

Aus der Hautklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Biosimilar - Retrospektive Analyse zur Erhebung von Daten  
bei Therapieumstellung von Biologika auf Biosimilars  
bei dermatologischen Erkrankungen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Zahnmedizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Karolin Groß  
aus Idar-Oberstein

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

22. Mai 2023

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung und Ziel der Dissertation .....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Krankheitsbilder der Psoriasis und der Hidradenitis suppurativa .....	3
2.1.1 Epidemiologie.....	3
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik.....	5
2.1.4 Krankheitsmechanismus .....	6
2.1.5 Co-Erkrankungen .....	9
2.1.5.1 Kardio-vaskuläre Erkrankungen .....	10
2.1.5.2 Metabolisches Syndrom .....	10
2.1.5.3 Nikotinabhängigkeit und Alkoholabusus .....	11
2.1.5.4 Psychische Erkrankungen .....	12
2.2 Grundprinzipien der Therapiewahl.....	13
2.3 Operative Therapie und LAIGHT-Therapie der HS.....	14
2.4 Topische Therapie der PS und der HS.....	15
2.5 Konventionelle systemische Therapie .....	15
2.5.1 Konventionelle Therapie und Immunsuppressiva bei PS.....	15
2.5.2 Konventionelle konservative Therapie und Immunsuppressiva bei HS.....	16
2.6 Moderne systemische Therapie.....	17
2.6.1 Biologika bei PS und HS .....	17
2.6.1.1 TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab, Etanercept und Infliximab) .....	19
2.6.1.2 IL-23- (Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab) und IL-12/23- Inhibitoren (Ustekinumab) .....	21
2.6.1.3 Interleukin-17-Inhibitoren (Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab, Bimekizumab) .....	22

2.6.1.4	Small molecule: Apremilast (Otezla®)	24
2.6.2	Biosimilars bei PS und HS	24
3	Material und Methoden	28
3.1	Auswahl der Patienten	28
3.2	Datenerfassung	28
4	Ergebnisse	31
4.1	Patientenkollektiv	31
4.2	Verteilung der verschiedenen Diagnosen im analysierten Patientenkollektiv	32
4.3	Vorthérapien: Arten und Anzahl	32
4.4	Komorbiditäten und Komedikation	35
4.5	Therapie mit Biologika vor Umstellung auf Biosimilars	38
4.5.1	Biologika: Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept	38
4.5.2	Dermatologische Komedikation	39
4.6	Therapieumstellung von Biologika auf Biosimilars	41
4.6.1	Therapiedauer bis Umstellung	43
4.6.2	Dermatologische Komedikation seit Umstellung	47
4.7	Erste Wiedervorstellung seit Umstellung	48
4.7.1	Gesamtbefinden	49
4.7.2	Wirkung auf Haut und Gelenke	50
4.7.3	Beschwerden und Nebenwirkungen	52
4.7.4	(Rück-)Umstellung am ersten Kontrolltermin	56
4.8	Therapie(rück-)umstellung auf...	57
4.8.1	Therapiedauer bis (Rück-)Umstellung	59
4.8.2	(Rück-)Umstellung auf...	62
4.8.3	Dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung	64
4.8.4	(Rück-)Umstellungsgründe	65
5	Diskussion	70
5.1	Generelle Probleme und Anforderungen bei der Datenauswertung	70
5.2	Analyse des Patientenkollektivs: Geschlecht, Erkrankungsdauer, Alter und Diagnosen	70

5.3	Analyse der Vortherapien: Art und Anzahl.....	71
5.4	Komorbiditäten und Komedikation im Patientenkollektiv.....	71
5.5	Analyse der erfolgten Biologikatherapie inklusive dermatologischer Komedikation vor Umstellung.....	72
5.6	Therapieumstellung von Biologika auf Biosimilars.....	73
5.6.1	Dermatologische Komedikation seit Umstellung.....	74
5.7	Erste Wiedervorstellung: .....	74
5.7.1	Analyse des Gesamtbefindens der Patienten.....	74
5.7.2	Analyse der Wirkung auf Haut und Gelenke.....	76
5.7.3	Analyse der Beschwerden und Nebenwirkungen (Anzahl und Art).....	77
5.7.4	(Rück-)Umstellungen.....	79
5.8	Analyse der Therapie(rück-)umstellungen: .....	79
5.8.1	Therapiedauer bis (Rück-)Umstellung.....	80
5.8.2	(Rück-)Umstellung auf.....	81
5.8.3	Dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung.....	81
5.8.4	(Rück-)Umstellungsgründe und Anzahl der Gründe .....	82
5.9	Ausblick.....	83
6	Zusammenfassung.....	85
7	Literaturverzeichnis .....	88
8	Anhang.....	96
9	Glossar.....	97
10	Danksagung.....	99
11	Tabellarischer Lebenslauf .....	100

## Abkürzungsverzeichnis

PS	Psoriasis
HS	Hidradenitis suppurativa
MTX	Methotrexat
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
z.B.	zum Beispiel
TNF	Tumornekrosefaktor
IL	Interleukin
EMA	European Medicines Agency
vgl.	vergleiche
ggfs.	gegebenenfalls
PsO	Psoriasis vulgaris
PPP	Pustulosis palmoplantaris
PI	Psoriasis inversa
HLA	humane Leukozytenantigene
HIV	human immunodeficiency virus
BMI	Body-Mass-Index
PsA	Psoriasis-Arthritis
u.a.	unter anderem
CD4+	T-Helferzellen/Cluster of Differentiation
CD8+	T-Suppressorzellen
VEGF	vascular endothelial growth factor
Th	T-Helferzelle
IFN	Interferon
TARC	thymus and activation-regulated chemokine
MDC	macrophage-derived chemokine
MIP-3 $\alpha$	macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$
MIG	monokine induced by IFN $\gamma$

v.a.	vor allem
CXCL9	chemokine ligand 9
BLC	B-lymphocyte chemoattractant
TLR	Toll-like Rezeptor
hBD-2	humanes $\beta$ -Defensin-2
LL-37	leucine-leucine-37/cathelicidin
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
SAPHO	Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis
JAK/STAT	Janus kinase/signal transducers and activators of transcription
MAP	mitogen-activated protein
TT	topische Therapie
ST	systemische Therapie
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
PUV	Psoralen mit ultravioletten Strahlen
GIT	Gastrointestinaltrakt
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LT	Lichttherapie
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
Tab.	Tabelle
Abb.	Abbildung
k.A.	keine Angaben
bDMARD	biological disease-modifying anti-rheumatic drug
tsDMARD	targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug
IQA	Interquartilsabstand

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
OR	Odds ratio
aHT	arterielle Hypertonie
RA	rheumatoide Arthritis
ADAs	anti-drug-antibodies
i.d.R	in der Regel
DNS	Desoxyribonukleinsäure



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute Zahlen und prozentuale Verteilung nach Diagnose; n = 259 .....	32
Abbildung 2: Vortherapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259 .....	32
Abbildung 3: Art der Vortherapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 242 .....	33
Abbildung 4: Vortherapie: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 .....	34
Abbildung 5: Anzahl der Vortherapien in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 (bDMARDs n = 61, tsDMARDs n = 6, csDMARDs n = 171).....	35
Abbildung 6: Komorbiditäten in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259 ...	35
Abbildung 7: Anzahl der Komorbiditäten pro Patient in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 178 .....	36
Abbildung 8: Art der Komorbiditäten in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 178 .....	37
Abbildung 9: Komedikation in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259 .....	37
Abbildung 10: Art der Komedikation in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 117 .....	38
Abbildung 11: Absolute Zahlen und prozentuale Verteilung nach Biologikum; n = 259 .....	39
Abbildung 12: Biologikum getrennt nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259 .....	39
Abbildung 13: Dermatologische Komedikation vor Umstellung in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259.....	40
Abbildung 14: Dermatologische Komedikation vor Umstellung: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 75.....	41
Abbildung 15: Umstellung auf Biosimilar in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259 .....	42
Abbildung 16: Umstellung auf Biosimilar getrennt nach Biologikum in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 (Adalimumab n = 159, Etanercept n = 47) .....	42
Abbildung 17: Umstellung auf Biosimilar getrennt nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 (Psoriasis n = 193, Hidradenitis suppurativa n = 13) .....	43
Abbildung 18: Therapiedauer bis Umstellung nach Biologikum in absoluten Zahlen in Monaten; n = 205 .....	44
Abbildung 19: Therapiedauer bis Umstellung nach Diagnose in absoluten Zahlen in Monaten; n = 205 .....	46
Abbildung 20: Dermatologische Komedikation seit Umstellungstag in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206.....	47

Abbildung 21: Dermatologische Komedikation seit Umstellungstag: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 52.....	48
Abbildung 22: 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 .....	48
Abbildung 23: Besserung Gesamtbefinden am 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (bis 3 Monate n = 86, > 3-6 Monate n = 85, > 6-9 Monate n = 20, > 9 Monate n = 3) .....	50
Abbildung 24: Wirkung auf Haut und Gelenke nach Angabe der Patienten am 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194.....	51
Abbildung 25: Wirkung auf Haut und Gelenke am 1. Kontrolltermin nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (Psoriasis n = 181, Hidradenitis suppurativa n = 13).....	52
Abbildung 26: Beschwerden am 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 .....	52
Abbildung 27: Beschwerden am 1. Kontrolltermin nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (Psoriasis n = 181, Hidradenitis suppurativa n = 13) .....	53
Abbildung 28: Anzahl der Beschwerden pro Patient in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68 (Psoriasis n = 59, Hidradenitis suppurativa n =9).....	54
Abbildung 29: Art der Beschwerden in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n =68.....	54
Abbildung 30: Art der Beschwerden nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68 (Psoriasis n = 59, Hidradenitis suppurativa n = 9).....	55
Abbildung 31: (Rück-)Umstellung am 1. Kontrolltermin, da Beschwerden in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68.....	56
Abbildung 32: (Rück-)Umstellung, da Beschwerden am 1. Kontrolltermin nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68 (Psoriasis n = 59, Hidradenitis suppurativa n = 9).....	57
Abbildung 33: (Rück-)Umstellung ... in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194.....	58
Abbildung 34: (Rück-)Umstellung insgesamt vom 1. Kontrolltermin bis zum Ende des Erhebungszeitraums in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194.....	58
Abbildung 35: (Rück-)Umstellung bis zum Ende des Erhebungszeitraums nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (Psoriasis n = 181, Hidradenitis suppurativa n = 13).....	59
Abbildung 36: Therapiedauer: Umstellung bis (Rück-)Umstellung nach Diagnose in absoluten Zahlen in Monaten; n = 41 .....	60

Abbildung 37: Therapiedauer: Umstellung bis (Rück-)Umstellung nach Diagnose in Gruppen (0 – 3, 3 – 6, 6 – 9, 9 – 12, 12 – 15 Monate) in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Psoriasis n = 35, Hidradenitis suppurativa n = 6) .....	61
Abbildung 38: (Rück-)Umstellung auf ... in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 .....	62
Abbildung 39: (Rück-)Umstellung von Biosimilar (Adalimumab/Etanercept) auf ... in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Adalimumab Biosimilar n = 34; Etanercept Biosimilar n = 7) .....	63
Abbildung 40: Rückumstellung auf Originalpräparat: Beibehalten bis Ende Erhebungszeitraum? in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung, n = 32 (Humira® n = 25; Enbrel® n = 7) .....	64
Abbildung 41: Dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 .....	64
Abbildung 42: Dermatologische Komedikation ab (Rück-)Umstellung: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 8 .....	65
Abbildung 43: (Rück-)Umstellungsgründe in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 .....	66
Abbildung 44: (Rück-)Umstellungsgründe nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Psoriasis n = 35, Hidradenitis suppurativa n = 6) .....	67
Abbildung 45: Anzahl der (Rück-)Umstellungsgründe pro Patient in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Psoriasis n = 35, Hidradenitis suppurativa n = 6) .....	68
Abbildung 46: (Rück-)Umstellungsgründe nach Biosimilar in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Adalimumab-Biosimilar n = 34, Etanercept-Biosimilar n = 7) .....	69

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patientencharakteristika; n = 259 .....	31
Tabelle 2: Datentabelle zu Therapiedauer bis Umstellung nach Biologikum in Monaten; n = 205 .....	44
Tabelle 3: Datentabelle zu Therapiedauer bis Umstellung nach Diagnose in Monaten; n = 205 .....	46
Tabelle 4: Datentabelle zu Therapiedauer: Umstellung bis (Rück-)Umstellung nach Diagnose in Monaten; n = 41.....	60

## 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Chronisch-entzündliche Dermatosen wie Psoriasis (PS) und Hidradenitis suppurativa (HS) zählen zu den am häufigsten vorkommenden Hauterkrankungen und gehören zu den Systemerkrankungen. Die Patienten haben eine hohe Entzündungslast, wodurch im Verlauf Komorbiditäten bei unzureichender Krankheitskontrolle auftreten können. Systemtherapeutika wie Fumarate, Methotrexat (MTX) und Ciclosporin oder seit mehr als 10 Jahren Biologika stellen wichtige Therapieoptionen dar (1).

Gemäß Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) enthalten Biologika „Wirkstoffe, die entweder biologische Stoffe sind, biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden. Meist handelt es sich dabei um Proteine, die in einem komplexen biotechnologischen Prozess in lebenden gentechnisch veränderten Mikroorganismen oder Zellen produziert werden.“ (S.5). Eine grundlegende Gemeinsamkeit der biologischen Arzneimittel ist, dass sie durch ihre Form der Herstellung bei gleicher Aminosäuresequenz immer geringfügige Unterschiede (Mikroheterogenität) zeigen (zum Beispiel (z. B.) Glykosylierung) (2).

Es handelt sich also um antientzündliche Moleküle, welche als Proteine oder als monoklonale Antikörper gezielt in Krankheitsprozesse eingreifen. Als Beispiele sind Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Blocker wie Etanercept, Adalimumab oder Infliximab und viele weitere Wirkstoffe (Interleukin (IL)-12/23-, IL-23- und IL-17-Antagonisten) zurzeit in Deutschland zugelassen (3). Seit der Erstzulassung von Etanercept 2004 wurde die Wirkstoffgruppe stets weiterentwickelt, wodurch auf der einen Seite die Anzahl ihrer Anwendungen enorm zugenommen hat, auf der anderen Seite ging dies mit einem starken Anstieg der Behandlungskosten einher. Gleichzeitig sind Gesundheitssysteme stets und immer mehr dazu angehalten, Einsparungen vorzunehmen. Nicht zuletzt aus diesem Grund bemühen sich die Pharmakonzerne Biosimilars als biologische Nachbildungen eines entsprechenden Biologikums zu entwickeln, welche nach Ablauf des Patentrechts des Originals zugelassen werden (1, 3, 4). Aktuell gibt es Biosimilar-Zulassungen für Adalimumab, Etanercept sowie für Infliximab durch die European Medicines Agency (EMA) (5). Zwar erweitern die Biosimilars nicht das Therapiespektrum, doch bringen sie ökonomische Vorteile, indem sie bereits bemerkbare Kostenreduzierungen verzeichnen (vgl.) Tabelle 3 in (1)). Dieser ökonomische Druck hat dazu geführt, dass mittlerweile einige dieser Moleküle alltäglich Anwendung in der Dermatologie finden (1).

Wichtig für die Zulassung der Biosimilars in der EU ist die Einhaltung des Rechtsrahmens der EU, der 2004 für die Biosimilarzulassung eingeführt wurde. Dieser sieht vor, dass mit Biotechnologie hergestellte Medikamente und Arzneimittel von der EMA abgesegnet werden müssen. Wenn der Hersteller die Zulassung bei der EMA beantragt, werden die dafür

notwendigen Daten „von den wissenschaftlichen Ausschüssen für Humanmedizin und Sicherheit [...] sowie von den Experten für biologische Arzneimittel [...] und von Spezialisten für Biosimilars [...] bewertet.“ (S.12) (6). Anschließend erstellt die EMA auf dieser Grundlage eine Stellungnahme für die Europäische Kommission. Hierdurch erfolgt dann die europaweite Marktzulassung. Essentiell für die Zulassung sind die Gleichwertigkeit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit zum Originalpräparat (1). Folglich muss diese sowie die pharmazeutische Qualität des Arzneimittels belegt werden und zeigen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Dies geschieht durch Studien in einer Indikation (1. Vergleichende Qualitätsstudien: physikalische und chemische Eigenschaften, biologische Aktivität, 2. Nicht-klinische Vergleichsstudien: Pharmakodynamik und Toxikologie, 3. Klinische Vergleichsstudien am Menschen: Pharmakokinetik und -dynamik, Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität), welche als schrittweiser Prozess aufeinander folgen und den Wirkstoff untersuchen (6).

Das oben beschriebene Nutzen-Risiko-Verhältnis basiert auf dem Nachweis der großen Ähnlichkeit mit dem Referenzarzneimittel. Mit dieser Vergleichbarkeit beschäftigten sich bereits verschiedene kleinere Erhebungen (7, 8), aber der Patientennutzen, die Wirksamkeit an sich und insbesondere die Verträglichkeit auf Patientenseite wurden bisher noch nicht in der Praxis untersucht.

Dermatologische Erkrankungen, wie z. B. PS oder HS, eignen sich besonders zur Gegenüberstellung der Gleichwertigkeit von Biosimilars und Biologika, da ihre Effektstärke weit ausgeprägter ist als bei anderen Indikationen (1).

Um eine argumentative Grundlage für einen verantwortungsvollen Umgang bei der Verschreibung der Biosimilars zu schaffen, will die vorliegende Doktorarbeit die patientenbezogenen Aspekte wie Nebenwirkungsspektrum und individuelle Verträglichkeit sowie Therapieansprechen untersuchen und durch ihre Ergebnisse dazu beitragen, Daten zu generieren, die den Einsatz der Biosimilars transparenter gestalten.

Ziel der deskriptiven Erhebung war die retrospektive Datengewinnung zu ambulant behandelten Patienten der Sprechstunde für entzündliche Dermatosen der Hautklinik und Rheumatologie der Universitätsmedizin Mainz bezüglich Krankheitslast, Nebenwirkungsrate sowie Beschwerden während und nach der Umstellung von Originalpräparat zu Generikum und ggfs. Rückumstellung zum Originalpräparat. Schwerpunkt der Arbeit war die Fragestellung, ob Biosimilars (Adalimumab, Etanercept) in der Therapie entzündlicher Dermatosen hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit so erfolgreich eingesetzt werden können wie die originalen Biologika (TNF- $\alpha$ -Blocker) und diese gegebenenfalls (ggfs.) ersetzen.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Krankheitsbilder der Psoriasis und der Hidradenitis suppurativa**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Nach heutigem Wissensstand und Verständnis handelt es sich bei PS – auch Schuppenflechte genannt - um eine genetisch determinierte, chronisch inflammatorische, multifaktorielle Hauterkrankung. Sie wird als Systemerkrankung (9) angesehen, da sie auf der Störung des körpereigenen Immunsystems beruht. Ca. 2,0% - 3,0% der Weltbevölkerung sind betroffen (10, 11). Die Prävalenz variiert lokal sehr stark und liegt in Europa bei bis zu 6,5% (12), während in Deutschland 1,0% - 2% der Bevölkerung erkrankt sind (11). Generell sind Menschen nordeuropäischen Ursprungs häufiger betroffen. Am wenigsten hingegen in der Bevölkerung in Ostasien (9). Die Prävalenz unter den Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Deutschland liegt bei etwa 0,71% (10, 11).

Anzumerken ist, dass die konkrete Nennung einer allgemeingültigen Prävalenz schwierig ist, da aufgrund unterschiedlicher Studienmethoden, unterschiedlicher Definitionen des Wortes Prävalenz (Punktprävalenz, kumulativ etc.), unterschiedlicher Falldefinitionen für Psoriasis (Selbstdiagnose oder ärztliche bestätigt), unterschiedlichen untersuchten Altersgruppen der Bevölkerung (Kinder oder Erwachsene) sowie verschiedenen Erhebungsmethoden (Fragebögen, klinische Untersuchung oder Kombinationen) eine Vergleichbarkeit von Studien sehr begrenzt ist. So ergaben diverse Studien Zahlenwerte von 0,09% bis 11,4% (9).

Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, jedoch kommt es in der Regel vor dem 40. Lebensjahr zur Erstmanifestation, wobei die Geschlechterverteilung in etwa gleich ist (10, 11). Die Psoriasis vulgaris (PsO) ist die häufigste Erscheinungsform der PS, während andere Formen wie z.B. Pustulosis palmoplantaris (PPP), Psoriasis inversa (PI) oder Psoriasis guttata seltener vorkommen. Auch die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine Form der PS. Hierbei handelt es sich um eine chronische Gelenkentzündung, die in Zusammenhang mit einer PS auftritt. In ca. 90,0% der Fälle der PsO kommt es zu einem chronischen Verlauf (13).

Die HS beschreibt eine rezidivierende, chronisch inflammatorische, multifaktorielle Dermatose, die ihren Ursprung an den Terminalfollikeln der Haare in inversen Regionen – den Hautumschlagfalten – hat und die in der Regel nach der Pubertät auftritt. Sie kann zu signifikanten Vernarbungen führen. Die Prävalenz variiert nach aktueller Datenlage sehr stark zwischen 0,4% und 4,0%. Die Erkrankung manifestiert sich durchschnittlich um das 23. Lebensjahr, während sie selten vor der Pubertät oder nach der Menopause auftritt. Männer sollen weniger betroffen sein als Frauen (14).

### 2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Da die Ätiologie der PS multifaktoriell ist, sind sowohl eine genetische Disposition (bei polygener Vererbung) als auch verschiedene exogene und endogene Faktoren ursächlich für das Auftreten einer PS (11). Klassischer Risikofaktor für das Neuauftreten von PS ist die positive Familienanamnese (15-17). Bei etwa einem Drittel der Patienten, konnte bei Verwandten ersten Grades ein PS-Befund erhoben werden, was für eine genetische Determinierung bei der Krankheitsbildung spricht. Das Risiko an PS zu erkranken steigt mit der familiären Häufung, sodass bei eineiigen Zwillingen ein Risiko von 62,0% - 70,0% und bei zweieiigen von 21,0% - 23,0% erwartet wird (11, 15). Verantwortlich für diese genetische Komponente sind verschiedene auf Chromosom 6 befindliche Genloci (PSORS1-9, von denen PSORS1 eine hohe Relevanz aufweist), die für humane Leukozytenantigene (HLA) kodieren. Sie werden mit PS in Verbindung gebracht (11, 18).

