabotti A, De Marco G, Gossec L, et al. EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 2023;82(9):1162–1170. doi:10.1136/ard-2023-224148
460. Mishra S, Kancharla H, Dogra S, Sharma A. Comparison of four validated psoriatic arthritis screening tools in diagnosing psoriatic arthritis in patients with psoriasis (COMPAQ Study). *The British journal of dermatology*. Mar 2017;176(3):765–770. doi:10.1111/bjd.14929
461. Härle P, Letschert K, Wittig B, Mrowietz U. Sensitivity of the GEPARD Patient Questionnaire to Identify Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis in Daily Practice: The GEPARD-Life Study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016;232(5):597–605. doi:10.1159/000448029
462. Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. May 15 2024;83(6):760–774. doi:10.1136/ard-2024-225534

463. Campanholo CB, Maharaj AB, Corp N, et al. Management of Psoriatic Arthritis in Patients With Comorbidities: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *The Journal of rheumatology*. Mar 2023;50(3):426–432. doi:10.3899/jrheum.220310
464. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev*. Mar 20 2019;32(2)doi:10.1128/CMR.00084-18
465. Laudeman E. Revised IPC Statement on COVID-19. Accessed 09.03.2023, <https://www.psoriasis council.org/covid-19/revised-statement-covid-19/>
466. Lee A, Wong SY, Chai LYA, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. Mar 2 2022;376:e068632. doi:10.1136/bmj-2021-068632
467. Liew SY, Tree T, Smith CH, Mahil SK. The Impact of Immune-Modifying Treatments for Skin Diseases on the Immune Response to COVID-19 Vaccines: a Narrative Review. *Curr Dermatol Rep*. 2022;11(4):263–288. doi:10.1007/s13671-022-00376-3
468. Abhishek A, Boyton RJ, Peckham N, et al. Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): a randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med*. Sep 2022;10(9):840–850. doi:10.1016/S2213-2600(22)00186-2
469. Skaria TG, Sreepakash A, Umesh R, et al. Withholding methotrexate after vaccination with ChAdOx1 nCov19 in patients with rheumatoid or psoriatic arthritis in India (MIVAC I and II): results of two, parallel, assessor-masked, randomised controlled trials. *Lancet Rheumatol*. Nov 2022;4(11):e755–e764. doi:10.1016/S2665-9913(22)00228-4
470. Goss SL, Klein CE, Jin Z, et al. Methotrexate Dose in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Impacts Methotrexate Polyglutamate Pharmacokinetics, Adalimumab Pharmacokinetics, and Efficacy: Pharmacokinetic and Exposure-response Analysis of the CONCERTO Trial. *Clin Ther*. Feb 2018;40(2):309–319. doi:10.1016/j.clinthera.2018.01.002
471. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Apr 2017;45(8):1128–1134. doi:10.1111/apt.13994
472. Van der Kraaij GE, et al. EADV Congress Poster, FC02.06. 2019.
473. Tsakok T, Rispens T, Spuls P, Nast A, Smith C, Reich K. Immunogenicity of biologic therapies in psoriasis Myths, facts and a suggested approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 8 2020;doi:10.1111/jdv.16980
474. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. vol version 6.5 (updated August 2024). The Cochrane Collaboration; 2024.

### XIII. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAD	American Academy of Dermatology
ADA	Anti-drug antibodies
AE	Adverse event; unerwünschtes Ereignis
ANA	Antinuclear antibodies, antinukleäre Antikörper
BSA	Body surface area
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
KI	Konfidenzintervall
CNE	chronische Nierenerkrankung
CoE	Certainty of evidence
CsA	Ciclosporin
DMF	Dimethylfumarate
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs
EAE	experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European Medicines Agency
FUM	Fumarates
GFR	Glomerular filtration rate, Glomeruläre Filtrationsrate
GL	Guideline
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High-density lipoprotein
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
HPV	Human papilloma virus
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IFPA	International Federation of Psoriasis Associations
IGRA	Interferon-gamma-release assay
LDL	Low-density lipoprotein
LoE	Level of evidence
LTBI	Latente TB-Infektion
MACE	Major adverse cardiac event
MEF	Monoethylfumarate
MI	Myokardinfarkt
MID	Minimal important difference
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NMSC	non-melanoma skin cancer
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NYHA	New York Heart Association
OCEBM	Oxford Centre for Evidence Based Medicine
OR	Odds ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBO	Placebo
PGA	Physician's Global Assessment
PML	Progressive multifokale Leukoencephalopathie
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PsA	Psoriatic arthritis
PUVA	Psoralen plus UV-A
Q2W	Every 2 weeks, alle 2 Wochen (lat. quaque: jede)
Q4W	Every 4 weeks, alle 4 Wochen
QD	Once daily, einmal täglich
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
QW	Once weekly, einmal wöchentlich
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RPLS	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
RR	Risk ratio
SAE	Serious adverse event, schweres unerwünschtes Ereignis
SmPC	Summary of product characteristics
SR	Systematischer Review
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
TB	Tuberkulose
TNFi	TNF-Inhibitor