Neben den genetischen Faktoren spielen jedoch auch umweltbedingte, äußere Faktoren eine große Rolle bei der Entstehung von PS (22). Typische Trigger, die den Ausbruch oder Exazerbation einer bestehenden Erkrankung, ihre Lokalisation und deren Verlauf weitgehend beeinflussen können, sind mechanisch-physikalische Reize (Kleidung, Tattoos), Hautverletzungen (Köbner-Phänomen) und Medikamente, wie z.B. Betablocker oder Lithium. Auch psychosoziale Faktoren wie starker Stress oder emotionale Belastungen können Auslöser von PS-Schüben sein (11, 15, 19, 20). Ferner können Infektionen viraler und bakterieller Natur das Entstehen einer PS auslösen. Dies gilt insbesondere für die Infektion der oberen Atemwege mit beta-hämolysierenden Streptokokken in Form einer Pharyngitis, Tonsillitis oder Rhinitis (11, 17). Darüber hinaus wird die Infektion mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) mit schweren Verläufen der PS assoziiert (17, 19). Ein weiteres Risiko stellen Klimafaktoren wie z. B. Kälte und Feuchtigkeit dar, da sich bestehende Symptomaten hier eher verschlechtern (11, 12, 20). Ferner kann Alkoholenuss den Ausbruch von PS begünstigen (11, 20), da er die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen aus den Kupferzellen der Leber beeinflusst, sodass eine Entzündungsreaktion entstehen und getriggert werden kann. Darüber hinaus kommt es durch den Alkohol und die Bildung seiner Metaboliten zur Lymphozytenaktivierung sowie zur Anregung der Keratinozytenproliferation (21). Auch Rauchen bzw. Nikotinkonsum ist ein wichtiger Triggerfaktor für PS. Das Risiko einer Erstmanifestation steigt durch Rauchen und in Abhängigkeit von der Menge des Nikotinkonsums an. Erst 20 Jahren nach Nikotinentwöhnung normalisiert sich das Erkrankungsrisiko (10).

Auch die Ätiologie der HS ist breit gefächert. Zurzeit wird davon ausgegangen, dass es sich um eine multifaktorielle Entstehung handelt, die auf einer Prädisposition des Individuums fußt. Zu den anerkannten Triggern gehören einige endogene wie exogene Faktoren, z.B. Entzündung der Haarfollikel, Bakterienbefall, lokale Hyperhidrose, mechanische Irritationen



z.B. Reibung, Rauchen und Adipositas (22). Ob genetische Faktoren eine essentielle Rolle spielen, wird noch endgültige Klärung finden. Eine familiäre Häufung ist jedoch erkennbar (ca. 30,0%). Aktuell besteht Konsens darüber, dass entweder mehrere wichtige Gene des Erkrankten defektbehaftet sind oder in der Familie ein fehlerhaftes Gen weitervererbt wird (14, 23, 24). Mögliche mutierte Loci wurden auf den Chromosomen 1p21.1 – 1q25.3 sowie 19p13 identifiziert (25, 26). Auch der Einfluss hormoneller Faktoren wird kontrovers diskutiert. Momentan wird ihm jedoch keine wesentliche Bedeutung zugeschrieben. Tabakkonsum hingegen gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine HS, da Nikotin durch seine Wirkung an den Acetylcholinrezeptoren der Haut eine epidermale Hyperplasie am Infundibulum des Haarfollikel-Drüsen-Komplexes verursacht (14, 27). Somit triggert Nikotin die Entstehung einer follikulären Hyperkeratose, fördert akute Entzündungsschübe und behindert den Heilungsvorgang. Begründet wird dies ferner darin, dass Nikotin neben seinem Effekt auf die exokrine Drüsensekretion auch die Funktion neutrophiler Granulozyten beeinflusst. Der Raucheranteil unter den HS-Patienten liegt zwischen 75,0% und 85,0%. Ein weiterer Risikofaktor liegt in einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI). Bis zu 50,0% der HS-Patienten leiden an krankhaftem Übergewicht (14).

### **2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik**

**Die PS** ist klinisch durch erythemasquamöse Plaques gekennzeichnet. Die Rötungen und Infiltrationen der Haut zeigen fest aufsitzende, grob-lamellenartige, weiß-silbrige Schuppungen. Typische Prädilektionsstellen sind hierbei die Streckseiten von Ellenbogen und Knie, die behaarte Kopfhaut, sakrale und umbilikale Teile des Rumpfes, das Gesicht sowie Handflächen, Fußsohlen und der Genitalbereich. Die Hautveränderungen sind bei etwa 60% der Betroffenen von Juckreiz und Brennen begleitet (11). Neben der Präsenz an der Haut kann es auch zu Arthritis und Nagelbeteiligung kommen (28, 29). Letzteres äußert sich am häufigsten durch Tüpfelnägel - durch mangelhafte Keratinisierung verursacht -, Ölflecken - durch subungual verstärkte Hornbildung gekennzeichnet -, Nageldystrophie oder distale Onycholyse, welche eine partielle Abhebung der Nagelplatte vom Nagelbett beschreibt (11, 28, 30, 31). Männer sind häufiger von Nagelmanifestation betroffen als Frauen (44). Insgesamt korreliert der Nagelbefall mit der Schwere der Krankheit. Etwa 50,0% der Patienten insgesamt sind betroffen (11), bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) sogar 68,6% (16). Die Patienten schildern in der Regel Schmerzen (Trauma, wenn sie die Hände in die Hosentaschen stecken, Blutungen), Einschränkungen der Funktion (Schwierigkeiten beim Zuknöpfen von Kleidung sowie beim Greifen kleiner Gegenstände) und psychische Belastung durch die Krankheitssymptomatik (u.a. Depressionen, Eingeschränktheit bei der Berufswahl) (32).

Das klinische Erscheinungsbild der **HS** manifestiert sich zunächst als Primärläsion in Form eines einzelnen, tief lokalisierten, subkutanen, entzündlichen Knotens, der sehr schmerzhaft ist. Er kann sich spontan zurückbilden, andauern oder in einen Abszess gipfeln, welcher in der Tiefe mit anderen Abszessen konfluieren oder an der Oberfläche rupturieren kann – bei Ruptur von eitrig oder wässrig-blutigem Sekret begleitet (14, 33). Diese Dermatose ist durch eine horizontale Ausbreitungstendenz innerhalb der Dermis gekennzeichnet (14) und tritt typischerweise besonders in terminalfollikelreichen sowie apokrinen Drüsen-reichen, inversen Regionen auf (z.B. axillär 69%, gluteal 27,0%, genitofemoral, inguinal 90,0%, perianal 37,0%, perineal 37,0%, submammär 18,0%) (14, 34, 35). Zunächst sind die solitären Läsionen vorübergehend; chronifizieren mit der Zeit und es entwickeln sich großflächige, manchmal livid-gerötete, knötchenförmige Regionen mit Fistelgängen und Abszessen, die von ausgeprägter Narbenbildung begleitet sind (14, 33). Anfangs tritt die HS unilokal auf, bei Fortschreiten sind bei ca. 90,0% der Patienten mehrere Areale betroffen (34, 36, 37). Bei besonders schweren Formen oder langem Bestehen können als Folge Erysipel, Weichteilphlegmone, Lymphödeme oder gar maligne Entartungen entstehen. Großflächige Narben können zur Einschränkung der Bewegungsfunktion führen. Spontanheilung tritt in der Regel nicht auf. Aufgrund der Symptomatik ist der Leidensdruck der Betroffenen hoch und resultiert oft in sozialem Rückzug bis hin zur Isolation, in Kombination mit Entwicklung von Depressionen (14).

Da der Fokus der Arbeit auf den Krankheitsbildern der PS allgemein sowie der HS liegt und die Patienten in eben diesen Gruppen untersucht werden, wird im Folgenden nicht auf die verschiedenen PS-Typen I und II sowie ihre Unterformen und ihre Diagnostik eingegangen. Für weiterführende Informationen können vertiefende Quellen herangezogen werden (13, 28, 38-40). Gleiches gilt für die Schweregrad-Klassifikation und Diagnostik der HS (14).

#### **2.1.4 Krankheitsmechanismus**

Die PS ist eine Erkrankung, deren Krankheitsmechanismus in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht nach wie vor ein enormes Interesse genießt. Grund hierfür ist, dass ihre Pathophysiologie nicht vollumfänglich bekannt ist (41). Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass diese Dermatose hauptsächlich durch eine Funktionsstörung der epidermalen Keratinozyten verursacht wird. Später wurde eine primär immun-vermittelte Störung der Haut erkannt (42). Zwar ist belegt, dass eine fehlgesteuerte Immunreaktion eine wesentliche Rolle bei der Entstehung spielt, dennoch deuten weitere Untersuchungen darauf hin, dass die primär pathogenetische Bedeutung des Immunsystems um die Fehlfunktion neuronaler Abläufe sowie epithelialer Regulationen erweitert werden muss (41).

In der durch PS veränderten Haut kommt es durch ein komplexes Wechselspiel aus verschiedenen Immunzellen und der Haut zu einer chronischen Entzündungsreaktion (43).

Hierbei interagieren unter anderem dendritische Zellen, T-Zellen, neutrophile Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen, Leukozyten und Keratinozyten (39, 41). Darüber ist eine Vielzahl an Zytokinen, Chemokinen, Oberflächenrezeptoren und Adhäsionsmolekülen in diverse molekulare pathophysiologische Wege involviert, die alle nicht vollends geklärt sind (41).

Zu Krankheitsbeginn werden dendritische Zellen in der Haut aktiviert, was eine Aktivierung von CD4+ und CD8+ T-Zellen nach sich zieht und deren Migration in die Dermis fördert (42, 44). Dort sezernieren die Zellen sowie die ortsständigen Keratinozyten verschiedene Zytokine, die eine Fehlfunktion der Keratinozyten bewirken. Dies äußert sich in erhöhter Mitoseraten und gestörter Differenzierung (18, 43, 44).

Histologisch zeigen sich wichtige Merkmale. Aufgrund der erhöhten Mitoserate von Keratinozyten kommt es zur verfrühten Reifung. Die daraus resultierende erhöhte Proliferation führt zu einer epidermalen Hyperplasie bzw. Verdickung der Epidermis (18, 42, 44). Auch ein verbreitertes Stratum spinosum ist charakteristisch (44), während das Stratum granulosum reduziert und die Reteleisten verlängert dargestellt sind (42, 44, 45). Das Stratum corneum hingegen ist durch eine Parakeratose (den Verbleib von Zellkernen in den Keratinozyten) und infolgedessen durch eine verbreiterte Hornschicht gekennzeichnet (42, 45). Die Hornzellen reagieren empfindlich auf die von T-Zellen und dendritischen Zellen ausgeschütteten Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-17 und IL-23, welche die PS maßgeblich befeuern, sodass die Hornzellen selbst entzündungsmodulierende Zytokine - wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 - produzieren und somit das Entzündungsgeschehen vorantreiben (41, 46). Es kommt zur Bildung der für die PS typischen Plaques. Weitere histologische Merkmale sind eine Vasodilatation in der Dermis sowie ein entzündliches leukozytäres Infiltrat, welches sich ebenfalls hauptsächlich in der Dermis zeigt. Besonders die verstärkte Vaskularisierung der Dermis ist vermutlich am wenigsten erforscht (42). Man geht jedoch davon aus, dass das Angiopoetin-System sowie weitere angiogene Faktoren, die durch Keratinozyten produziert werden, für die gesteigerte vaskuläre Proliferation und Angiogenese in der Dermis verantwortlich sind. Die Konzentration des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist demzufolge in erkrankter Haut erhöht (41, 42).

Die exakten Vorgänge und Mechanismen der Zytokine im Milieu der an PS erkrankten Haut werden noch nicht genau verstanden. Es ist jedoch belegt, dass T-Zellen für das Zytokinprofil vom Typ Th (T-Helfer-Zellen) -1 verantwortlich sind und somit für die erhöhten Spiegel an Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  und diese wiederum für erhöhte Konzentrationen an IL-12 und IL-18 in versehrter Haut sorgen. Überdies wurde festgestellt, dass vor allem die CD4+ T-Zellen den für die PS charakteristischen chronischen Entzündungsprozess befeuern (39, 41, 47).

Auch diverse Chemokine sind am Krankheitsprozess beteiligt. Sie rekrutieren gewebespezifische Immunzellen und werden deshalb immer weiter erforscht. Als wichtige Chemokine sind TARC (thymus and activation regulated chemokine) und MDC (macrophage-derived chemokine) zu nennen, da sie für die Einwanderung von Leukozyten in die Haut verantwortlich sind. Ferner sind MIP-3 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ ) und MIG (monokine induced by IFN $\gamma$ ) wichtige PS befeuernde Faktoren. MIG betreibt Chemotaxis für T-Zellen und wird selbst in Endothelzellen und Makrophagen gebildet. Aus diesem Grund existiert möglicherweise ein weiterer entzündungsfördernder T-zellverknüpfter Zusammenhang zum psoriatischen Milieu.

Final sind noch die bereits erwähnten Adhäsionsmoleküle aufzuführen. Diese sind auch maßgeblich an der nach festgelegten Schritten stattfindenden Leukozytenwanderung in die versehrte Haut beteiligt. Hierbei spielen vor allem Moleküle aus der Selektin- sowie aus der Integrin-Familie eine wichtige Rolle (41, 48).

Die PS ist somit das Resultat einer unkontrollierten Keratinozytenproliferation. Ihre Pathogenese schließt eine Dysregulation des Immunsystems ein. Das Zusammenspiel von Zytokinen (v.a. TNF- $\alpha$ , IL-17 und IL-23), welche von dendritischen Zellen sowie Th1-, Th2- und Th17-Zellen exprimiert werden, ist für die klinische Manifestation der PS in hohem Maß verantwortlich (49). Eine noch genauere Analyse der einzelnen mikro-pathophysiologischen Prozesse im psoriatischen Milieu würde an dieser Stelle den Rahmen der Arbeit sprengen. Demzufolge wird zur Vertiefung auf die in großer Fülle vorliegende Literatur verwiesen.

Der genaue Krankheitsmechanismus der HS und seine begleitenden Faktoren sind ebenso zwar teilweise bekannt, aber nach wie vor nicht in Gänze geklärt (23, 50). Während man ursprünglich annahm, dass die primären Erkrankungszeichen von Veränderungen apokriner Drüsen in den betroffenen Arealen ausgingen (33, 51) (z.B. Überproduktion sowie veränderte Zusammensetzung von Sebum) (52), sprechen heute Beobachtungen dafür, dass eine Entzündung der apokrinen Drüsen keine Ursache für die Krankheitsentstehung darstellt (36, 51). Zentrales die HS verursachendes pathophysiologisches Ereignis ist stattdessen eine Hyperkeratose der terminalen Haarfollikel mit Okklusion seines oberen Anteils. Diese steht in Verbindung mit perifollikulären lymphozytären Entzündungen sowie frühen infundibulären epithelialen Hyperplasien der terminalen Haarfollikel (33, 50, 51). Durch den Verschluss kommt es zu einer Ruptur des Follikels, gefolgt von eitrig-entzündlichen Reaktionen, welche die Grundlagen für die Entstehung von Sinustrakten und Narbenbildung darstellen (23). Im Rahmen dieser entzündlichen Reaktionen konnte eine verstärkte Expression der Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-11, IL-17A sowie Chemokin-Ligand-9 (CXCL9) und BLC bei gleichzeitiger Abnahme der Freisetzung von IL-20 und IL-22 in erkrankten Hautarealen nachgewiesen werden (14, 53, 54).

Darüber hinaus wurde eine beträchtliche Summe an gram-negativen und gram-positiven Bakterien belegt, worunter *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Escherichia coli* und Klebsillen am häufigsten vorzufinden waren (14, 55). Gleichzeitig wurde bei HS-Patienten ein Rückgang der Zahl natürlicher Killerzellen sowie eine verringerte Monozytenreaktion auf Bakterien verzeichnet (56), während die Anzahl an Toll-like Rezeptor (TLR)-2-exprimierenden Makrophagen stieg. Da diese Rezeptoren durch Bakterien und deren Produkte stimuliert werden und entzündungsfördernd wirken (14, 57), gilt es noch zu klären, ob die TLR-2 bei der HS eine essentielle Rolle bei der Pathogenese und im Verlauf der Erkrankung spielen (14, 50). Darüber hinaus wurden veränderte antimikrobielle Peptidausschüttungen in erkrankten Hautarealen vorgefunden. Während in der Epidermis Psoriasin verstärkt ausgeschüttet wurde, war die Expression von humanem  $\beta$ -Defensin-2 (hBD-2) reduziert (58). Unterhalb der Epidermis konnten ebenso Makrophagen und Monozyten, die hBD-2 ausschütten, gefunden werden, was vermutlich durch eine Überproduktion des TNF- $\alpha$  sowie die Aktivierung von TLR-2 verursacht wird (14, 59). Ferner wurde eine vermehrte Ausschüttung von Cathelicidin (LL-37) in den apokrinen Drüsen festgestellt. Dies könnte mit der Genese der HS vergesellschaftet sein (58).

Histologisch sind die apokrinen Drüsen jedoch erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen (23), d.h. durch Veränderungen gekennzeichnet, nämlich wenn schon eine ausgedehnte dermale Entzündung vorliegt, bei der auch andere Haarstrukturen, z.B. Talgdrüsen oder kleine Hautgefäße, bereits betroffen sind (33, 51). Aktive Follikulitis, Granulombildung und Zystenbildung können dann ebenfalls beobachtet werden (14, 60).

### **2.1.5 Co-Erkrankungen**

Krankheiten, die zusätzlich zu einer bestehenden Erkrankung auftreten, diagnostisch aber von dieser abgegrenzt werden können, werden als Co-Erkrankungen bzw. Komorbiditäten bezeichnet. Sie können logisch mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen sowie unabhängig davon auftreten (10).

PS-Patienten leiden oft gleichzeitig an mehreren Erkrankungen. Hierbei handelt es sich häufig um schwere systemische Krankheiten. An erster Stelle kommen die kardio-vaskulären Erkrankungen, gefolgt vom metabolischen Syndrom (9, 39) (hierzu zählen arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Adipositas). Des Weiteren finden chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oft Erwähnung aber auch die HS. Genauso sind erhöhter Alkoholkonsum, Nikotingenuss und psychische Erkrankungen, wie Depressionen und Angststörungen, häufig vertreten (9, 61). Außerdem weisen PS-Patienten ein leicht erhöhtes Risiko an Lymphomen zu erkranken auf als Personen ohne PS-Diagnose (39). Sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter werden für Co-Erkrankungen vergleichbare Häufigkeitsangaben gemacht (62). Das Risiko,

eben genannte Komorbiditäten zu entwickeln, erweckt den Anschein, mit der Schwere der PS-Erkrankung in Zusammenhang zu stehen. Bei mehr als 50,0% der Betroffenen wird minimal eine Co-Erkrankung vermutet (63).

Auch für das Krankheitsbild der HS werden Co-Erkrankungen assoziiert. Hierzu gehören das metabolische Syndrom, sowie CED wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie Depressionen. Ca. 14,0% bis 39,0% dieser Patienten leiden an einer CED. Weitere Begleiterkrankungen sind das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis palmoplantaris, Hyperostose und Osteitis), Pyoderma gangränosum, Morbus Behçet, genetische Keratinbildungs-Störungen sowie genetische Erkrankungen wie Trisomie 21 (14).

Im Folgenden werden einige aufgeführte Komorbiditäten bei PS näher erläutert.

### **2.1.5.1 Kardio-vaskuläre Erkrankungen**

Der Zusammenhang zwischen kardio-vaskulären Erkrankungen und PS wird in vielen Studien untersucht und konnte auch in vielen belegt werden. Dies liegt besonders daran, dass Erkrankte im Vergleich zu Gesunden meist wesentlich höhere Lipid-Spiegel im Blutserum haben und deutlich höhere Krankheitslasten bedingt durch Arteriosklerose und Vaskulitiden aufweisen (9). Insgesamt ist ein erhöhtes Risiko für kardio-vaskuläre Ereignisse, wie Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Apoplexia cerebri und eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schwerer PS belegt. Insbesondere bei jüngeren Patienten mit schwerer PS ist das Myokardinfarktrisiko erhöht (9, 10). Mehta et al. (64) zeigten auf, dass bei Psoriasis das Risiko einen schweren kardio-vaskulären Zwischenfall zu erleiden um 6,2% erhöht ist. Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass PS ein genauso großer Risikofaktor für kardio-vaskuläre Mortalität darstellt, wie Rauchen, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen (10).

Als Ursache für die kardio-vaskuläre Komorbiditäten wird als pathophysiologischer Zusammenhang zwischen PS und Arteriosklerose eine systemische Entzündung, bei der eine gestörte Funktion von Th1- und Th17-Zellen sowie eine gestörte antientzündliche Aktivität der regulatorischen T-Zellen vorliegt, diskutiert (10, 65, 66).

### **2.1.5.2 Metabolisches Syndrom**

Ein weiteres mit der PS assoziiertes Krankheitsbild ist das metabolische Syndrom. Typische Kriterien wie Adipositas, erhöhte Triglyzeride, erniedrigter HDL-C, erhöhter arterieller Blutdruck sowie erhöhter Nüchternblutzucker liegen bei PS-Erkrankten gehäuft vor (10).

Die Adipositas wird durch den BMI, sowie durch den Bauchumfang definiert. Während letzteres durch Ausmessen bestimmt wird (> 102cm bei Männern, > 88cm bei Frauen definieren das Vorliegen von krankhaftem Übergewicht), berechnet sich der BMI aus dem Körpergewicht (kg) dividiert durch die Körpergröße zum Quadrat (m<sup>2</sup>). Ab einem BMI von

>25 gilt der Patient als übergewichtig, ab einem BMI >30 als adipös (10, 67). Studien belegen wiederholt eine hohe Adipositasrate bei Psoriatikern. Das PSO-LAR-Register (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) veröffentlichte 2011 in Lissabon Daten, die zeigen, dass von den untersuchten PS-Patienten 48,8% adipös und 31,8% übergewichtig waren. Auch die Nurses Health Study II stellte einen Zusammenhang zwischen einer Erstmanifestation an PS und Adipositas fest, indem erhöhter BMI und Bauchumfang stark mit Neuerkrankungen korrelierten (10, 20, 68). Gleichzeitig konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Therapieerfolg der PS nachgewiesen werden (10, 69).

Des Weiteren gehören Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 zum metabolischen Syndrom. Bei Diabetes mellitus Typ 2 konnte über das Chromosom 6p22 ein genetischer Zusammenhang zur PS gefunden und belegt werden. Außerdem zeigten diverse Insulinresistenzuntersuchungen einen Zusammenhang zur PS, da die Größe des PASI mit der Insulinsekretion sowie der Serumkonzentration von Resistin, das bei Insulinresistenz vermehrt ausgeschüttet wird, korreliert (10, 70). PS ist ein eigenständiger Faktor für die Erkrankung an PS und wirkt komplett unabhängig von BMI, Sport oder Alter. Psoriatiker mit schwerer Ausprägung haben im Vergleich zu Erkrankten mit mildem Verlauf ein erhöhtes Diabetesrisiko (71).

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen PS und dem metabolischen Syndrom liegt in einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion. Die Th1-Zellen sezernieren Zytokine, wodurch die Insulinresistenz der Patienten erhöht wird. Gleichzeitig wirken diese Zytokine an der PS-Entstehung mit (72). Darüber hinaus bildet das Fettgewebe adipöser Patienten mittels Adipozyten und Makrophagen unterschiedliche Adipokine (Resistin und Leptin) sowie proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-6. Diese Sekretionen scheinen bei Adipositas und PS ähnlich zu sein, sodass bei gleichzeitigem Vorliegen beider Erkrankungen, sich die entzündungsfördernde Wirkung potenzieren kann. Darüber könnte das erhöhte PS-Erkrankungsrisiko bzw. die Exazerbation einer bestehenden Manifestation erklärt werden (10, 70, 73).

### **2.1.5.3 Nikotinabhängigkeit und Alkoholabusus**

Eine weitere Co-Erkrankung stellen Nikotinabhängigkeit und Alkoholabusus dar.

Pathophysiologisch induziert Nikotingenuss die gleichen Signaltransduktionswege, die auch bei der PS-Pathogenese relevant sind (u.a. Janukinase/Signal Transducers and Activators of Transcription- Signalweg (JAK/STAT-Signalweg), Mitogen-Activatet Protein (MAP)-Kinasen) (10). Eine Studie von Gerdes, Weichenthal und Mrowietz zeigte einen stark vermehrten Nikotinkonsum bei beiden Geschlechtern der untersuchten PS-Gruppe. Darüber hinaus

bestand eine Korrelation zwischen der Schwere der PS-Ausprägung und der Menge des konsumierten Nikotins (15, 74).

Der Zusammenhang zwischen PS und Alkoholabhängigkeit ist weitaus diffiziler zu untersuchen, da sich die Erfassung des Konsums aufgrund der mangelnden Verlässlichkeit der Patientenaussagen schwierig gestaltet (10, 75). Eine irische Studie stellte jedoch heraus, dass bei einer Erhebung mittels Fragebogen 22,0% - 32,0% der PS-Patienten einen auffälligen Umgang mit Alkohol pflegten (75). Eine prospektive Studie aus den USA zeigte, dass der Konsum von  $\leq$  2-3 alkoholischen Drinks pro Woche ein erhöhtes Risiko birgt, eine PS zu entwickeln (76). Generell ist jedoch das Wissen um den Alkoholkonsum der Patienten für die PS-Therapie durchaus von Relevanz, da einige systemische Therapeutika, wie z.B. MTX, bei starkem Alkoholkonsum relativ kontraindiziert sind (10).

#### **2.1.5.4 Psychische Erkrankungen**

Die Datenlage zu psychischen Erkrankungen bei PS ist wesentlich schlechter als bei anderen Komorbiditäten. Dennoch werden auch diese mit der PS assoziiert. Laut der Studie von Bhosle et al. betonten 75,0% der untersuchten Gruppe aufgrund ihrer Krankheit an Lebensqualität einzubüßen. Erhöhter psychischer Stress und Belastungen haben depressive Züge und Symptome zur Folge (20, 77). Gemäß der Studie von Han et al. (78) hatten Psoriasispatienten häufiger eine diagnostizierte Angststörung (6,9% vs. 4,4%), eine Depression (9,2% vs. 5,3%) oder eine bipolare Störung (1,1% vs. 0,5%) als Nicht-Psoriaticer. Jedoch korrelierte der Ausprägungsgrad der PS nicht mit der Schwere oder dem generellen Auftreten depressiver bzw. psychischer Erkrankungssymptome (10). Während in manchen Erhebungen Frauen stärker betroffen zu sein scheinen (79), haben in anderen Studien Männer häufiger depressive Symptome. Auch das Risiko suizidal zu werden oder eine Angststörung zu entwickeln wird bei Psoriaticern erhöht dargelegt, wobei besonders junge Patienten mit schweren Verlaufsformen anfällig sind (80). Alles in allem erkranken Psoriaticer öfter an Depressionen und weiteren psychischen Erkrankungen als andere Patienten mit chronischen Erkrankungen (76).

Pathophysiologisch besteht auch hier ein Zusammenhang zur PS, da bei beiden Erkrankungen entzündungsfördernde Zytokine, wie TNF- $\alpha$  und IL-6, vermehrt ausgeschüttet werden. Aufgrund dieser Tatsache wird zurzeit diskutiert, ob eine Therapie der PS mit u.a. TNF- $\alpha$ -Blockern auch einen positiven Effekt auf eine manifeste psychische Erkrankung haben kann (10).

Die Komorbiditäten von PS- und HS-Patienten bedürfen entsprechenden Therapien. Demzufolge nehmen viele Patienten schon andere Medikamente ein, bevor sie in der Dermatologie eine Behandlung beginnen. Da einige der verfügbaren anti-HS und antipsoriatischen Medikamente (z.B. MTX, Ciclosporin,  $\beta$ -Blocker) ein erhebliches



Wechselwirkungsrisiko mit anderen Medikamenten aufweisen, müssen die Patienten sorgfältig auf das Vorliegen von Begleiterkrankungen untersucht werden. Bei der Behandlung sollte daran gedacht werden, Medikamentengaben mit Triggerpotenzial – das heißt Wirkstoffe, die die PS oder HS verschlechtern oder auslösen können – zu vermeiden oder diese ggfs. in Rücksprache mit dem behandelnden Facharzt um- oder abzusetzen. Dennoch ist anzumerken, dass auch viele PS-Patienten  $\beta$ -Blocker ohne negativen Einfluss auf ihre PS vertragen. Alles in allem ist es notwendig den Komorbiditäten und Komedikationen während einer PS- bzw. HS-Therapie besondere Rücksicht angedeihen zu lassen (10).

## **2.2 Grundprinzipien der Therapiewahl**

Da die PS und auch die HS je eine chronische, unheilbare Erkrankung darstellen und in ihren Auslösern und Symptomen unvorhersehbar sind, folgt daraus meist eine komplexe, lebenslange Behandlung, die sich auf die Symptomkontrolle beschränkt (9, 81). Je nach Manifestation stehen eine Reihe topischer (TT) und systemischer Therapien (ST) sowie die Phototherapie zur Verfügung (13). Nicht selten sind Kombinationsformen erforderlich, um einen gewünschten Effekt erzielen zu können (10). Bei der HS wird dieses Therapiespektrum um das Feld der operativen Therapie sowie der Laser-Therapie ergänzt (14). Darüber hinaus beinhalten die Behandlungsformen auch Schmerzlinderungen und Behandlung der körperlichen Einschränkungen. Aufgrund der Komplexität der Krankheitsbilder reicht die alleinige Medikamentengabe in der Regel nicht aus, um die Erkrankung zu kontrollieren. So ist die eben angesprochene Untersuchung auf Begleiterkrankungen und Überprüfung der gleichzeitigen Medikamentengabe durch andere Fachärzte dringend erforderlich. Manchmal ist auch eine psychologische Betreuung der Patienten notwendig (z.B. psychologische Behandlung, Psychotherapie etc.) um den Leidensdruck zu verringern und für die Erkrankten händelbar zu machen (9).

Die Behandlung muss individuell und auf die Schwere der Symptomatik angepasst werden und wird in der Regel zum Zeitpunkt der Erstvorstellung des Betroffenen initial festgelegt. Therapieziel ist das Erlangen einer Symptombefreiheit. Dies ist jedoch nicht immer möglich. Eine regelmäßige, am besten in festen Intervallen erfolgende Kontrolle, ist ein notwendiges Evaluationsmittel um das Anschlagen einer Therapie beurteilen und begleiten zu können (19, 81). Vor allem die HS-Behandlung gestaltet sich oft enttäuschend und hat zugleich erhebliche negative Auswirkungen auf das persönliche Wohlbefinden sowie die Lebensqualität der Betroffenen. Aus diesem Grund ist ein wesentliches Therapieziel die

Verbesserung der Schwere der Erkrankung um einen Grad nach der Hurley Klassifikation<sup>\*</sup>, da eine Symptomfreiheit kaum bis gar nicht zu erlangen ist (14).

### 2.3 Operative Therapie und LAIGHT-Therapie der HS

In der Therapie der HS ist und bleibt die chirurgische Behandlung aufgrund des Mangels an effektiven und kurativen konservativen Behandlungsoptionen weiter die tragende Säule bei der Therapiewahl.

Hier wird je nach Schweregrad der Erkrankung die radikale chirurgische Exzision des befallenen Gewebes oder die chirurgische Exzision einzelner Läsionen empfohlen. Gerade bei geringerer Ausprägung mit einzelnen Knoten und Abszessen, die in toto entfernt werden, kann ein locker primärer Wundverschluss mit kurzzeitiger Drainage erfolgen, während bei ausgeprägteren Formen mit konfluierenden Abszessen und Fisteln die radikale Entfernung im reizfrei wirkenden Fettgewebe bis epifaszial essentiell ist. Hier ist ein primärer Wundverschluss aufgrund der Gefahr einer Wundinfektion zu meiden und auf eine sekundäre Wundheilung über freie Granulation zu setzen. Dieser Prozess kann – je nach Wundausmaß – bis zu 3 Monate in Anspruch nehmen. Ggfs. ist eine sekundäre Defektdeckung mittels Spalthauttransplantation geboten, um gute ästhetische Ergebnisse zu erzielen und die Bildung von Narbenstrikturen und daraus entstehende Bewegungseinschränkungen zu minimieren. Trotz resektiver Therapie ist die Rezidivrate nicht unerheblich und von chirurgischem Vorgehen und Lokalisation des Befundes abhängig (14).

Darüber hinaus kann als Modifikation der radikal chirurgischen Behandlung die LAIGHT Therapie der Firma Lenicura empfohlen sein. Hier sind deutlich kürzere Heilungszeiten von ca. 4 Wochen zu verzeichnen, während gleichzeitig die Patientenzufriedenheit als gut beschrieben wird.

*„IAight® ist eine sanfte, nicht-invasive Therapie, der Akne inversa, akuter Abszesse und Akne vulgaris, die eine Kombination aus Licht und Radiofrequenz verwendet. Zum Einsatz kommt ein breites Spektrum an Licht mit verschiedenen Wellenlängen (keine UV-A und UV-B Strahlung). Die IAight®-Therapie wurde von der Firma LENICURA speziell für die Behandlung aller Schweregrade der Akne inversa in Deutschland entwickelt, kann aber auch bei akuten Abszessen und Akne eingesetzt werden.“ (82).*

Außerdem gibt es ein konservatives Laserbehandlungsverfahren mittels gepulstem Neodym-YAG oder Dioden-Laser, welches auf die Zerstörung der Haarfollikel, welche vermutlich die Basis der Krankheitsentstehung darstellen, setzt. Aus diesem Grund ist die laserunterstützte

---

<sup>\*</sup> Da die unterschiedlichen Schweregrade der HS und deren Erfassung sowie Definition nicht Fokus dieser Arbeit sind, siehe für mehr Informationen hierzu: 14.

Enthaarung evtl. ein guter Behandlungsansatz für leichte Verläufe. Jedoch wird diese Behandlungsoption zurzeit noch als experimentell angesehen (14).

## **2.4 Topische Therapie der PS und der HS**

Die TT findet im Gegensatz zur operativen Therapie bei beiden Krankheitsbildern rege Anwendung.

Die leichte PS (weder Gesicht, Hände, Füße noch Genitalien sind betroffen, (<sup>†</sup>PASI, BSA und DLQI < 10, ‡) wird in der Regel mit TT behandelt (19). Dies können auf die Haut aufgetragene Salben, Cremes, Lotionen, Gels oder Schäume sein (9). Generell wird die TT in eine Basistherapie ohne Wirkstoffe sowie in eine an die Schwere der Manifestation angepasste lokale Therapie mit wirkstoffhaltigen Präparaten unterteilt. Zur Basistherapie gehören unter anderem Harnstoff- und Salizylsäurepräparate. Unter den wirkstoffhaltigen Präparaten finden besonders Corticosteroide, Vitamin-D3-Analoga, Dithranol und topische Calcineurin-Inhibitoren (off-label-use) Anwendung. Falls damit keine Symptomfreiheit oder nur unzureichende Besserung erreicht wird, geht man in der Regel zur Phototherapie mit PUV (Psoralen mit ultravioletten Strahlen)-A und UV-B über. Sie wird ebenso bei großflächiger Ausbreitung angewendet (9, 13, 83).

Bei der HS zählt die TT zur Sparte der klassisch konservativen Therapiemöglichkeiten. Hierfür wird eine topische Applikation mit 1,0%iger Clindamycin-haltiger Externa bei leichten Formen der HS sowie als adjuvante Maßnahme zur systemischen oder chirurgischen Therapie schwerer Verlaufsformen empfohlen. Die TT führt nicht zur Abheilung der HS, jedoch kann sie Schmerzen und Sekretionen verringern und eine signifikante Abnahme schmerzhafter Abszesse herbeiführen (14).

## **2.5 Konventionelle systemische Therapie**

### **2.5.1 Konventionelle Therapie und Immunsuppressiva bei PS**

Die mittelschwere und schwere PS (PASI oder BSA >10 und DLQI >10) erfordern eine ST. Hierbei handelt es sich um Tablettengabe oder Injektionen bzw. Infusionen. Des Weiteren kann im Zuge des Befalls sichtbarer Hautareale, Kopfhaut, Genitale, Nägel sowie Hand- und Fußflächen auch bei niedrigen PASI, BSA und DLQI-Werten ebenso systemisch therapiert werden (sog. Upgrade Kriterien). Gleiches gilt bei ausbleibender Besserung durch alleinige Lokalthherapie, im Falle rasanter Befundverschlechterung sowie starker körperlicher Beeinträchtigung der Betroffenen (9, 30, 81).

---

<sup>†</sup> Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Body Surface Area (BSA) und Dermatology Life Quality Index (DLQI).

<sup>‡</sup> Da die unterschiedlichen Schweregrade der PS und deren Erfassung sowie Definition nicht Fokus dieser Arbeit sind, siehe für mehr Informationen hierzu: 71.

Angewendete, (klassische) konventionelle Wirkstoffe für die ST der PS sind u.a. Ciclosporin, Acitretin, Fumarate sowie MTX (9, 30, 81). Jedoch ist besonders die Gabe von MTX und Ciclosporin aufgrund vorhandener Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Dyslipidämie oder Leberleiden nur begrenzt möglich (84).

Bei sämtlichen dargelegten Behandlungen handelt es sich - mit Ausnahme der Retinoide - um eine vorwiegend antiinflammatorische Wirkweise, was eine Dickenverringering der Plaqueausprägung zur Folge hat (9, 81).

### **2.5.2 Konventionelle konservative Therapie und Immunsuppressiva bei HS**

Die (klassisch) konventionelle konservative Therapie der HS umfasst ebenso einen Zweig systemischer Therapiemöglichkeiten. Hierunter fällt als Therapie der ersten Wahl die orale Kombination von Clindamycin und Rifampicin, alternativ Minocyclin und Rifampicin bei Clindamycin-Unverträglichkeit bzw. vorliegenden Kontraindikationen. Die systemische Antibiotikagabe zielt auf die Verminderung der bakteriellen Kolonisation der Haarfollikel sowie auf die Verringerung pro-inflammatorischer Mechanismen ab und ist auf einen Therapiezeitraum von 4 bis maximal 12 Wochen ausgelegt (14).

Bei mittelschwerer HS wird in Ausnahmefällen die orale Gabe hormoneller Antiandrogene in Form von Ethinylestradiol mit Cyproteronacetat empfohlen, wenn die weiblichen Patienten nicht auf systemische Antibiotikagabe ansprechen. Die Therapiedauer beträgt in der Regel mehr als 6 Monate. Eine hormonelle Monotherapie wird nicht empfohlen. Darüber hinaus kann eine 3 – 4wöchige orale Behandlung mit Retinoiden in Form von Acitretin, eine 4 – 12wöchige orale Gabe von Dapson oder eine orale Therapie mit Zinkgluconat erwogen werden (14).

Eine weitere Möglichkeit der klassisch konservativen systemischen HS-Therapie stellt die Behandlung mit Immunsuppressiva dar. Typische Wirkstoffe sind Kortikosteroide oder Cyclosporin-A, welche oral verabreicht werden. Diese Behandlungsoption ist nicht kurativ, kann aber zur Symptomlinderung beitragen, da sie antiinflammatorisch wirkt. Die bei PS nicht seltene Gabe von MTX als klassisches Immunsuppressivum ist in der HS-Therapie von geringer Wirkung gekennzeichnet und wird daher in der Regel nicht angewendet. Zudem kann als weitere Option über mehrere Monate eine intramuskuläre, humane Immunglobulintherapie verordnet werden (14).

## 2.6 Moderne systemische Therapie

### 2.6.1 Biologika bei PS und HS

Biologika haben das Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten vieler Erkrankungen immens erweitert. Es handelt sich um

*„Arzneimittel, deren Wirkstoffe entweder biologische Stoffe sind, biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden. Das Spektrum biologischer Arzneimittel ist sehr heterogen und reicht von niedermolekularen Wirkstoffen pflanzlichen bzw. bakteriellen Ursprungs bis hin zu großen, proteinbasierten Wirkstoffen (monoklonale Antikörper).“ (S.13) (85).*

Meistens werden sie durch biotechnologische Prozesse in lebenden Zellen oder Organismen hergestellt (85). Der Begriff

*„Biologika [...] hat sich für die höhermolekularen biologischen Wirkstoffe (v.a. Proteine) etabliert und dient der Abgrenzung zu niedermolekularen Wirkstoffen biologischen Ursprungs [...].“ (S.13) (85).*

Zu ihnen zählen z.B. *„Allergene, Sera, Toxine und Impfstoffe, Gewebezubereitungen, Arzneimittel, die aus Blut und Plasma gewonnen werden, sowie Arzneimittel für neuartige Therapien [...].“ (S.13) (85).*

Das Hormon Insulin war das erste gentechnisch produzierte Biologikum, das in den 80er Jahren in den USA zugelassen wurde (86). Stand Dezember 2020 waren mittlerweile über 299 Arzneimittel mit 257 Wirkstoffen – gentechnisch hergestellt – zugelassen. Dazu gehören Wachstumshormone, blutbildungsanregende Stoffe, monoklonale Antikörper und viele mehr (85).

Zu ihren wichtigen Merkmalen und Besonderheiten gehört unter anderem der Fakt, dass sie sich in Größe, Struktur und Herstellungsprozess wesentlich von den chemisch synthetisierten Wirkstoffen unterscheiden. Häufig setzen sie sich aus großen und komplexen Molekülstrukturen zusammen. Folglich sind fortschrittliche Analyseverfahren zur Untersuchung ihrer physikochemischen und funktionellen Eigenschaften unabdingbar. Auch ihre Bildung ist deutlich komplexer als die Produktion chemischer Wirkstoffmoleküle. Darüber hinaus ist die inhärente natürliche Variabilität ein bezeichnendes Merkmal aller biologischen Arzneimittel. Da sie von bzw. in lebenden Organismen gebildet werden, entsprechen sie sich nie vollständig – sind also nicht identisch – und weisen folglich naturbedingt geringfügige Unterschiede auf. Diese sogenannte Mikroheterogenität ist für Biologika bezeichnend. Es existieren für jedes einzelne Biopharmazeutikum streng definierte Korridore zulässiger Variabilität, um dauerhaft sowohl Wirkung als vor allem auch die Sicherheit des Präparates zu gewährleisten. Die angesprochene Mikroheterogenität kann innerhalb sowie zwischen

verschiedenen Chargen des gleichen Biologikums auftreten. Dementsprechend sind ihre biopharmazeutische Herstellung und Zulassung strengen Rechtsvorschriften und Kontrollen unterlegen (6, 85). Ferner haben biologische Arzneimittel

*„aufgrund ihrer Größe und molekularer Komplexität das Potenzial, eine Immunreaktion im menschlichen Körper auszulösen. Die Immunogenität [...] ist vor allem durch das Auftreten von Antikörpern gegen den Wirkstoff [...] charakterisiert.“*  
(S.15) (85).

Insgesamt erfahren nur sehr wenige Patienten immunogene Reaktionen, bei denen die Antikörper eine neutralisierende Wirkung entfalten und somit die Wirkung des Pharmakons verändern (85). Falls doch eine Reaktion erfolgt, ist diese in der Regel nur schwach ausgeprägt, sodass sich keine negativen Auswirkungen auf den Patienten zeigen. Äußerst selten erfolgt eine schwerwiegende gar lebensbedrohliche Immunreaktion (6). Die Immunogenität eines Biologikums beeinflussende Faktoren sind unter anderem der Applikationsweg (intravenös (i.v.) oder subkutan) sowie individuelle patientenbezogene Merkmale. Hierzu gehören u.a. Immunsuppressiva, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Alter und Begleittherapeutika. Auch das Stadium der Erkrankung sowie das Medikament selbst (Dosis, Darreichungsform) beeinflussen seine potentielle Immunogenität (85).

Biopharmazeutika sind im klinischen Behandlungsalltag gut etabliert und in einigen Fällen in der Behandlung schwerer chronischer Erkrankungen unverzichtbar geworden (6). Seit der Zulassung der ersten Biologika in der Therapie entzündlicher Dermatosen vor mehr als 16 Jahren (1) (klinische Anwendung: z.B. TNF- $\alpha$ -Blocker: Etanercept 2004, Infliximab 2005, Adalimumab 2007) (13) sowie der schrittweisen Zulassung mehrerer Biosimilars in Europa seit 2006 bis 2020 (85), stehen diese als ST der PS ebenfalls zur Verfügung (1). Hierdurch hat sich die Therapiemöglichkeit erweitert und eine Verbesserung der Patientenbefindlichkeit wird ermöglicht. Die Anwendung ist zugelassen für Patienten mit schwerer PS, bei denen Kontraindikationen gegen konventionelle Therapeutika vorliegen und kein ausreichender Therapieerfolg verzeichnet werden kann (87).

Auch die PsA und die rheumatoide Arthritis werden heutzutage mit Biologika therapiert.

*„Nach Diagnosestellung sollte eine intensive Therapie mit Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) so früh wie möglich beginnen. Neben den konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) (z.B. Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin (HCQ), Sulfasalazin (SSZ), Leflunomid (LEF)) und zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) (z.B. Baricitinib, Tofacitinib) stehen auch biologische DMARDs (bDMARDs) als weitere Option für eine Therapie“* (88)

zur Verfügung. Die Gruppe der bDMARDs wird in 2 Kategorien unterteilt: Die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (z.B. Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab) sowie

weitere Biologika, die andere an der Krankheitspathogenese beteiligte Faktoren hemmen (88) (z.B. IL-17- und IL-23- sowie IL-12/23-Inhibitoren).

Zunächst sollte ein csDMARD Anwendung finden. Hier ist MTX das Mittel der ersten Wahl. Liegen ungünstige Prognosefaktoren oder eine hohe Krankheitsaktivität vor, sollte eine Kombinationstherapie aus einem csDMARD (normalerweise MTX) und einem bDMARD oder tsDMARD erfolgen. Generell sollten bDMARD – und tsDMARD-Medikationen, wenn möglich, als „Folgetherapie“ zu MTX genutzt werden und nicht als Initialtherapie genutzt werden (88).

Auch die immunmodulierende Therapie der HS mit Biologika findet seit ihrer Einführung in Europa Anwendung. Übliche Wirkstoffe sind unter anderem die TNF- $\alpha$  Blocker Adalimumab in subkutaner Applikationsform. Da die Therapie mit Biologika teuer ist und die Datenlage bezüglich der Kosten-Effektivitäts-Relation noch dünn, ist die Monotherapie mit Biologika nach längerer Anwendung von oralen Antibiotika Mittel der zweiten Wahl. Dennoch hält sich die Empfehlung eine akute Entzündung mittels Biologikatherapie zu reduzieren, um den Patienten auf ein kuratives, resektives Vorgehen vorzubereiten (14).

Insgesamt sind seit 2005 13 verschiedene Biologika Wirkstoffe für die Behandlung der PS und ein Biologikum für die Therapie der HS zugelassen (Stand November 2022) (89, 90), darunter auch einige für die Behandlung der PsA. Es handelt sich hierbei um TNF- $\alpha$ -, IL-23-, IL-12/23- und IL-17-Inhibitoren. Sie hemmen die vermehrte Produktion besagter IL und des TNF- $\alpha$ , wodurch die Auslösung von Entzündungsschüben im Rahmen der PS und der HS verringert wird (90).

Doch auch unter der Wirkung von Biologika ist eine Heilung der PS und HS derzeit nicht möglich. Trotz oft initial gutem Ansprechen der systemischen Therapie nimmt die Wirksamkeit oft im Laufe der Zeit ab, sodass eine fortwährende Anpassung notwendig ist (89).

### **2.6.1.1 TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab, Etanercept und Infliximab)**

Falls bei chronischer mittelschwerer und schwerer PS im Rahmen der Behandlung sowohl Basistherapie als auch konventionelle systemische Therapie keinen ausreichenden Erfolg erzielen bzw. erwarten lassen, Kontraindikationen gegen MTX, Fumarate, Ciclosporin etc. vorliegen oder Unverträglichkeiten gegen diese Wirkstoffe bestehen, existiert die Möglichkeit die Therapie auf moderne systemische Wirkstoffe in Form von monoklonalen Antikörpern umzustellen.

Bei der PS sind die Biologika ebenso bei besonders schweren Ausprägungen (PASI  $\geq 10$ ), schwerer Nagelbeteiligung, schwerer Beteiligung der Genitalien, der Kopfhaut sowie bei enormer Beeinträchtigung der Lebensqualität (DLQI  $\geq 10$ ) indiziert. Als TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sind hierzu als „first line label“ der Wirkstoff Adalimumab (Humira®) (seit 2007) und als „second

line label“ Infliximab (Remicade®) (seit 2004 für PsA, seit 2005 für PsO) sowie Etanercept (Enbrel®) (seit 2002 für PsA, seit 2004 für PsO) zugelassen und in klinischer Anwendung. Zusätzlich sind alle drei Präparate auch für die Behandlung der PsA zugelassen. Certolizumab (Cimzia®) ist ebensos für PsO und PsA zugelassen und Golimumab (Simponi®) für die Behandlung der PsA.

In der Therapie der HS ist Etanercept hingegen nicht zugelassen (13). Hier ist Adalimumab das Präparat der ersten Wahl. An zweiter Stelle kann der Wirkstoff Infliximab i.v. angewandt werden (91).

*„Adalimumab ist ein voll humaner monoklonaler Antikörper. Er entspricht dem humanen Immunglobulin Typ IgG1. [...] Es bindet mit hoher Affinität und Spezifität an lösliches und membrangebundenes TNF- $\alpha$ . Damit wird die Bindung an den TNF- $\alpha$ -Rezeptor [...] verhindert und die biologische Wirkung von TNF- $\alpha$  blockiert.“* (S.39f.) (14).

Auf diese Weise wird die immunmodulierende Zytokinproduktion der Keratinozyten in psoriatischer Haut - angeregt durch die überschießende Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-12,17 und 23 - verringert und der Krankheitsverlauf in seiner Schwere gehemmt (90).

Typische unerwünschte Nebenwirkungen von Adalimumab sind mit hoher Häufigkeit: Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und der Harnwege. Weitere schwere Infektionen sind: infektiöse Endokarditis, septische Arthritis und Weichteilinfektionen. Häufig treten auf: Infektionen wie Pneumonie, virale Infektionen wie Herpes Zoster. Außerdem sind Lymphopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Exantheme, Haarausfall und Erhöhungen der Leberwerte häufig zu nennen. Gelegentlich treten auch Depressionen, Müdigkeit, Neuralgien, Schwindel, Tachykardie, Gastrointestinale (GIT)-Beschwerden und schwere allergische Reaktionen (z.B. Ausschlag, Nesselsucht, Schwellung von Mund, Gesicht, Lippen und Zunge) auf (13, 14).

Der TNF- $\alpha$ -Rezeptor Antagonist Etanercept ist ein seit 2004 in der klinischen Anwendung befindliches Biologikum, dass für die Therapie der PsA und PsO zugelassen ist. Es ist in der PS-Therapie das am besten geprüfte Biologikum, jedoch verzeichnet es auch die geringste Wirksamkeit. Als typische unerwünschte Nebenwirkungen sind vor allem lokale Reaktionen an der Einstichstelle sowie Infektionen zu nennen (90, 92).

Infliximab ist seit September 2004 auch in Kombination mit MTX zur Kurzzeittherapie der PsA und PsO empfohlen (90, 93). Im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen wird es i.v. als Kurzinfusion verabreicht und ist somit nicht durch die Patienten selbst applizierbar. Zu seinen Gegenanzeigen gehören aktive Infektionen mit klinischer Relevanz, wie z.B. Tuberkulose. An unerwünschten Nebenwirkungen treten vor allem Infektionen des oberen Respirationstraktes sowie Hypersensitivitätsreaktionen auf (90).



Allen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren ist gemein, dass sie durch ihre immunsupprimierende Wirkung das Infektionsrisiko erhöhen. Aus diesem Grund müssen vor Behandlungsbeginn Infektionen wie Hepatitis B und akute sowie latente Tuberkulose oder HIV ausgeschlossen werden. Auch der Impfstatus sollte überprüft werden, da Lebendimpfstoffe während einer Biologika-Therapie nicht verabreicht werden dürfen. Ferner ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes und der Leber- und Nierenfunktionswerte notwendig.

Die insgesamt 5 in der PsO- und/oder PsA Therapie verwendeten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab Pegol und Golimumab) weisen ein vielfältiges Nebenwirkungsprofil auf. Häufig werden seitens Patienten erhöhte Infektionsraten angegeben, z.B. der oberen Atemwege, Weichteil- und Hautinfektionen. An Hautreaktionen werden Infusionsreaktionen (Infliximab) und Beschwerden an der Einstichstelle genannt. Auch Lupus-erythematodes-ähnliche Erscheinungen sowie nicht-melanotische Hauttumoren treten zumindest selten auf. Zudem sind demyelinisierende Erkrankungen, die Verschlechterung bestehender Herzinsuffizienzen und Blutbildveränderungen möglich. Hier ist die Neutropenie zu nennen. Hepatotoxische Nebenwirkungen treten hingegen selten auf, da das Risiko hier gering zu sein scheint (90).

#### **2.6.1.2 IL-23- (Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab) und IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab)**

Eine weitere Wirkstoffgruppe zur Behandlung der Plaque-PS in mittelschwerer bis schwerer Erscheinungsform sind die IL-23 und die IL12/23-Inhibitoren. In der klinischen Anwendung befinden sich der IL-23-Blocker Guselkumab (Tremfya®) seit 2017, Tildrakizumab (Ilumetri®) seit 2018 und Risankizumab (Skyrizi®) seit 2019. Guselkumab und Risankizumab sind ebenso bei der PsA zugelassen. Alle 3 Wirkstoffe sind jedoch bei klinisch relevanten Infektionserkrankungen, wie der Tuberkulose, nicht indiziert. Zu ihren unerwünschten Nebenwirkungen gehören sehr häufig Infektionen des oberen Respirationstraktes und häufig Kopfschmerzen. Ebenso treten Gastroenteritis und Diarrhö – außer bei Risankizumab – gehäuft auf. An spezifischen Nebenwirkungen sind für Guselkumab vermehrt Urtikaria, Herpes- oder Tinea-Infektionen sowie Arthralgien zu verzeichnen. Tildrakizumab löst eher Übelkeit und Rückenschmerzen aus, während Risankizumab Fatigue und Pruritus verursachen kann.

Der Wirkstoff Ustekinumab (Stelara®) ist ein IL-12/23-Inhibitor und ist sowohl bei Plaque-PS als auch bei PsA indiziert. Klinische Anwendung findet er seit 2009 und ist auch bei der Behandlung der juvenilen PS zugelassen. Kontraindikationen bestehen ebenso bei einer unbehandelten aktiven Tuberkulose sowie anderen Infektionskrankheiten. Zu seinen unerwünschten Nebenwirkungen zählen u.a. Infektionen des oben Respirationstraktes,

Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. An spezifischen Nebenwirkungen ist die exfoliative Dermatitis zu erwähnen (13, 90).

Einen wesentlichen Ansatzpunkt bei der Pathogenese der PS spielt der Signalweg *Dendritische Zellen* → IL-23 → Th17-Zelle → IL-17. Die Gruppe der Th-17-Zellen wird in pathogene Th17 (abhängig von IL-23, produzieren IL-17 und IL-22) und nicht-pathogene Th17 (nicht abhängig von IL-23, produzieren IL-17 und IL-10) unterteilt. Durch die direkte Inhibition des übergeordneten IL-23 werden die pathogenen Th17-Zellen gehemmt und auf diesem Wege entzündliche Gewebeprozesse verringert (94).

Bei der Auswahl des richtigen Biologikums spricht für die IL-23-Blocker, dass sie bei sehr schweren Formen der PS eine gute Wirksamkeit erzielen. Bei Risankizumab kann nach einem Jahr eine völlige Abheilung der klinischen Symptomatik bei bis zu 56,0% der Patienten erreicht werden. Auch die Wirksamkeit von Guselkumab im Langzeitverlauf (Einnahme länger als 48 Wochen) übertraf die Wirksamkeit des Vergleichsbiologikums Secukinumab (IL-17-Inhibitor) – im Rahmen einer multizentrischen direkten Vergleichsstudie. Demzufolge wird den IL-23-Blockern im Langzeitverlauf bezüglich ihrer Wirksamkeit ein Vorteil zugesprochen (94).

### **2.6.1.3 Interleukin-17-Inhibitoren (Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab, Bimekizumab)**

Auch die IL-17-Inhibitoren finden in der Therapie der mittelschweren bis schweren PS Anwendung. Brodalumab (Kyntheum®) wird seit 2018 zur Behandlung der Plaque-PS genutzt. Ixekizumab (Taltz®, seit 2016) und Secukinumab (Cosentyx®, seit 2015) sind zusätzlich auch bei PsA indiziert (13). Kontraindikationen in ihrer Anwendung bestehen bei vorliegenden, klinisch relevanten Infektionserkrankungen. Generell sollten IL-17-Inhibitoren auch bei aktiven CED wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht genutzt werden. Bei der Behandlung mit IL-17-Blockern fallen mukokutane Pilzinfektionen, die auch den Ösophagus befallen können, auf. Auch Verschlimmerungen einer bestehenden CED sind möglich. Die nicht pathogenen Th17-Zellen, welche IL-17 produzieren und dadurch die Darmbarrierefunktion sicherstellen, spielen hierbei eine essentielle Rolle. Dadurch, dass ihr sezerniertes IL-17 direkt inhibiert wird – und nicht wie bei den IL-23-Blockern das übergeordnete System der pathogenen Th17-Zellen – geht die Kontrolle des bakteriellen Gleichgewichts im Darm verloren, sodass eine Verstärkung der CED-Symptomatik einhergehen kann. Zu den spezifischen unerwünschten Nebenwirkungen gehören bei Ixekizumab oft Tinea- und Herpesinfektionen, allgemeine Infektionen während Secukinumab Lippenherpes und Diarrhö verursacht. Unter dem Wirkstoff Brodalumab können selten Blutbildveränderungen in Form von Neutropenie auftreten (94).

Den IL-17-Inhibitoren ist eine schnelle Wirkung gemein, sodass die Patienten in den ersten 3 Therapiemonaten rasche Besserung erfahren. Unter Secukinumab kann nach einem Jahr eine völlige klinische Abheilung bei 45,9% der Patienten verzeichnet werden. Auch wurde in einer 48 Wochen andauernden multizentrischen Vergleichsstudie herausgefunden, dass IL17-Hemmer in den ersten 3 Monaten schneller und wirksamer waren als der als Vergleichsmedium dienende IL-23-Hemmer. Diese Ergebnisse wurden auf dem virtuellen EADV-Kongress im Vortrag von Prof. Curdin Conrad am 29.10.2020 dargestellt (94).

Bimekizumab (Bimzelx®) ist seit dem 15.09.2021 auf dem deutschen Markt erhältlich und für die Therapie einer mittelschweren bis schweren PS vom Plaque-Typ bei Erwachsenen zugelassen (95). Der monoklonale IgG1-Antikörper ist das erste Therapeutikum mit EU-Zulassung, welches selektiv mit hoher Affinität die Zytokine IL-17A als auch IL-17F inhibiert (96, 97). In den drei die Zulassung stützenden Phase-III-Studien „Be vivid“, „Be ready“ und „Be sure“ wurden sowohl Wirksamkeit als auch die Sicherheit des Präparats überprüft. Hier zeigte sich nach 16 Wochen Therapie eine gute Wirksamkeit. Der Krankheitsverlauf verbesserte sich stärker als unter Placebo oder dem IL-12/IL-23-Antagonist Ustekinumab und dem TNF- $\alpha$ -Blocker Adalimumab (95). Deutlich wurde die Verbesserung durch ein deutliches Absinken des PASI-Scores nach Ablauf der 16 Wochen bei 85,0% - 91,0% der Patienten. Zudem war die Haut bei 84,0% - 93,0% fast erscheinungsfrei (97).

Kontraindikationen sind aktive Tuberkulose sowie eine CED-Erkrankung (z.B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) (96). Häufige Nebenwirkungen waren orale Candidosen und Infektionen der oberen Atemwege. Besonders die orale Candidose wurde deutlich häufiger als bei Adalimumab und Ustekinumab beobachtet (10,7% zu 0% und 9,0% zu 0%). Ferner wurden CED, Kopfschmerzen, Dermatitis, Fatigue, Reaktionen am Injektionsort (95).

2022 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mittels 2 Studien untersucht, ob Bimekizumab als systemische Ersttherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer PS vom Plaque-Typ geeignet ist. Als Vergleichspräparate wurden Adalimumab und Secukinumab gewählt. Hierbei zeigte sich, dass 58,0% der mit Bimekizumab behandelten Personen einen vollständigen Rückgang der Hautveränderungen erfuhren. Unter Adalimumab lag der Prozentsatz bei 14,0%. Beim Vergleich der Nebenwirkungen unter Bimekizumab fiel jedoch auf, dass 7,0% der Patienten schwere Nebenwirkungen hatten, während bei der Gabe von Secukinumab 0% der Personen über schwere Nebenwirkungen klagten (98).

Auch in der HS-Therapie kommen IL-17-Inhibitoren in Betracht. Aktuell werden hierzu Phase-III-Studien mit den Wirkstoffen Secukinumab und Bimekizumab umgesetzt. Die Publikation der Ergebnisse steht jedoch noch aus (Stand November 2022) (91).

#### **2.6.1.4 Small molecule: Apremilast (Otezla®)**

Apremilast ist ein weiterer Wirkstoff in der Basisbehandlung der mittelschweren bis schweren PsA (99). Er gehört zu der Gruppe der

*„zielgerichteten, synthetischen Basismedikamente, die im klinischen Sprachgebrauch auch mit dem englischen Wort tsDMARDs (targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) abgekürzt werden [...] Medikamente aus dieser Gruppe sind erst seit 2015 (Apremilast), 2017 (Tofacitinib und Baricitinib) und 2020 (Upadacitinib) auf dem deutschen Markt erhältlich. Es handelt sich um chemisch hergestellte Wirkstoffe.“ (100).*

Im Gegensatz zu den Biologika wirken sie im Zellinnern und unterbrechen den entzündungsfördernden Signalweg (100).

Apremilast ist allein oder in Kombination mit anderen DMARDs indiziert, besonders wenn eine vorherige Behandlung mit DMARDs nicht ausreichend wirkte oder nicht vertragen wurde. Auch bei der Therapie der mittelschweren bis schweren PsO findet der Wirkstoff Anwendung bei Patienten, die andere systemische Therapieformen wie CsA, MTX oder LT nicht vertragen haben oder bei denen diese kontraindiziert sind (101).

Es handelt sich hierbei um einen oral einzunehmenden PDE4-Inhibitor, welcher die Krankheitsmanifestation oftmals positiv beeinflusst. *„Im „Disease Activity Score“ (DAS) war in einer der Studien nach vierjähriger Therapie mit Apremilast 30 mg b.i.d. jeder zweite Patient in Remission.“ (102).*

*„In klinischen Studien an Patienten mit Psoriasis-Arthritis bewirkte Apremilast eine signifikante Modulation, jedoch keine vollständige Hemmung der Plasmaproteinspiegel von IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 und TNF- $\alpha$ . Nach 40-wöchiger Behandlung mit Apremilast kam es zu einer Abnahme der Plasmaproteinspiegel von IL-17 und IL-23 und einem Anstieg von IL-10. In klinischen Studien an Psoriasis-Patienten verminderte Apremilast die Epidermisdicke der von Läsionen befallenen Haut, die Infiltration durch Entzündungszellen und die Expression proinflammatorischer Gene.“ (S.9) (101).*

#### **2.6.2 Biosimilars bei PS und HS**

Biologika haben in der Vergangenheit das Behandlungsspektrum vieler Erkrankungen deutlich erweitert. Auch in der Dermatologie hat ihre Einführung die Behandlung der PS sowie der HS revolutioniert (1, 85). Demnach sind die Ausgaben und Kosten für Biologikatherapien in den letzten Jahren bemerkenswert angestiegen (1). Mit der Entwicklung der Biosimilars, die nach Auslaufen des Patentschutzes von Biologika als Nachahmpräparate mit biologischer Vergleichbarkeit in Qualität und Wirkungen produziert

werden (4), bietet sich allerdings eine Möglichkeit, Einsparungen zu generieren und dadurch einer größeren Patientenzahl Zugang zur medikamentösen Therapie mit Biologika bzw. Biosimilars zu gewähren (85):

*„Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffs eines im europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittel, Originator) enthält. Die ausreichende Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit muss basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich [...] etabliert worden sein.“* (S.16) (85).

*„Ähnlich“ bezeichnet hier den gleichen Korridor für die Mikroheterogenität, wie er für das Referenzarzneimittel bei jeweils neuer Charge oder Änderung im Herstellungsprozess gilt.“* (S.7) (85).

Aufgrund ihrer Biosimilarität sind für diese Präparate alle wesentlichen Merkmale gültig, die für Biologika kennzeichnend sind. Zu den spezifischen Eigenschaften von Biosimilar-Medikamenten gehören ihre hohe Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel (physikalische, chemische und biologische Eigenschaften). Außerdem muss belegt sein, dass keine klinisch bedeutsamen Abweichungen im Vergleich zum Originator bestehen (Wirksamkeit und Sicherheit sind durch kleinere Abweichungen nicht beeinträchtigt). Auch die Variabilität der Biosimilars wird innerhalb strenger Korridore gehalten. Dies bedeutet, dass die minimale Variabilität des Biosimilars zu seinem Biologikum nur so lange erlaubt ist, wie wissenschaftlich belegt werden kann, dass diese feinen Unterschiede klinisch weder Sicherheit noch Wirksamkeit der Therapie bedeutsam beeinflussen (6). Beim fertigen Wirkstoff müssen sowohl das Biologikum als auch sein Biosimilar die gleiche Dosierung und Applikationsform aufweisen (86). Jedoch können die Nachahmpräparate Hilfsstoffe enthalten, die sich vom Originator unterscheiden (86). Ein Biosimilar wird also nicht als ein Generikum eines Biologikums angesehen. Aufgrund der Mikroheterogenität ist eine exakte Nachbildung möglich (6). Typisch für Biosimilars ist außerdem, dass sie *„im Vergleich zum Referenzarzneimittel oder auch im Vergleich zu anderen Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel in unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen sein“* (S.17) (85) können.

Biosimilars werden von anderen Unternehmen hergestellt als ihre Biologika-Analoga und sind dadurch preiswerter als das Original (86). Sobald also besagter Patentschutz des Originators abgelaufen ist, können Unternehmen zugelassene Biosimilars auf den Markt geben (6). Sie müssen jedoch nachweisen, dass ihr Produkt nicht stärker vom Originator abweicht *„als jede neue Charge des Originators selbst“* und sie müssen die Wirksamkeit in mindestens einer Indikation nachweisen. (86).

Die Zulassung aller Medikamente - so auch der Biosimilars - wird in Europa von der EMA geregelt und überwacht, sodass Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit sowie die Eigenschaften der biosimilaren Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Mikroheterogenität streng überprüft werden und eine ausreichende Ähnlichkeit mit dem Originator bewiesen werden kann. Gegenwärtig decken 15 Leitlinien die Biosimilarentwicklung ab (85, 86). Die Austauschbarkeit der Biologika durch die Biosimilars generell wird jedoch im Zulassungsverfahren durch die EMA nicht bewertet (103). Auch Aussagen über die Auswechselbarkeit oder Substitution eines Biologikum gegen das Biosimilar wird nicht bewertet (6). Sie werden jedoch nach den gleichen Standards für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zugelassen, wie alle anderen biologischen Medikamente auch und sobald die Biosimilarität bestätigt ist, muss dementsprechend die Wirksamkeit des biosimilaren Wirkstoffs nicht neu belegt werden (85). Dies wurde ja bereits durch eine Fülle an zulassungsrelevanten klinischen Studien für das Referenzmedikament durchgeführt (6, 85). Die Zulassung stützt sich somit auf vorhandenes wissenschaftliches Wissen, folglich wird die unnötige Wiederholung von Studien vermieden (6) und in der Konsequenz die Summe der Entwicklungskosten gesenkt (86).

Laut der Position des Paul-Ehrlich-Instituts

*„können Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originatorprodukte auch. Dies beinhaltet implizit daher sowohl Patienten, die vorher noch keine Therapie mit Biologika hatten, als auch solche Patienten, die vorher das Originatormolekül bekommen haben.“* (103).

Dies liegt daran, dass durch den Biosimilaritätsnachweis, sich das Biosimilar größtenteils auf die Erfahrungen mit dem Referenzprodukt stützen kann. Außerdem hat das Kontrollsystem der EU in den letzten 10 Jahren keinerlei *„relevante Abweichungen in Bezug auf Art, Schwere oder Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen Biosimilars und ihren Referenzarzneimitteln festgestellt.“* (S.4) (6). Der ständige Wechsel von einem Biosimilar auf ein Anderes innerhalb einer Therapie muss jedoch abgelehnt werden. Grund hierfür ist die diesbezüglich aktuell mangelnde Studien- und Datenlage.

Seit der Zulassung des ersten Biosimilars in der EU 2006 (85) hat diese auch bei der Regulierung und Kontrolle der Biosimilars eine Vorreiterrolle eingenommen. Bis 01.12.2020 waren sogar 71 Biosimilarzulassungen in der EU ausgesprochen, neun wurden allerdings auf Wunsch der zulassungsinnehabenden Firma zurückgenommen, sodass 62 Biosimilars über eine EU-Zulassung verfügen (85). In Deutschland sind derzeit 52 Biosimilars eingeführt (85).

Für die Anwendung in der Behandlung entzündlicher Dermatosen wie die PS und HS sind zurzeit insgesamt 15 Zulassungen vorhanden (Stand 01.11.2022, Quelle EMA). Für den Wirkstoff Adalimumab (Referenzarzneimittel: Humira®) finden die Präparate Amgevita®,

Amsparity®, Idacio®, Imraldi®, Halimatoz®, Hefiya®, Hulio®, Hyrimoz® Anwendung. Für den Wirkstoff Etanercept (Referenzbiologikum: Enbrel®) stehen die Biosimilars Benepali®, Erelzi®, Nepexto® zur Verfügung. Außerdem bietet der deutsche Markt die Biosimilars Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly® als Alternative zum Wirkstoff Infliximab (Referenzbiologikum: Remicade®) (85).

Es gilt nun abzuwarten, ob diese nicht als erheblich kostengünstigere Alternative zu Biologika in der PS- und HS-Therapie dauerhaft breite Anwendung finden werden, ohne dabei die Wirkung und Verlässlichkeit der Behandlung für die Patienten negativ zu verändern.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Auswahl der Patienten**

Mittels Recherche im Patientenarchiv wurde eine Übersichtsliste aller Patienten erstellt, die in der Sprechstunde für entzündliche Dermatosen der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz in den Jahren 2019 bis Ende Juni 2021 ambulant behandelt wurden und im SAP (Systemanalyse Programmentwicklung) als PS- oder HS-Patienten nach dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) 10 codiert waren und mit Biologikum zunächst behandelt und dann umgestellt wurden auf Biosimilar mit gleichem Wirkstoff (Adalimumab, Etanercept) (Code L40.0 – L40.5, L40.7 – L40.9 sowie Code L73.2).

In Form von Aktenstudium wurden anschließend insgesamt 2310 Patientenakten der Sprechstunde für entzündliche Dermatosen durchgesehen. Da in diesem Patientenkollektiv auch Patienten darunter waren, welche nicht mit den oben genannten ICD-Codes diagnostiziert wurden, fielen diese dementsprechend nicht in unser gewünschtes Kollektiv hinein. Ferner wurden die Patienten ausgeschlossen, die keinen Medikamentenwechsel von Biologikum auf Biosimilar im gewünschten Zeitraum erfuhren. Bei bestätigter Diagnose nach oben genannten Codes und Dokumentation, dass die Patienten im Betrachtungszeitraum eine vergangene oder aktuelle Biologikatherapie und einen Wechsel zu Biosimilars erhalten haben bzw. geplant war, wurden sie in das zu untersuchende Kollektiv eingeschlossen. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 53 Patienten, die im Zeitraum zwar mit den Biologika, die Biosimilar ausweisen, behandelt wurden, jedoch aus individuellen Gründen nicht auf die Biosimilar-Therapie umgestellt wurden. Ausschlusskriterien waren unklar codierte Diagnosen, unvollständige Daten sowie Patienten mit psoriasiformen Hauterscheinungen unklarer Ätiologie und Patienten ohne Biologikatherapie. Final konnten 259 Patienten in die Auswertung aufgenommen werden (Codes L40.0, L40.3, L40.5, L40.7 - L40.9 und L73.2). 2051 Patienten wurden demzufolge nicht in die Auswertung mit einbezogen, da die Auswahlkriterien nicht auf sie zutrafen.

#### **3.2 Datenerfassung**

Die Daten wurden aus dem Patientenakten-Archiv der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz mittels eines Erhebungsbogens gesammelt (Anhang 1) und tabellarisch in Excel erfasst.

Dabei bestand die Intention, Aufschluss zur Wirkung und Verträglichkeit von Biosimilars nach vorheriger Biologikatherapie (TNF- $\alpha$ -Blocker) in Bezug auf die Behandlung von entzündlichen Dermatosen, wie der PsO, der PsA, der PPP und der HS zu geben.



Zur Datenfilterung wurde ein Erhebungsbogen konzipiert, der neben allgemeinen Informationen (Geschlecht, Alter, dermatologische Diagnose, aktuelle Therapie (TNF- $\alpha$ -Blocker), Therapiedauer inklusive Dosierung, Vortherapien, Komorbiditäten und Komedikation) auch nach dem ursprünglichen Biologikum (Adalimumab oder Etanercept), dem verordneten Biosimilar und dem Therapieansprechen desselbigen im Verlauf der Behandlung (mittels dermatologischer Scores wie PASI, BSA und DLQI) fragt. Ferner wurde nach Beschwerden, Nebenwirkungen, einer eventuellen Rückumstellung der Therapie auf das Originalpräparat oder Therapiewechsel auf eine andere Wirkstoffklasse recherchiert. Da in den Unterlagen die Angaben zu PASI, BSA und DLQI nicht für alle Patienten über den Verlauf der 2,5 Jahre durchgängig vorhanden waren, wurden diese Daten nicht weiter analysiert.

Zuerst wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich seiner Eigenschaften (Alter, Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer, Diagnose, Art und Anzahl der Vortherapien, Komorbiditäten und Komedikation, ursprünglich verordnetes Biologikum sowie Therapiedauer bis zur Umstellung auf ein Biosimilar – jeweils getrennt nach Diagnose und nach Biologikum) charakterisiert.

Weiter wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen soziodemographischen Daten (Alter, Geschlecht), Diagnose (PS, HS) und der Verträglichkeit der Biosimilar-Therapie besteht. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Vortherapien (Lichttherapie (LT), TT sowie ST), Komorbiditäten (Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hepatosteatois, Depressionen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und sonstige Erkrankungen), Komedikation (Antihypertensiva, Lipidsenker, Antidiabetika, CED-Therapie und sonstige Medikamente) und die dermatologische Komedikation (LT, TT und ST) gelegt. Letztere wurde jeweils vor der Umstellung, am Umstellungstag und bei eventueller Rückumstellung erfasst.

Danach wurde analysiert wie viele Patienten tatsächlich auf ein Biosimilar umgestellt wurden (je getrennt nach Diagnose sowie ursprünglichem Biologikum). Untersucht wurden das Therapieansprechen der Patienten auf das Biosimilar, ob ein Zusammenhang zwischen der Diagnose und dem Ansprechen auf das Biosimilar existiert. Hierzu wurde die Besserung des Gesamtbefindens der Patienten am ersten Kontrolltermin nach erfolgter Umstellung dargestellt, mit besonderem Augenmerk auf die Wirkung auf Haut und Gelenke. Zur Beurteilung der Verträglichkeit des Biosimilars wurde die Patientenzahl mit Nebenwirkungen (am ersten Kontrolltermin), die Anzahl der Nebenwirkungen pro Patient sowie die Zahl der Rückumstellungen aufgrund von Nebenwirkungen (bis zum Ende des Erhebungszeitraumes insgesamt sowie anteilig am ersten Kontrolltermin nach erfolgter Umstellung) abgebildet. Zudem wurde analysiert, welche Beschwerden und Nebenwirkungen Anlass zur Rückumstellung auf das Originalpräparat bzw. das Ausweichen auf eine andere

Wirkstoffklasse geben. Darüber hinaus wurde aufgezeigt innerhalb welches Zeitraumes nach Medikamentenumstellung (Biologikum auf Biosimilar) es zum Therapiewechsel (Rückumstellung auf das Originalpräparat oder auf eine andere Wirkstoffklasse) aufgrund von Therapieverschlechterung oder Beschwerden bzw. Nebenwirkungen oder anderen Gründen kam. Letzter Fokus war das Rückumstellungsprofil. Dazu wurde die Anzahl der Rückumstellungen ermittelt sowie insbesondere konkretisiert, von welchem Biosimilar auf welches Originalpräparat rückgewechselt wurde (mit oder ohne dermatologischer Komedikation). Außerdem wurde die Art der Rückumstellungsgründe und die Anzahl selbiger pro Patient – jeweils getrennt nach Diagnose – akzentuiert. Die Daten wurden mit Excel unter Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) ausgewertet.

## 4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Analyse der Patientendaten vorgestellt.

### 4.1 Patientenkollektiv

Die analysierten Patientendaten setzten sich aus 259 Patienten zusammen, die mit der Diagnose PS oder HS in der Sprechstunde für entzündliche Dermatosen der Hautklinik der Unimedizin Mainz in den Jahren 2019 bis Ende Juni 2021 ambulant mit Adalimumab oder Etanercept behandelt wurden. 94,0% (243/259) des Kollektivs hatten eine Diagnose der PS, 6,0% (16/259) der Patienten HS. Unter den Psoriatikern waren 72,0% Männer (175/243) und 28,0% Frauen (68/243). Das Alter dieser Gruppe reichte von 12 bis 88 Jahre, bei einem arithmetischen Mittel von 54 Jahren und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer seit Erstdiagnose von 24 Jahren (Spanne: 1 bis 55 Jahre). Die Geschlechterverteilung der HS-Patienten lag bei 69,0% Frauen (11/16) zu 31,0% Männern (5/16). Das Alter erstreckte sich von 25 bis 55 Jahre, bei einem arithmetischen Mittel von 40 Jahren. Die Krankheitsdauer betrug im arithmetischen Mittel 11 Jahre, bei einer Spanne von 4 bis 22 Jahre. Die Krankheitsdauer wurde von niedrigeren n-Werten ermittelt (PS n=162, HS n=10), da nicht bei allen Patienten das Jahr der Erstdiagnose ermittelt werden konnte (Tabelle 1 (Tab. 1)).

	Psoriasis	Hidradenitis suppurativa
n (%) [ $\Sigma=259$ ]	243 (94)	16 (6)
Alter, Mittelwert (Jahre)	12 - 88, MW 54	25 - 55, MW 40
Männer / Frauen (%)	175 (72) / 68 (28)	5 (31) / 11 (69)
Krankheitsdauer (Jahre), Mittelwert (Jahre)	1 - 55, MW 24, n = 162	4 - 22, MW 11, n = 10

Tabelle 1: Patientencharakteristika; n = 259

## 4.2 Verteilung der verschiedenen Diagnosen im analysierten Patientenkollektiv

39,8% (103/259) der Patienten hatte eine PsO, je 0,4% (1/259) hatten PsA oder PPP. 46,3% (120/259) litten an PsO und PsA gleichzeitig. Nur 2,3% (6/259) hatten PsO mit PPP und 1,2% (3/259) PsO, PsA gemeinsam mit PPP. 1,9% (5/259) des Kollektivs waren an Psoriasis inversa (PI) gepaart mit PsO erkrankt. Bei 1,5% (4/259) der Patienten lautete die Diagnose PI in Kombination mit PsO und PsA. 5,4% (14/259) der Patienten waren an HS erkrankt, je 0,4% (1/259) hatten zusätzlich PsA oder PPP (Abbildung 1 (Abb. 1)).

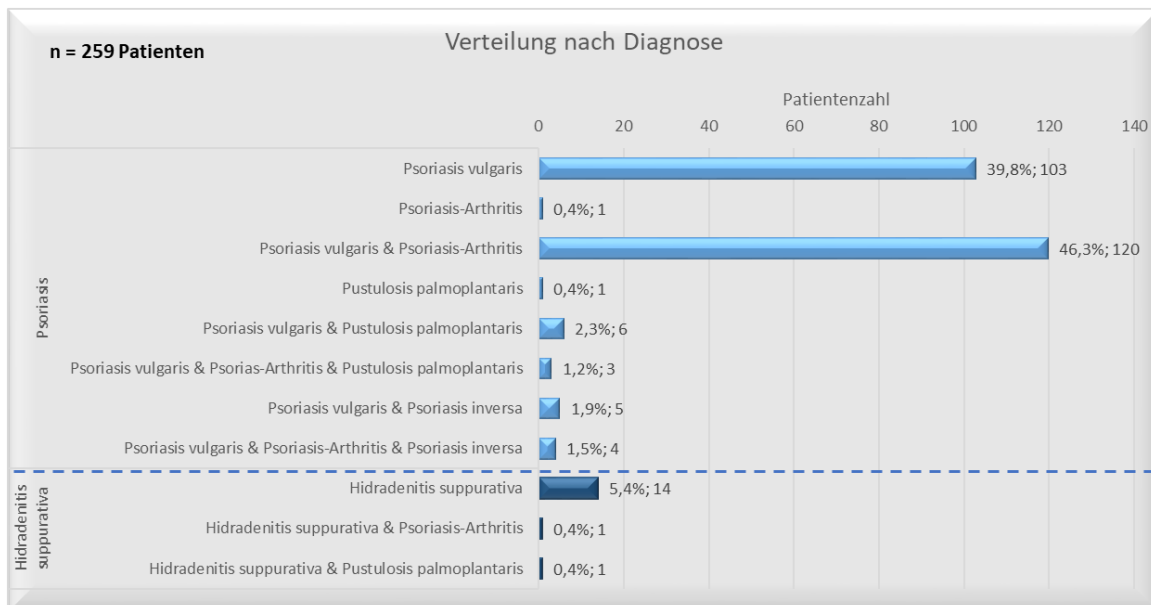


Abbildung 1: Absolute Zahlen und prozentuale Verteilung nach Diagnose; n = 259

## 4.3 Vortherapien: Arten und Anzahl

242 der 259 Patienten (93,4%) erhielten vor der Behandlung mit Biologika und einem eventuellen Wechsel auf Biosimilars eine Vortherapie. Nur 6 Patienten (2,3%) wurden nicht vorbehandelt. Bei 11 Patienten (4,3%) wurden keine Angaben (k. A.) gemacht (Abb. 2).

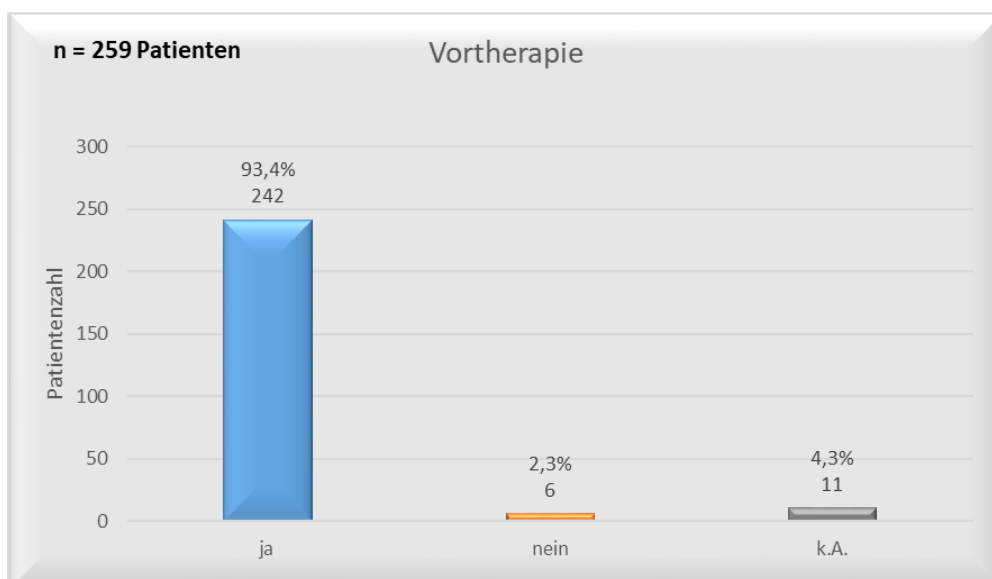


Abbildung 2: Vortherapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259

Die verschiedenen Arten der Vortherapien wurden in Lichttherapie LT (Behandlung in Form von Phototherapie mit PUV (Psoralen mit ultravioletten Strahlen)-A und UV-B), topische Therapie TT (lokale Applikation von Cremes, Salben, Gels, Schaum und (Wasch-)Lotionen) sowie Systemtherapie ST (Gabe von Medikamenten in Form von Injektionen oder Tabletten) gruppiert. Von den 242 Patienten mit Vortherapie bekamen 38,0% (92/242) LT, 62,0% (150/242) keine. Außerdem erhielten 83,9% (203/242) des Kollektivs TT in Form von z. B. Schaum, Salben, Cremes, (Wasch-)Lotionen und Gels. 16,1% (39/242) wurden damit nicht behandelt. Ein hoher Prozentsatz von 85,1% (206/242) wurde systemisch vortherapiert, während bei nur 14,9% (36/242) der Gruppe dies nicht angewandt wurde (Abb. 3).

Dieser Graph erfasst nur, ob eine jeweilige Therapieform Anwendung fand oder nicht. Die Patienten, die keine LT, keine TT oder keine ST als Vortherapie erhielten, hatten dafür je eine Vortherapie aus einer der jeweils anderen Gruppen. Patienten, die keine der 3 Vortherapien erhielten gab es nicht.

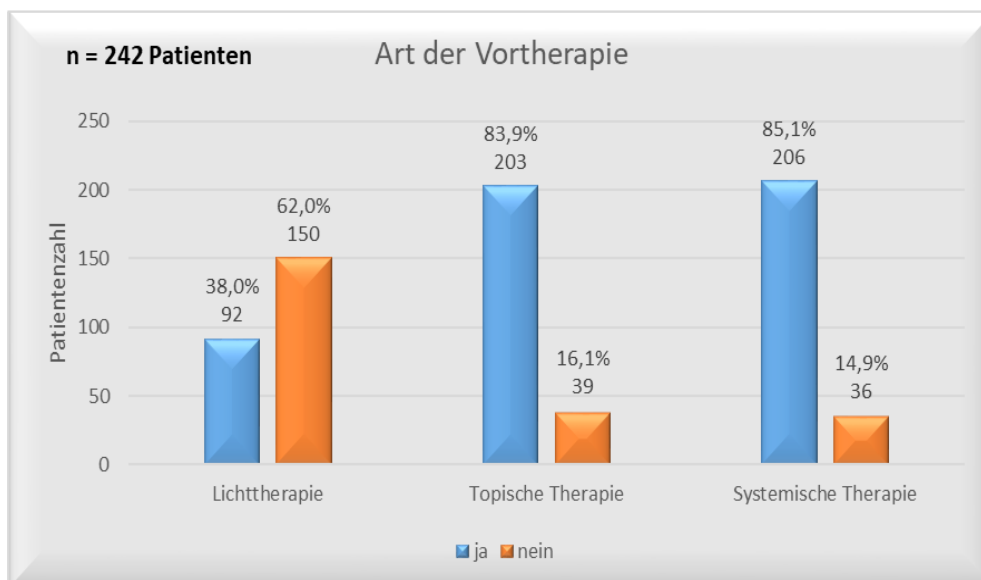


Abbildung 3: Art der Vortherapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 242

Da die aufgeführte systemische Vortherapie einen großen Teil des Patientenkollektivs betraf und hierbei eine hohe Bandbreite verschiedener Therapeutika und Wirkstoffe zum Einsatz kam, wurden diese in vier Wirkstoffgruppen untergliedert und graphisch dargestellt. 29,6% (61/206) der Patienten wurde mit bDMARDs vorbehandelt. Nur 2,9% (6/206) erhielten targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs). Ganzen 83,0% (171/206) des Kollektivs wurden conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) verordnet und 57,8% erfuhren eine frühere ST mit anderen Präparaten, wie z.B. Analgetika, Antibiose, Azulfidine, Glukokortikoiden etc., aber auch weitere Therapieformen wie Exzisionen oder Inzisionen bei HS (Abb. 4).

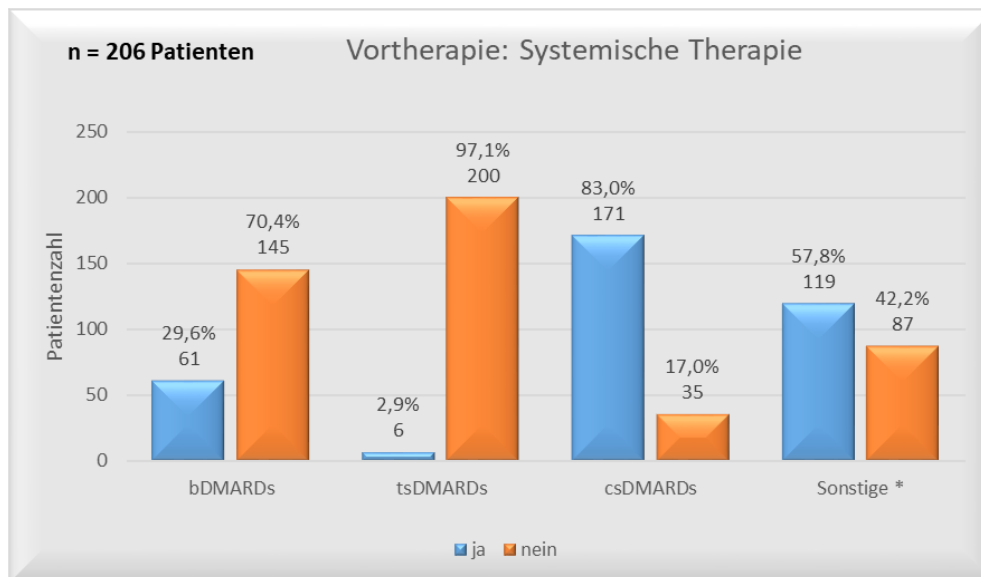


Abbildung 4: Vortherapie: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206

bDMARDs = Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

tsDMARDs = Apremilast

csDMARDs = Acitretin, Ciclosporin, Leflunomid, Methotrexat

Sonstige \* = Analgetika, Antibiose: Augmentan, Clindamycin, Doxycyclin, Minocyclin, Rifampicin, Tetracyclin; Azulfidine, Dimethylfumarat, Exzision, Fumarsäureester, Glukokortikoide, Inzision, Hydroxychloroquin, stationäre Aufenthalte, Studie

Es zeigte sich außerdem, dass die Patienten oft mehr als ein Präparat einer Wirkstoffklasse ausprobierten, bevor sie später ein Biosimilar verordnet bekamen. So nahmen von den 61 Patienten mit bDMARDs-Vorbehandlung 37,7% (23/61) mindestens zwei oder mehr Präparate dieser Wirkstoffklasse ein. 62,3% (38/61) erhielten nur ein Medikament. Unter den Vorbehandlungen mit tsDMARDs waren keine Patienten, die mit zwei oder mehr Präparaten dieser Gruppe therapiert wurden. Alle 6 Patienten (100,0%) nahmen genau ein tsDMARD. Relativ ausgeglichen ist das Ergebnis bei den csDMARDs. Während 48,0% (82/171) der Patienten zwei oder mehr Medikamente der Wirkstoffklasse verwendeten, bekamen 52,0% (89/171) des Kollektivs nur ein Präparat (Abb. 5)

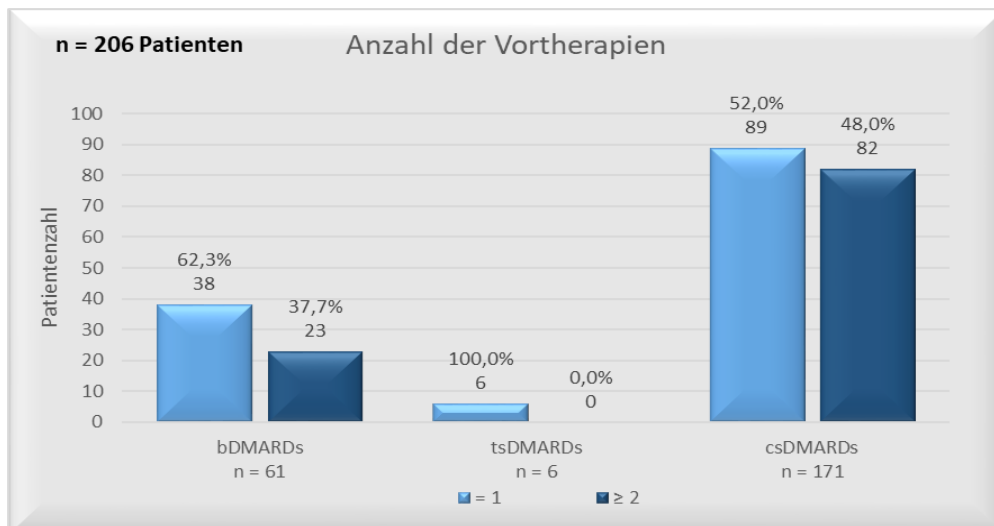


Abbildung 5: Anzahl der Vortherapien in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 (bDMARDs n = 61, tsDMARDs n = 6, csDMARDs n = 171)

bDMARDs = Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

tsDMARDs = Apremilast

csDMARDs = Acitretin, Ciclosporin, Leflunomid, Methotrexat

#### 4.4 Komorbiditäten und Komedikation

Da das Auftreten von Begleiterkrankungen im Rahmen einer Grunderkrankung nicht selten kausal in Zusammenhang mit dieser steht und deren Verlauf und die Therapie maßgeblich beeinflussen kann, wurden sowohl die Komorbiditäten als auch die Komedikation der untersuchten Patienten herausgearbeitet.

Bei mehr als zwei Drittel der Patienten (68,7%, 178/259) waren Komorbiditäten zu verzeichnen, während 20,1% (52/259) des Kollektivs keine aufwiesen und 11,2% (29/259) keine Angaben machten (Abb. 6).

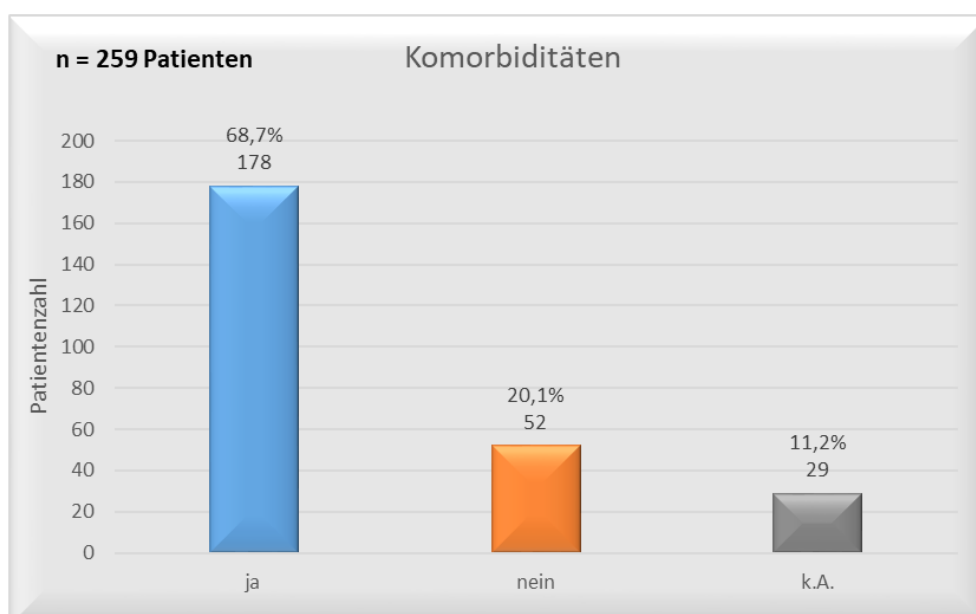


Abbildung 6: Komorbiditäten in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259

Die Abbildung 7 zeigt die Anzahl der Komorbiditäten pro Patient. Von den 178 Patienten mit Komorbiditäten hatten 33,1% (59/178) eine Begleiterkrankung. 18,0% der Patienten (32/178) hatten zwei Komorbiditäten und 48,9% (87/178) verzeichneten mehr als zwei Begleiterkrankungen (Abb.7).

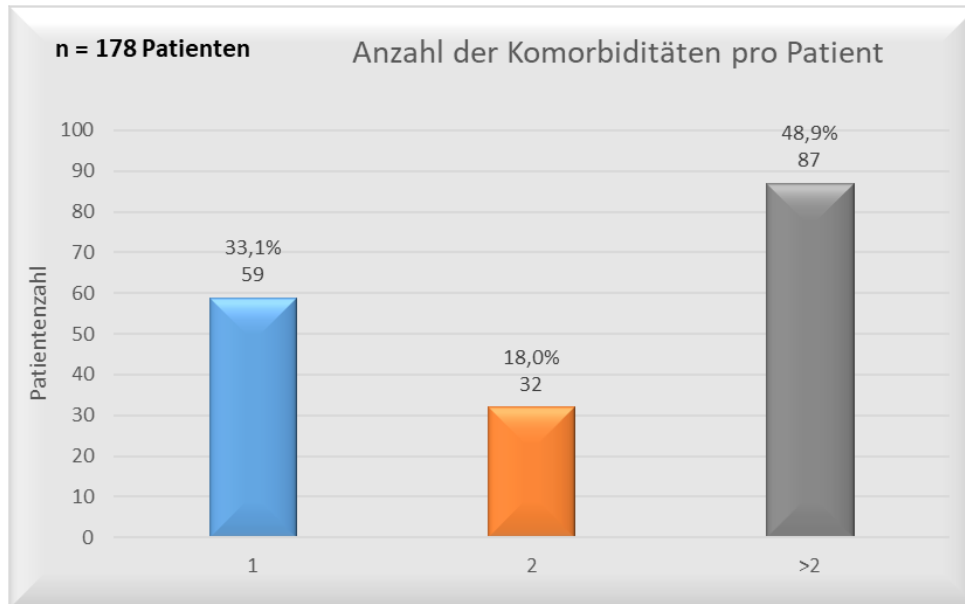


Abbildung 7: Anzahl der Komorbiditäten pro Patient in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 178

Die gleichzeitig vorliegenden weiteren Erkrankungen wurden in Abbildung 8 gruppiert in: Adipositas, Depressionen, Diabetes, Dyslipidämie, Hepatosteatoses, Hypertonie sowie CEDs wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Weitere Begleiterkrankungen wurden unter „sonstige“ zusammengefasst und graphisch dargestellt. 83 der 178 Patienten (46,6%) mit Komorbiditäten litten an einer Hypertonie. 25,3% (45/178) hatten eine Dyslipidämie. Bei 17,4% (31/178) des Kollektivs war ein diagnostizierter Diabetes vorhanden. 14,6% (26/178) der Patienten waren adipös und bei 1,7% (3/178) der untersuchten Gruppe wurde eine Hepatosteatoses beschrieben. Insgesamt 8 Patienten waren mit CEDs erkrankt: 3,9% (7/178) an Morbus Crohn; 0,6% (1/178) an Colitis ulcerosa. Es zeigte sich auch, dass 80,3% (143/178) der Patienten eine sonstige diagnostizierte Begleiterkrankung aufwiesen, unter anderem (u. a.) Gerinnungsstörungen, neurologische Erkrankungen, Schmerzerkrankungen, syndromale Erkrankungen oder Tumorleiden (Abb. 8).



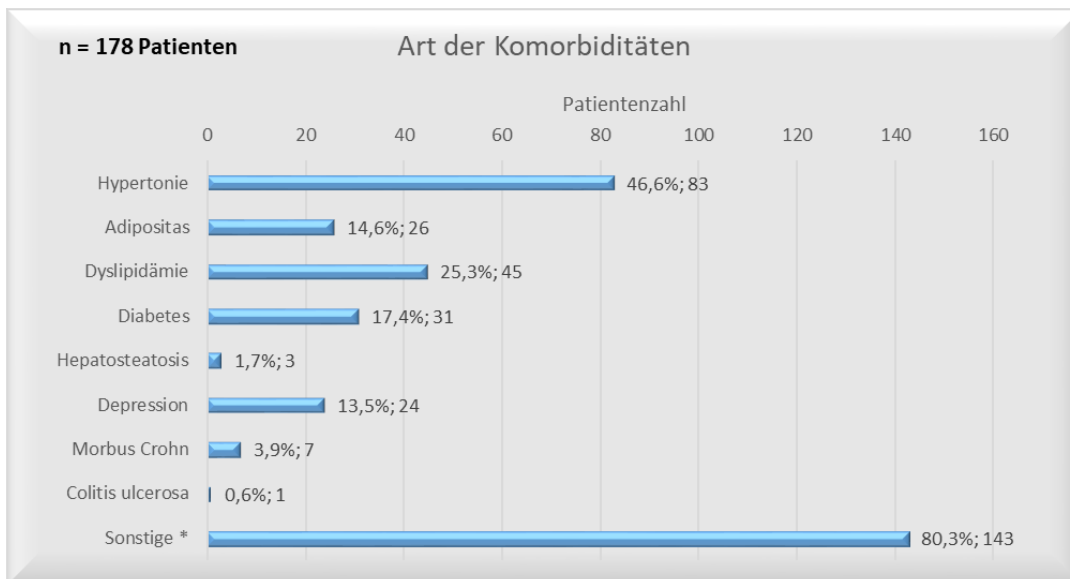


Abbildung 8: Art der Komorbiditäten in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 178

Sonstige \* = Alkoholabusus, Anämie, Angststörungen, Apoplex, Blutgerinnungsstörungen, chronische Schmerzerkrankung, Epilepsie, Fibromyalgie, Gastritis, Hypo-/Hyperthyreose, Katarakt, Kollagenose, Koronare Herzkrankheit, Leberzirrhose, Lupus, Migräne, Morbus Bechterew, Morbus Meulengracht, Myokardinfarkt, Osteoporose, Osteomyelitis, Panikattacken, Pankreatitis, Schizophrenie, Stevens-Johnson-Syndrom, Tinnitus, Zustand nach Thrombosen, latente oder offene Tuberkulose, Tumor oder Zustand nach Tumor, andere gynäkologische, urologische oder nephrologische Erkrankungen

Angaben zur Komedikation lagen nur bei 214 der 259 Patienten vor. 117/259 Patienten (45,1%) erhielten im Erhebungszeitraum eine medikamentöse Therapie. 97/259 Patienten (37,5%) hatten keine Begleitbehandlung. Bei 17,4% (45/259) wurden k. A. gemacht (Abb. 9).

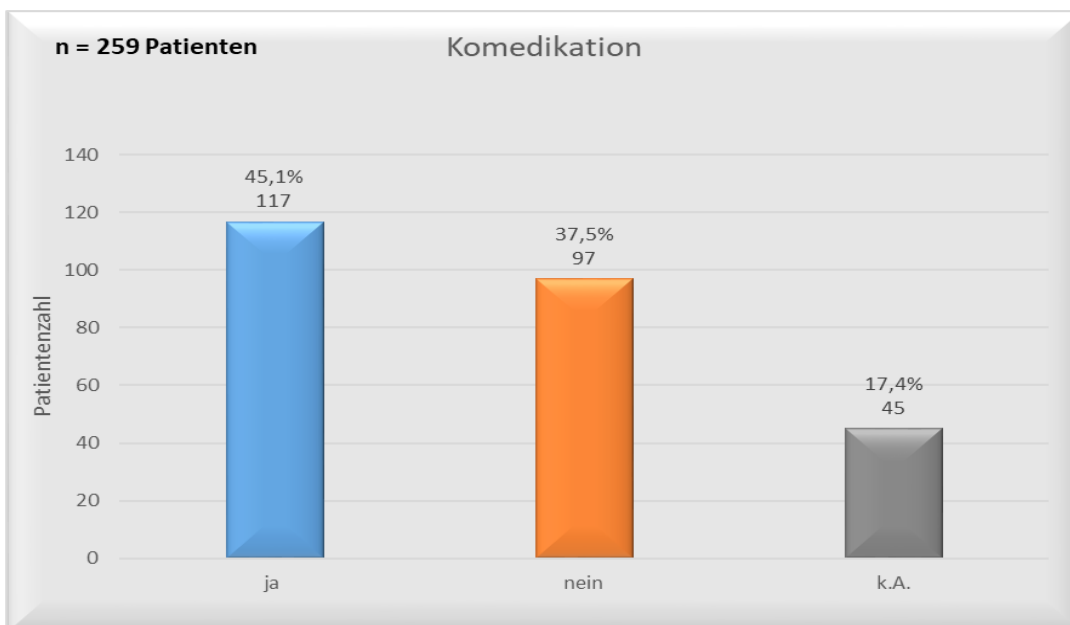


Abbildung 9: Komedikation in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259

Die Abbildung 10 zeigt die Art der erhaltenen Komedikation während des Erhebungszeitraumes. Fast zwei Drittel der Patienten mit Begleittherapie (64,1%, 75/117) nahmen ein Antihypertensivum. 24,8% (29/117) wurden Lipidsenker verordnet. 23,9% (28/117) der Gruppe bekam Antidiabetika. 25/117 Patienten (21,4%) waren mit

Antidepressiva eingestellt. Über zwei Drittel des Kollektivs (67,5%, 79/117) erhielten eine andere „sonstige“ Komedikation, z.B. Analgetika, Antikonvulsiva, Bisphosphonate, Cortison oder onkologische Therapeutika.

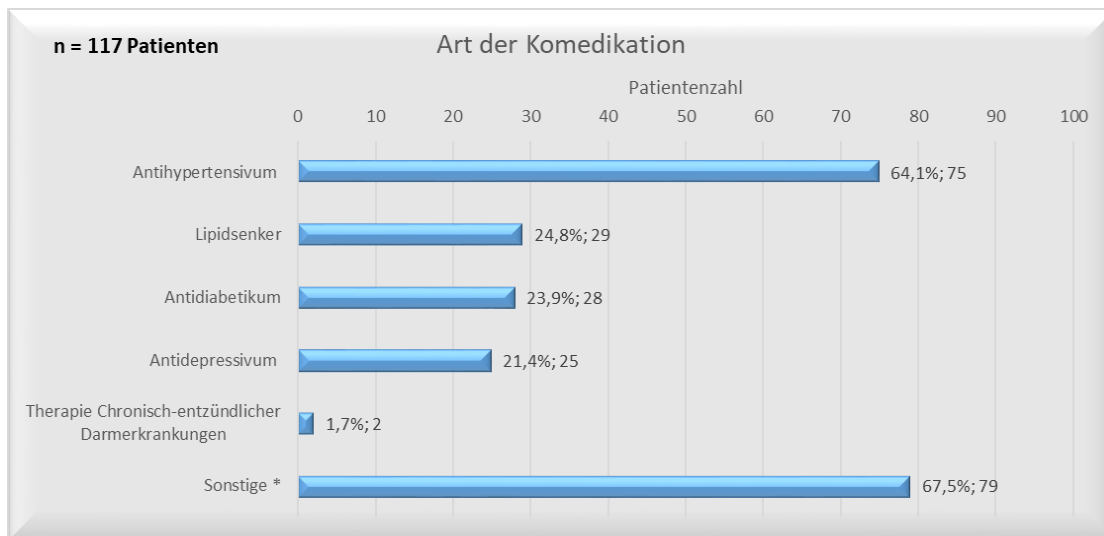


Abbildung 10: Art der Komedikation in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 117

Sonstige \* = Analgetika, Antihistaminikum, Antikoagulantien, Antikonvulsivum, Antipsychotika, beta-Sympathomimetika, Bisphosphonate, Botulinumtoxin, Kontrazeptivum, Cortison, L-Thyroxin, onkologische Therapie, Protonenpumpenhemmer, Thiamazol, urologische Medikamente

#### 4.5 Therapie mit Biologika vor Umstellung auf Biosimilars

Nachfolgend wird die Behandlung des Gesamtkollektivs mit Biologika (Wirkstoffgruppen: Adalimumab und Etanercept) bis zur Therapieumstellung auf ein Biosimilar skizziert. Hierbei finden die verschiedenen Diagnosen (PS und HS) sowie die zur Biologikatherapie zusätzlich erhaltene dermatologische Komedikation Beachtung.

##### 4.5.1 Biologika: Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept

Unter den 259 Patienten des Gesamtkollektivs erhielten 198 (76,4%) das Biologikum Adalimumab, konkret das Präparat Humira®. 61 Patienten (23,6%) bekamen den Wirkstoff Etanercept, konkret das Präparat Enbrel® (Abb. 11).

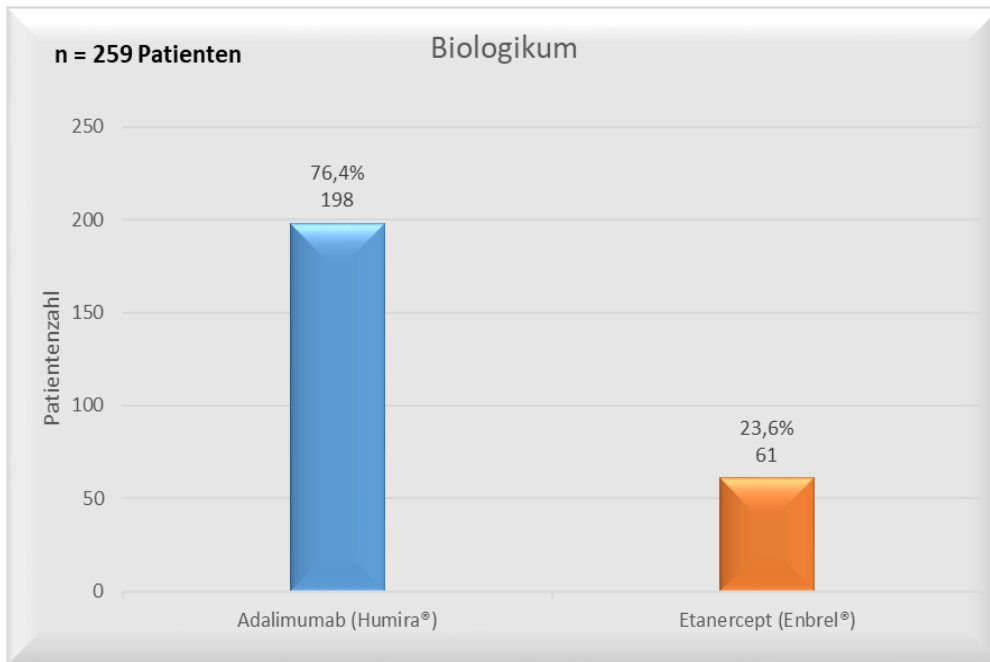


Abbildung 11: Absolute Zahlen und prozentuale Verteilung nach Biologikum; n = 259

Bei der Analyse der Verteilung der Biologikagabe, getrennt nach Diagnose, zeigte sich, dass 100% (16/16) der HS-Patienten mit Adalimumab behandelt wurden. Von den 243 Patienten mit PS bekamen 74,9% (182/243) Adalimumab. 25,1% (61/243) wurden mit Etanercept therapiert (Abb. 12).

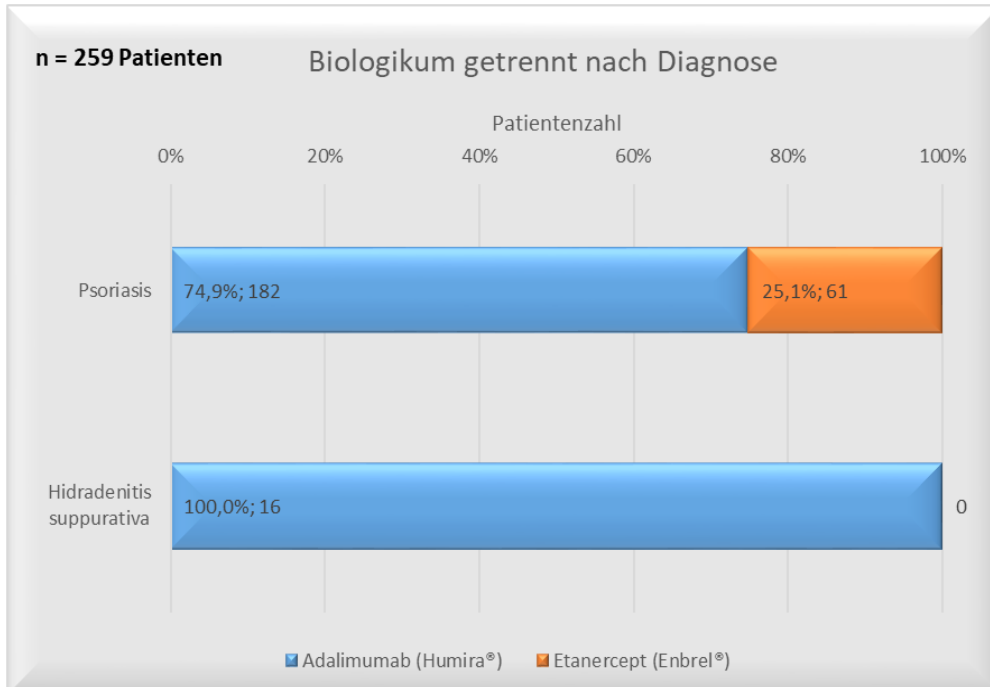


Abbildung 12: Biologikum getrennt nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259

#### 4.5.2 Dermatologische Komedikation

Um die dermatologische Komedikation zur Biologikatherapie vor Umstellung auf ein Biosimilar zu analysieren, wurde diese in die Gruppen LT, TT und ST zum Zeitpunkt der Umstellung aufgeteilt.

Bei einem Patienten des Gesamtkollektivs (0,4%) wurde eine LT als dermatologische Begleittherapie beschrieben. 98,8% (256/259) erhielten keine LT und 0,8% (2/259) machten keine Angaben. Insgesamt 183 der 259 Patienten mit Biologikatherapie (70,7%) wurden zusätzlich topisch therapiert, während bei 74 Patienten (28,5%) keine TT erfolgte. Auch hier lagen bei 0,8% (2/259) keine Angaben vor. Eine systemische dermatologische Komedikation wurde bei 29,0% (75/259) der Patienten gegeben. Die systemische Komedikation war entweder zusätzlich MTX, Analgetika, Cortison oder Leflunomid. 70,2% (182/259) bekamen keine systemische Begleittherapie und 0,8% (2/259) machten keine Angaben (Abb. 13).

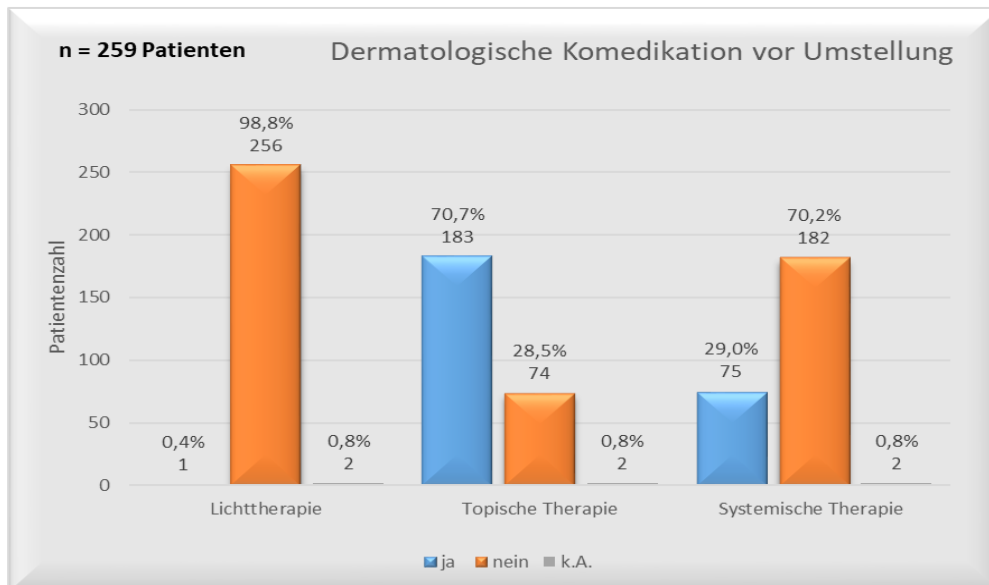


Abbildung 13: Dermatologische Komedikation vor Umstellung in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259

Unter den 75 Patienten mit systemischer Komedikation wurde nochmal wie oben beschrieben zwischen MTX-Gabe und sonstiger Therapie differenziert. 56,0% (42/75) wurden mit MTX therapiert, 44,0% (33/75) der Gruppe bekamen eine sonstige systemische Komedikation in Form von Analgetika, Cortison oder Leflunomid (Abb. 14).

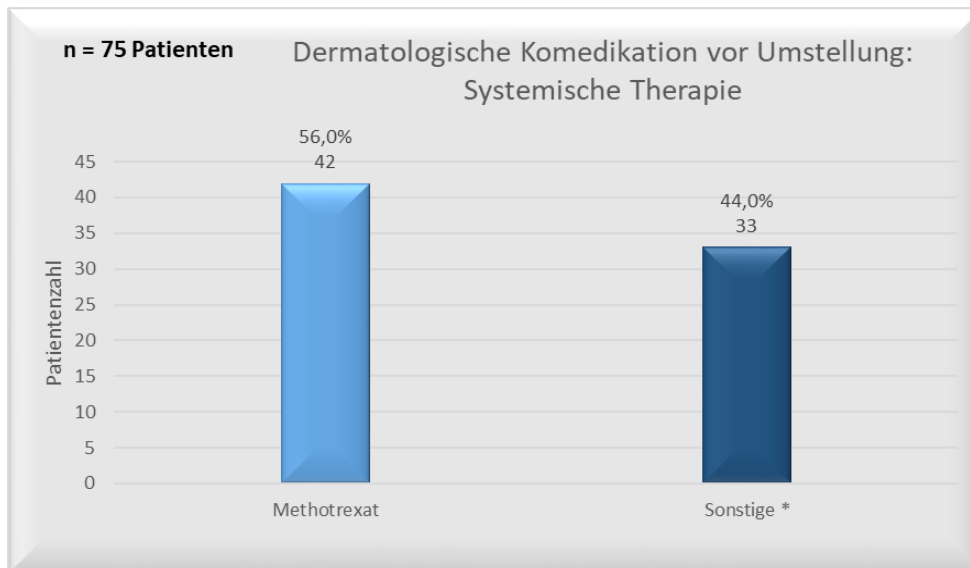


Abbildung 14: Dermatologische Komedikation vor Umstellung: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 75

Sonstige \* = Analgetika, Cortison, Leflunomid

#### 4.6 Therapieumstellung von Biologika auf Biosimilars

Im Folgenden wurde untersucht, wie viele Patienten des Gesamtkollektivs im Erhebungszeitraum von Januar 2019 bis Ende Juni 2021 von Biologika auf eine Biosimilar-Therapie umgestellt wurden.

Der Fokus lag u. a. auf der Fragestellung, von welchem konkreten Biologikum (Adalimumab oder Etanercept) auf welches Biosimilar-Präparat gewechselt wurde. Zudem wurde herausgestellt, welche Biosimilars jeweils bei den verschiedenen Krankheitsbildern (PS und HS) verordnet wurden. Außerdem wurde die Therapiedauer mit Biologika bis zum Umstellungstag, jeweils getrennt nach Diagnose und nach ursprünglich genommenem Biologikum, dargestellt. Letztlich fand auch die dermatologische Komedikation seit dem Umstellungstag Beachtung.

Bei der Analyse des Gesamtkollektivs zeigte sich, dass 206 der 259 Patienten mit Biologikatherapie (79,5%) auf ein Biosimilar umgestellt wurden. 53 Patienten (20,5%) erhielten keine Biosimilars (Abb. 15). Gründe hierfür waren: Verweigerung des Therapiewechsels oder Therapieabbruch seitens des Patienten, Wohnortwechsel, Überweisung in eine stationäre Behandlung z.B. wegen akuter Exazerbation, onkologische Erkrankung oder Überweisung in die Rheumatologie.

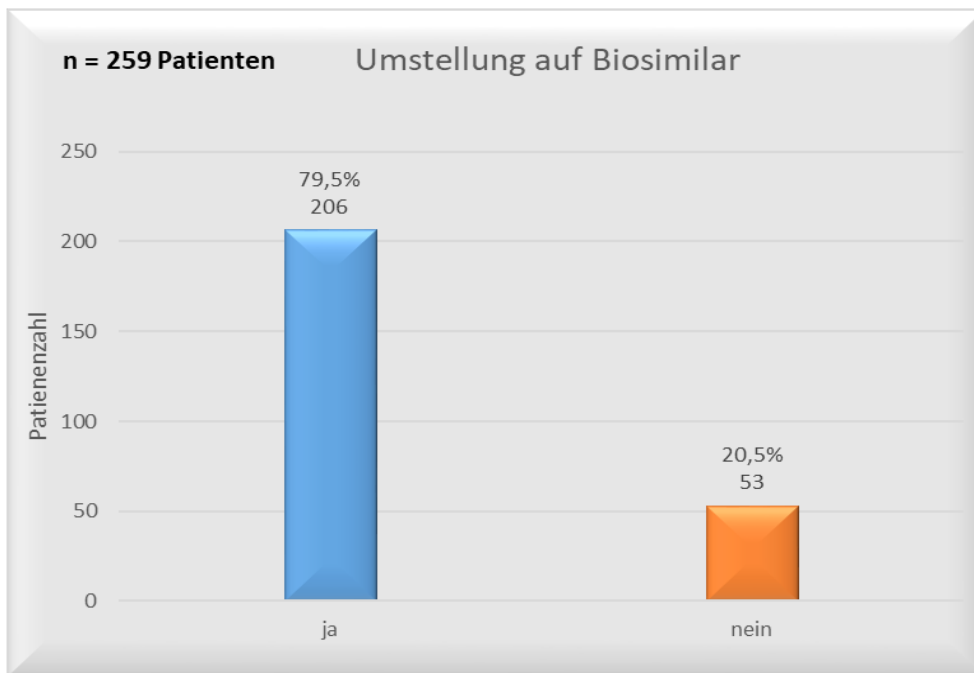


Abbildung 15: Umstellung auf Biosimilar in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 259

Unter den 206 umgestellten Patienten, waren 159 Patienten, die zuvor mit Humira® Adalimumab behandelt wurden. 47 Patienten bekamen ursprünglich Enbrel® Etanercept.

Das Humira® Adalimumab-Kollektiv wurde auf folgende vier Biosimilars umgestellt: 8,2 % (13/159) auf Amgevita®, 58,5% (93/159) auf Hulio®, 0,6% (1/159) auf Hyrimoz® und 32,7% (52/159) auf Imraldi®. Das Enbrel® Etanercept-Kollektiv wurde auf drei Biosimilars umgestellt: 68,0% (32/47) auf Benepali®, 27,7% (13/47) auf Erelzi® und 4,3% (2/47) auf Nepexto® (Abb. 16).

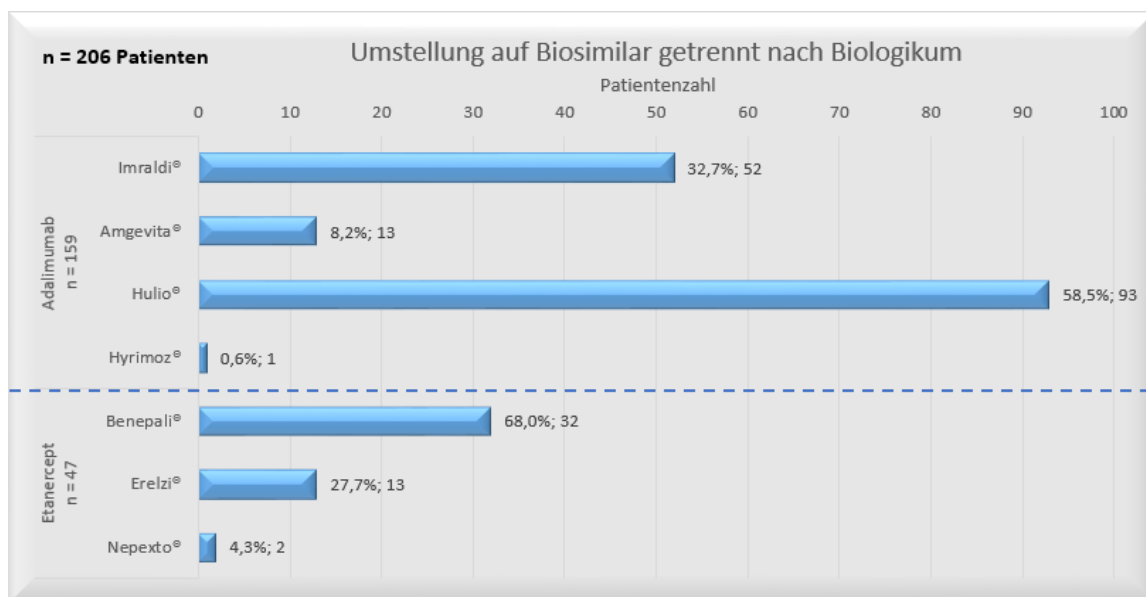


Abbildung 16: Umstellung auf Biosimilar getrennt nach Biologikum in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 (Adalimumab n = 159, Etanercept n = 47)

Die Betrachtung der Umstellung auf ein Biosimilar getrennt nach den Diagnosen PS und HS ergab, dass die Psoriatiker-Gruppe (193/206) auf insgesamt sieben verschiedene Biosimilars umgestellt wurde. 5,2% (10/193) bekamen Amgevita®, 16,6% (32/193) Benepali®, 6,7% (13/193) Erelzi® und 48,2% (93/193) Hulio®. 0,5% (1/193) wurden auf Hyrimoz® umgestellt, 21,8% (42/193) auf Imraldi® und 1,0% (2/193) der Psoriatiker wurde Nepexto® verordnet.

Die HS-Gruppe (13/206) erfuhr einen Wechsel auf zwei verschiedene Präparate. Knapp ein Viertel der Patienten (23,1%, 3/13) erhielten Amgevita®, während mehr als drei Viertel des HS-Kollektivs (76,9%, 10/13) auf Imraldi® umgestellt wurde (Abb. 17).

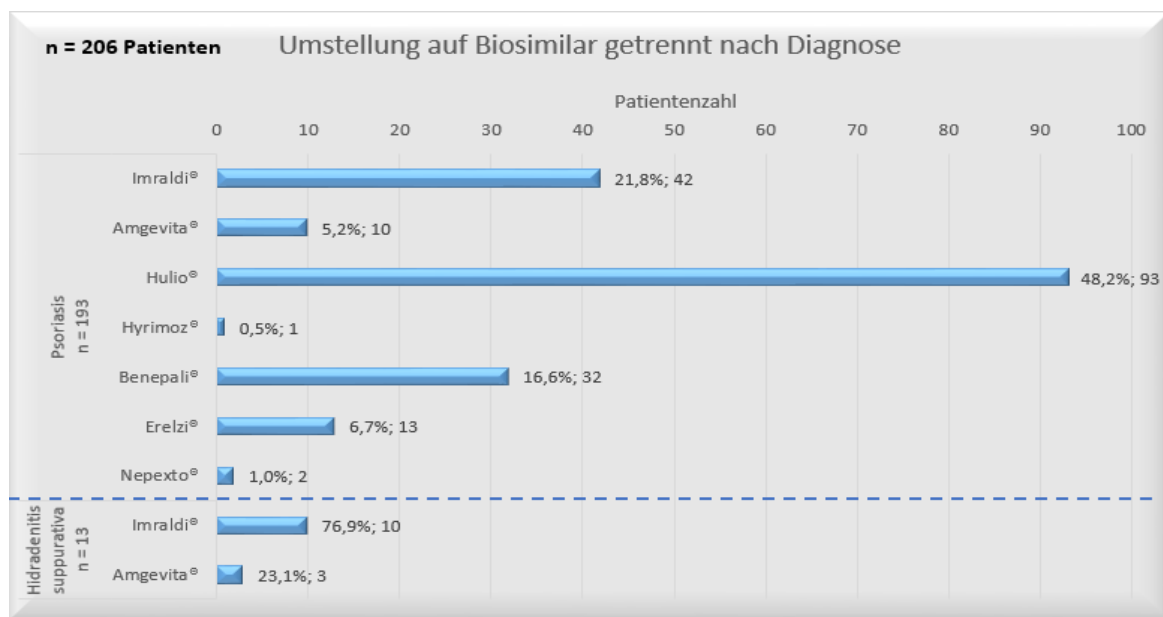


Abbildung 17: Umstellung auf Biosimilar getrennt nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206 (Psoriasis n = 193, Hidradenitis suppurativa n = 13)

#### 4.6.1 Therapiedauer bis Umstellung

Die Dauer der Biologikatherapie bis zur Umstellung auf ein Biosimilar wurde das gesamte Kollektiv betreffend sowie getrennt nach den Wirkstoffen Adalimumab und Etanercept in Form von Boxplots veranschaulicht. Da bei einem Patienten keine Daten bzgl. des Therapiebeginns verfügbar waren, wurden nur 205 der 206 umgestellten Patienten in die Auswertung miteinbezogen.

Die Analyse der Daten des Gesamtkollektivs zeigte, dass bei der Therapiedauer der Medianwert 67,0 Monate betrug. Das heißt, dass 50,0% der Patienten eine Therapiedauer von 1 Monat (Minimum) bis 66,99 Monaten hatten. Bei den anderen 50,0% war eine Therapiedauer von 67,1 Monaten bis 199,0 Monaten (Maximum) zu erkennen. Der Interquartilsabstand (IQA) betrug 67 Monate. (IQA = 3. Quartil (Q3) – 1.Quartil (Q1), d. h. (98,0 Monate (Q3) – 31,0 Monate (Q1) = 67,0 Monate). Das arithmetische Mittel betrug 66,4 Monate.

Bei den 158 umgestellten Humira® Adalimumab-Patienten betrug der Medianwert 59,0 Monate Therapiedauer bis Umstellung. 50,0% dieses Kollektivs hatte somit eine Therapiedauer von 2,0 Monaten (Minimum) bis 58,99 Monaten. Bei den anderen 50,0% wurde eine Therapiedauer von 59,1 Monaten bis 140,0 Monaten herausgestellt. Der IQA betrug 58,7 Monate. (IQA = 86,0 Monate (Q3) – 27,3 Monate (Q1) = 58,7 Monate). Das arithmetische Mittel betrug 61,0 Monate. Die 47 umgestellten Patienten mit Enbrel als Ausgangspräparat zeigten einen Medianwert von 85,0 Monaten. Bei 50,0% der Gruppe wurde somit eine Therapiedauer von 1 Monat (Minimum) bis 84,99 Monaten beschrieben. Die anderen 50,0% hatten eine Therapiedauer von 85,1 Monaten bis 199,0 Monaten (Maximum). Der IQA betrug 51,5 Monate. (IQA = 111,5 Monate (Q3) – 60,0 Monate (Q1) = 51,5 Monate). Das arithmetische Mittel betrug 84,8 Monate (Abb. 18 und Tab. 2).

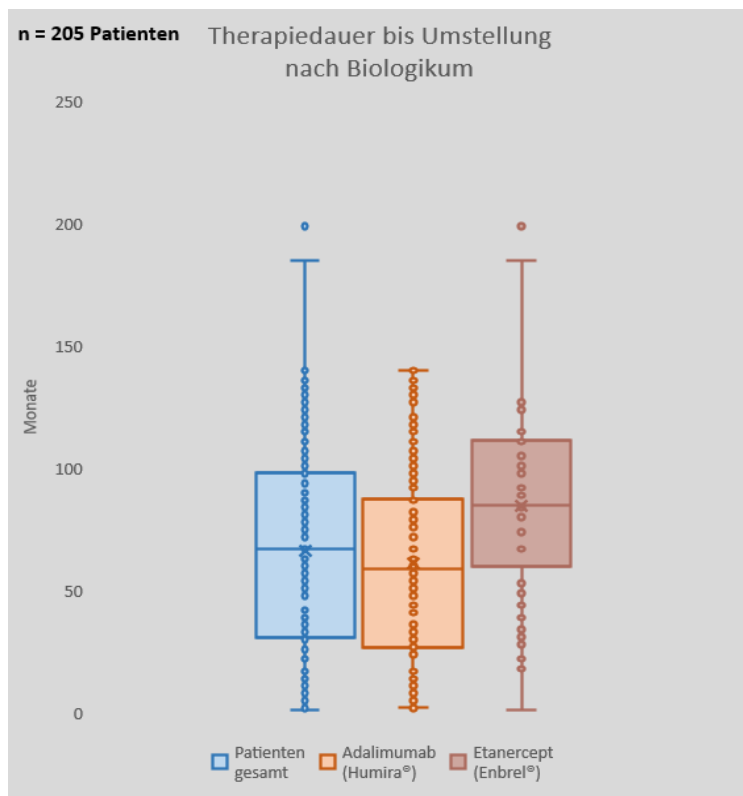


Abbildung 18: Therapiedauer bis Umstellung nach Biologikum in absoluten Zahlen in Monaten; n = 205

	Patienten gesamt	Adalimumab (Humira®)	Etanercept (Enbrel®)
n [Σ=205]	205,0*	158,0	47,0
Minimum	1,0	2,0	1,0
Maximum	199,0	140,0	199,0
Arithmetisches Mittel	66,4	61,0	84,8
1. Quartil	31,0	27,3	60,0
Medianwert	67,0	59,0	85,0
3. Quartil	98,0	86,0	111,5

Tabelle 2: Datentabelle zu Therapiedauer bis Umstellung nach Biologikum in Monaten; n = 205

\* bei einem Patienten waren keine Daten bzgl. des Therapiebeginns/ der Therapiedauer verfügbar



Außerdem erfolgte - ebenso in Form von Boxplots - eine Betrachtung der Therapiedauer mit Biologika bis zur Umstellung getrennt nach den Diagnosen PS und HS. Da bei einem Patienten keine Daten bzgl. des Therapiebeginns verfügbar waren, wurden nur 205 der 206 umgestellten Patienten in die Analyse miteinbezogen.

Die Auswertung der Daten dieses Kollektivs zeigte, dass bei der Therapiedauer der Medianwert 67,0 Monate betrug. Das heißt, dass 50,0% der Patienten eine Therapiedauer von 1 Monat (Minimum) bis 66,99 Monaten hatten. Bei den anderen 50,0% war eine Therapiedauer von 67,1 Monaten bis 199,0 Monaten (Maximum) zu erkennen. Der IQA betrug 67,0 Monate. ( $\text{IQA} = 98,0 \text{ Monate (Q3)} - 31,0 \text{ Monate (Q1)} = 67,0 \text{ Monate}$ ). Das arithmetische Mittel betrug 66,4 Monate.

Bei den 192 umgestellten Psoriatikern betrug der Medianwert 69,0 Monate Therapiedauer bis Umstellung. 50,0% dieses Kollektivs hatte somit eine Therapiedauer von 1,0 Monaten (Minimum) bis 68,99 Monaten. Bei den anderen 50,0% wurde eine Therapiedauer von 69,1 Monaten bis 199,0 Monaten herausgestellt. Der IQA betrug 62,7 Monate. ( $\text{IQA} = 101,0 \text{ Monate (Q3)} - 38,3 \text{ Monate (Q1)} = 62,7 \text{ Monate}$ ). Das arithmetische Mittel betrug 69,0 Monate.

Die 13 umgestellten HS-Patienten zeigten einen Medianwert von 17,0 Monaten. Bei 50,0% der Gruppe wurde somit eine Therapiedauer von 3,0 Monaten (Minimum) bis 16,99 Monaten beschrieben. Die anderen 50,0% hatten eine Therapiedauer von 17,1 Monaten bis 38,0 Monaten (Maximum). Der IQA betrug 19,0 Monate. ( $\text{IQA} = 28,0 \text{ Monate (Q3)} - 9,0 \text{ Monate (Q1)} = 19,0 \text{ Monate}$ ). Das arithmetische Mittel betrug 17,0 Monate (Abb. 19 und Tab. 3).

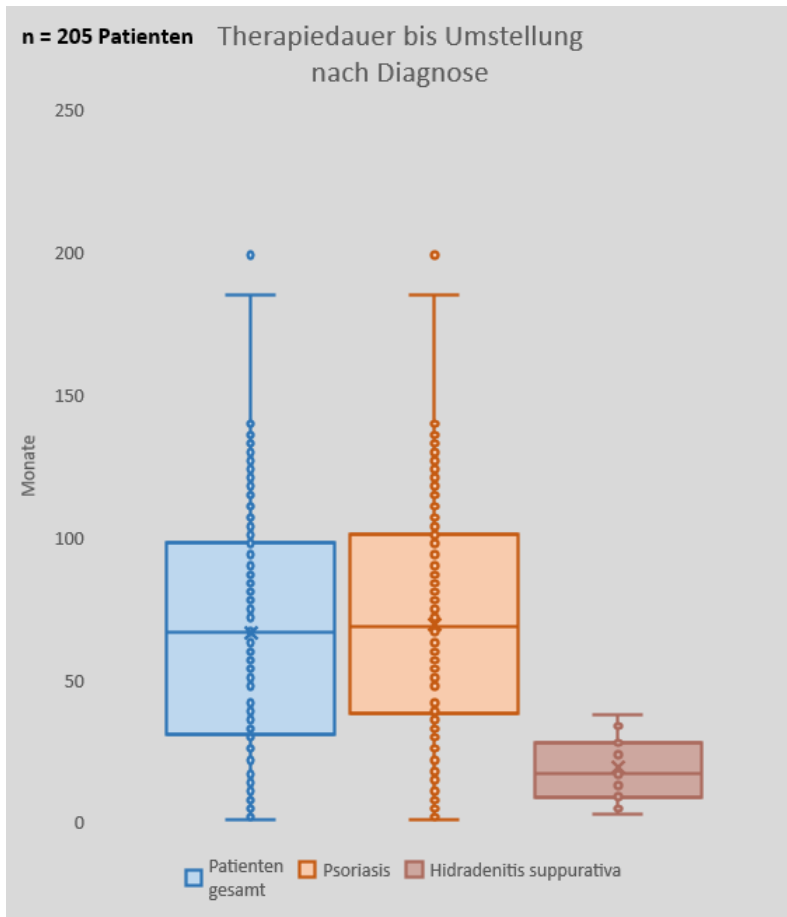


Abbildung 19: Therapiedauer bis Umstellung nach Diagnose in absoluten Zahlen in Monaten; n = 205

	Patienten gesamt	Psoriasis	Hidradenitis suppurativa
n [ $\Sigma=205$ ]	205,0*	192,0	13,0
Minimum	1,0	1,0	3,0
Maximum	199,0	199,0	38,0
Arithmetisches Mittel	66,4	69,0	17,0
1. Quartil	31,0	38,3	9,0
Medianwert	67,0	69,0	17,0
3. Quartil	98,0	101,0	28,0

Tabelle 3: Datentabelle zu Therapiedauer bis Umstellung nach Diagnose in Monaten; n = 205

\* bei einem Patienten waren keine Daten bzgl. des Therapiebeginns/ der Therapiedauer verfügbar

#### 4.6.2 Dermatologische Komedikation seit Umstellung

Um die dermatologische Komedikation seit der Umstellung auf ein Biosimilar zu analysieren, wurde diese erneut in die Gruppen LT, TT und ST aufgeteilt.

Bei 2 Patienten des umgestellten Kollektivs (1,0%) wurde LT als dermatologische Begleittherapie beschrieben. 98,5% (203/206) erhielten keine LT und 0,5% (1/206) machten keine Angaben. Insgesamt 116 der 206 Patienten mit Therapieumstellung (56,3%) wurden additiv topisch therapiert, während bei 89 Patienten (43,2%) keine TT erfolgte. Auch hier lagen bei 0,5% (1/206) keine Angaben vor. Eine systemische dermatologische Komedikation wurde bei 25,2% (52/206) der Patienten gegeben. 74,3% (153/206) bekamen keine systemische Begleittherapie und 0,5% (1/206) machten keine Angaben (Abb. 20).

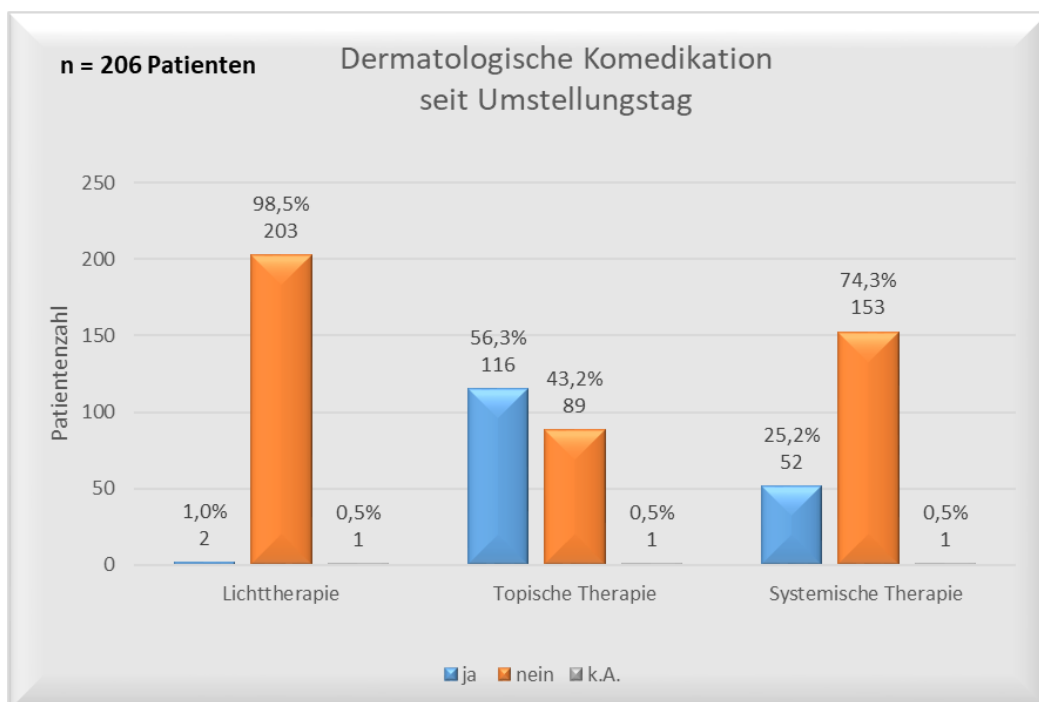


Abbildung 20: Dermatologische Komedikation seit Umstellungstag in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206

Unter den 52 Patienten mit systemischer Komedikation wurde nochmal zwischen MTX-Gabe und sonstiger Therapie differenziert. 61,5% (32/52) wurden mit MTX therapiert, 38,5% (20/52) der Gruppe bekamen eine sonstige systemische Komedikation in Form von Analgetika, Cortison oder Leflunomid (Abb. 21).

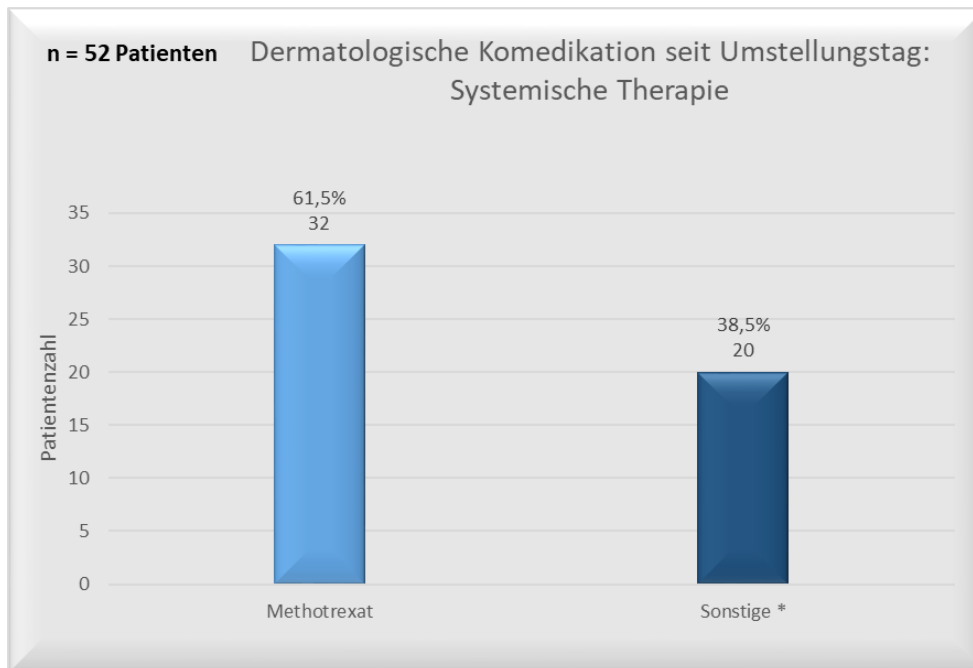


Abbildung 21: Dermatologische Komedikation seit Umstellungstag: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 52

Sonstige \* = Analgetika, Cortison, Leflunomid

#### 4.7 Erste Wiedervorstellung seit Umstellung

Um feststellen zu können, wie und ob die Patienten die Therapieumstellung, d.h. den Medikamentenwechsel von Biologikum auf Biosimilar, vertragen haben, wurde als erstes skizziert wie viele umgestellte Personen wiedervorstellig waren. 94,2% (194/206) des Kollektivs nahm den ersten Kontrolltermin wahr. 5,8% (12/206) nahmen den Termin nicht wahr, indem sie ohne Angabe von Gründen und auch im weiteren Verlauf des Erhebungszeitraumes nicht mehr erschienen (Abb. 22).

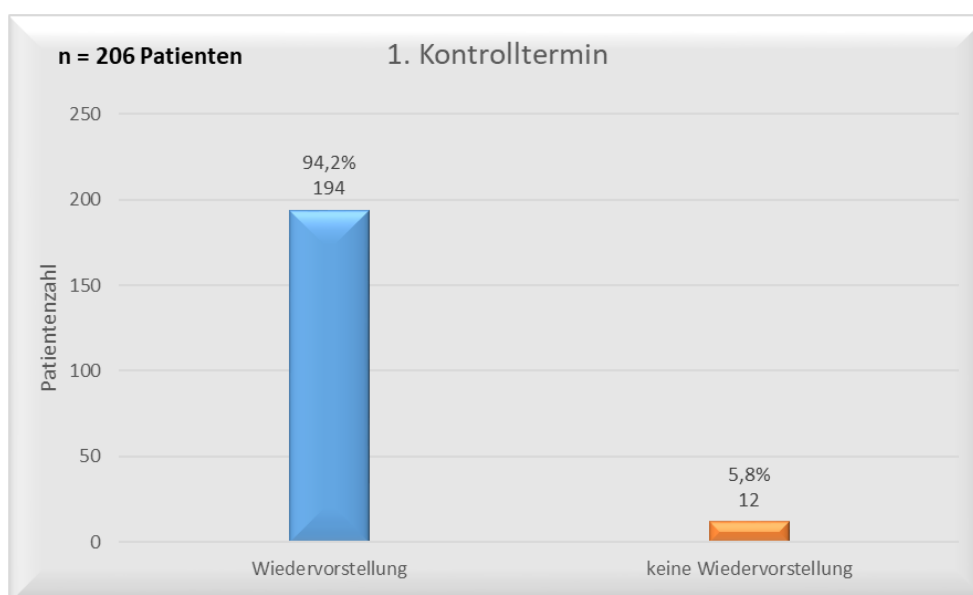


Abbildung 22: 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 206

Anschließend wurde ein besonderes Augenmerk auf die Verträglichkeit der Biosimilars gelegt. Dazu wurde betrachtet, wie sich das Gesamtbefinden der wiedervorstellenden Patienten seit der Umstellung veränderte und ob - und wenn ja in welcher Form - eine Wirkung auf Haut und Gelenke zu verzeichnen war. Außerdem wurden auftretende Beschwerden und Nebenwirkungen beleuchtet. Auch werden in diesem Abschnitt eventuelle Rückumstellungen am ersten Kontrolltermin erfasst.

#### **4.7.1 Gesamtbefinden**

Die Abbildung 23 beantwortet die Fragestellung nach einer Besserung des Gesamtbefindens am ersten Kontrolltermin seit der Umstellung. Hier ist anzumerken, dass nicht alle Patienten ihren ersten Kontrolltermin nach 3 Monaten hatten. Einige Patienten wurden auch erst zu einem späteren Zeitpunkt wieder einbestellt. Gründe hierfür sind eine Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) -Pandemie bedingte Zurückhaltung seitens der Patienten, sowie die seitens der deutschen Bundesregierung verhängten Ausgangssperren im Frühjahr 2020, weshalb einige Patienten ihre Termine verschoben.

Folglich wurde die Darstellung des ersten Kontrolltermins in vier Zeiträume gruppiert. 86 Patienten wurden innerhalb der ersten 3 Monate nach Umstellung wiedervorstellig. 85 Patienten im Zeitraum von 3 bis 6 Monaten, 20 Patienten nach 6 bis 9 Monaten und 3 Patienten besuchten nach über 9 Monaten zum ersten Mal wieder die Sprechstunde für entzündliche Dermatosen. Die Patienten wurden bezüglich ihres Gesamtbefindens befragt, ob sie seit dem Therapiewechsel eine Besserung verspürten oder nicht, oder ob sie keine Veränderung zu vorher empfanden.

In der 3-Monats-Gruppe beschrieben 20/86 Patienten (23,3%) eine Besserung ihres Gesamtbefindens, 34,9% (30/86) verneinten dieses – gaben stattdessen eine Verschlechterung an - und 41,9% (36/86) berichteten, dass ihr Befinden im Vergleich zu vorher stabil - also unverändert - war. In der >3-6-Monats-Gruppe gaben 22,4% (19/85) der Patienten eine Besserung an, während 21,2% (18/85) dies nicht bestätigen konnten und eine Verschlechterung angaben. 56,5% (48/85) der Gruppe beschrieben einen stabilen Zustand. Unter den Patienten der >6-9-Monats-Gruppe war 1/20 Personen (5,0%), die eine Besserung ihres Gesamtbefindens angab. 25,0% (5/20) beschrieben keine Besserung, sondern Verschlechterung und 70,0% (14/20) berichteten über einen stabilen Befund. In der >9-Monats-Gruppe war bei 1/3 Patienten (33,3%) eine Besserung des Gesamtzustandes zu verzeichnen, 0,0% beschrieben eine Verschlechterung und 2/3 Patienten (66,6%) gaben keine Veränderung des Befindens an. Insgesamt gaben somit 53 Patienten keine Besserung ihres Gesamtbefindens an, während 141 Patienten ein unverändertes oder gar verbessertes Gesamtbefinden vorweisen konnten (Abb. 23).

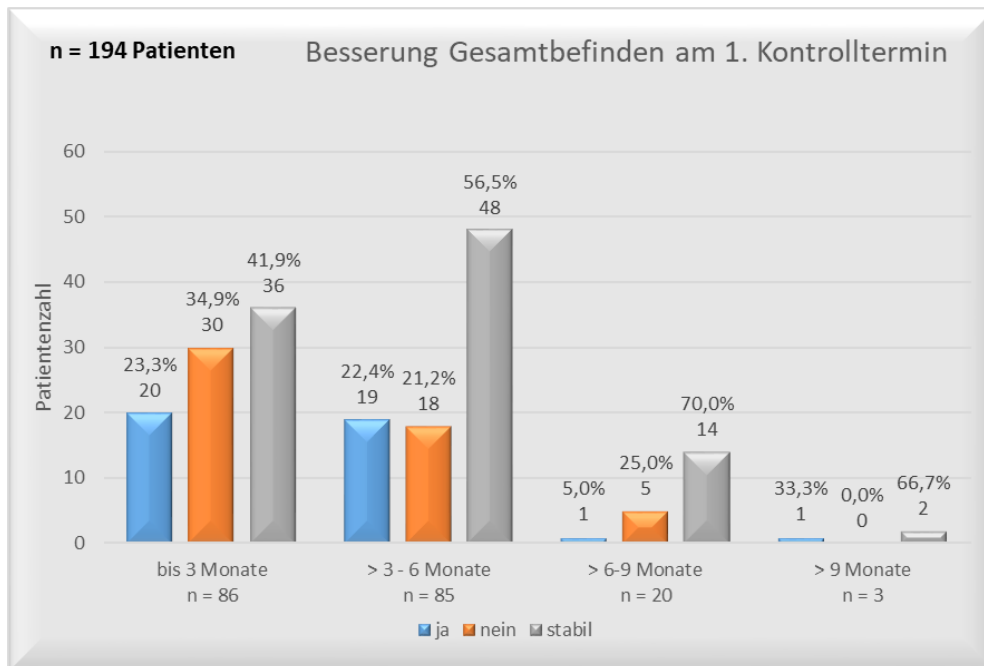


Abbildung 23: Besserung Gesamtbefinden am 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (bis 3 Monate n = 86, > 3-6 Monate n = 85, > 6-9 Monate n = 20, > 9 Monate n = 3)

#### 4.7.2 Wirkung auf Haut und Gelenke

Die Wirkung der Biosimilars auf Haut und Gelenke wurde in den Gruppen Besserung, Verschlechterung und Stabilität der Befunde (Haut- und Gelenkbefunde jeweils getrennt) dargestellt. Zur Auswertung wurden die subjektiven Patientenangaben am ersten Wiedervorstellungstermin genutzt.

Bei ihrer Beurteilung berichteten 16,0% (31/194) des Gesamtkollektivs über eine Besserung ihres Hautbildes. 66,0% (128/194) der Gruppe äußerten einen stabilen Hautbefund, während 17,0% (33/194) eine Verschlechterung beschrieben und 2/194 Patienten (1,0%) keine Angaben machten. Bei der Betrachtung der Wirkung auf die Gelenke fiel auf, dass 10,3% (20/194) des Kollektivs eine Besserung verspürten. 20,1% (39/194) beschrieben einen schlechteren Gelenkbefund. 134/194 Patienten (69,1%) führten keine Veränderung an und 0,5% (1/194) machten keine Angaben (Abb. 24).

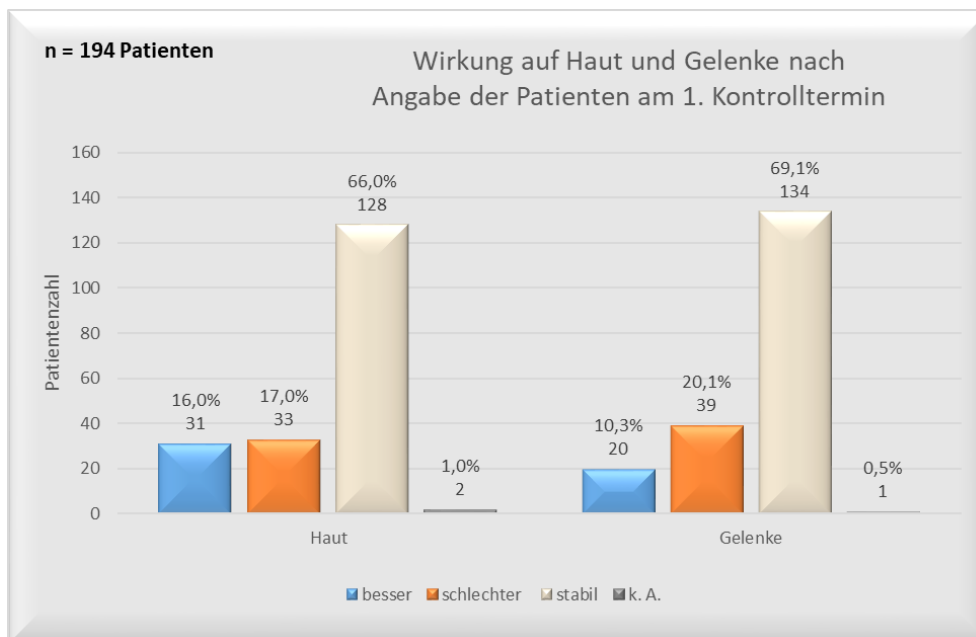


Abbildung 24: Wirkung auf Haut und Gelenke nach Angabe der Patienten am 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194

Bei der Analyse der Wirkung auf Haut und Gelenke getrennt nach Diagnose fiel auf, dass unter den 181 Psoriatikern 69,1% (125/181) über einen stabilen Hautbefund berichteten. 15,5% (28/181) verspürten ein verbessertes Hautbild, während 14,4% (26/181) des Kollektivs eine Verschlechterung beschrieben. 1,0% (2/181) der Patienten machte keine Angaben.

Im Vergleich dazu berichteten von den 13 HS-Patienten nur 23,1% (3/13) über ein stabiles - also unverändertes – Hautbild. Ebenso 23,1% (3/13) der Patienten konnten eine Besserung des Hautbefundes verzeichnen, während 53,8% (7/13) eine Verschlechterung beobachteten.

Die Auswertung der Wirkung der Biosimilars auf die Gelenke zeigte innerhalb der PS-Gruppe, dass 68,0% (123/181) subjektiv über einen stabilen Gelenkbefund informierten. 11% der Gruppe (20/181) äußerten eine Verbesserung des Gelenkzustandes. Eine Verschlechterung wurde von 20,4% (37/181) beschrieben. 0,6% (1/181) machten keine Angaben. In der HS-Gruppe hingegen gaben 0,0% (0/13) der Patienten eine Verbesserung des Gelenkzustandes an. 15,4% (2/13) schilderten eine Verschlechterung und 11/13 Patienten (84,6%) teilten einen unveränderten Gelenkbefund mit (Abb. 25).

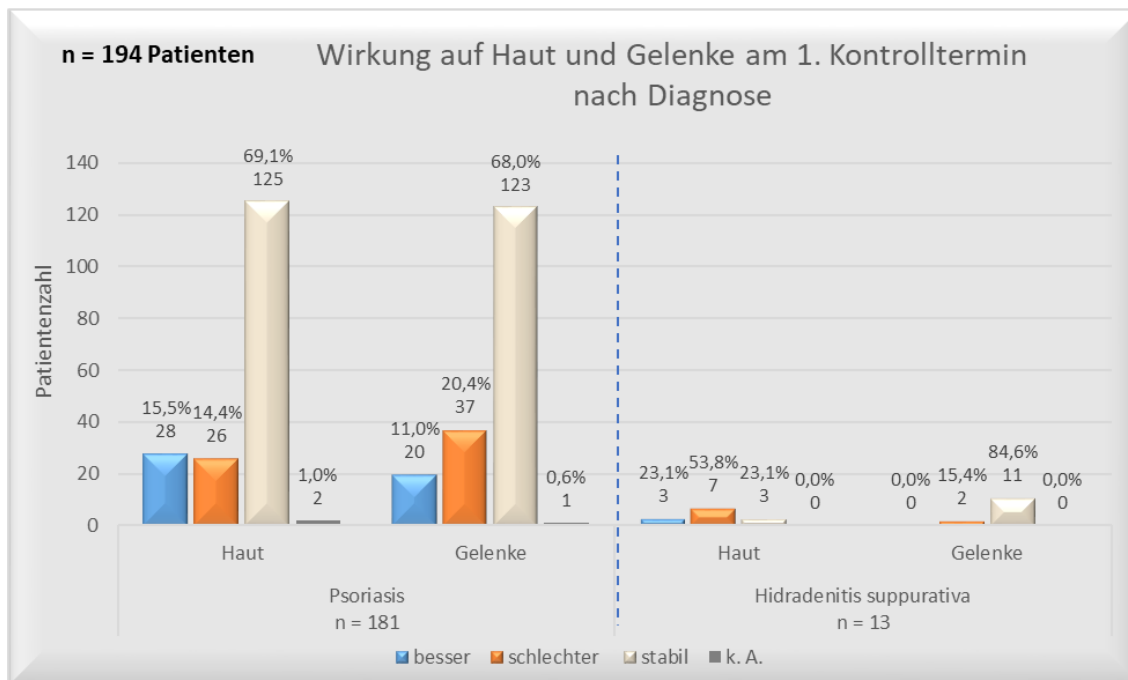


Abbildung 25: Wirkung auf Haut und Gelenke am 1. Kontrolltermin nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (Psoriasis n = 181, Hidradenitis suppurativa n = 13)

#### 4.7.3 Beschwerden und Nebenwirkungen

Zur vertiefenden Beurteilung der Verträglichkeit der Biosimilars wurde die Patientenzahl mit Beschwerden und / oder Nebenwirkungen insgesamt, die Anzahl der Beschwerden pro Patient und die Art der Nebenwirkungen bzw. Beschwerden abgebildet.

Abbildung 26 zeigt, dass 35,1% (68/194) der wiedervorstelligen Patienten am ersten Kontrolltermin über Beschwerden bzw. Nebenwirkungen klagten. 64,9% (126/194) des Kollektivs verneinten dies.

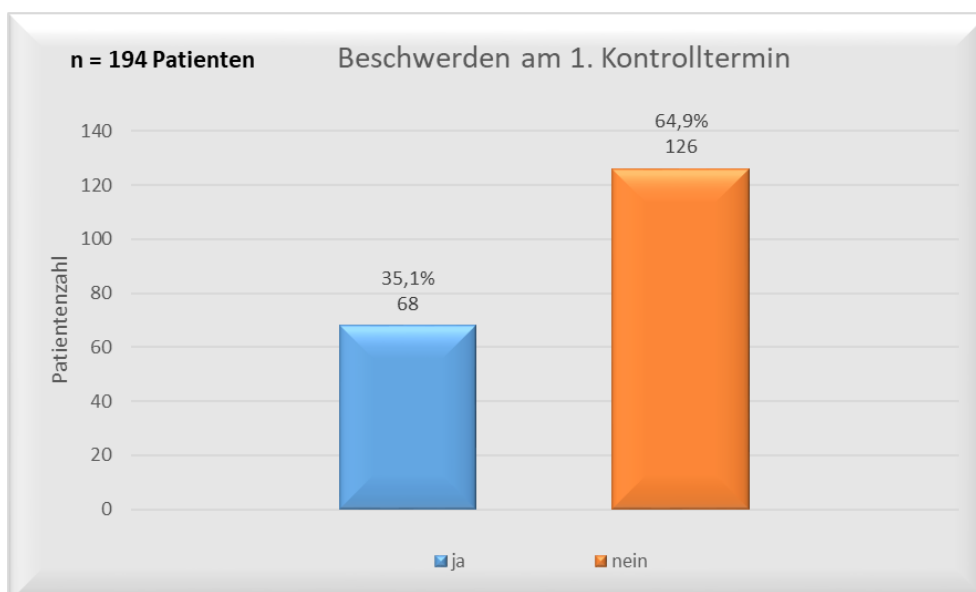


Abbildung 26: Beschwerden am 1. Kontrolltermin in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194



Die konkretere Aufschlüsselung der Patienten nach Diagnose zeigte, dass 32,6% (59/181) der Psoriatiker am ersten Kontrolltermin Beschwerden bzw. Nebenwirkungen hatten. Etwas mehr als zwei Drittel (67,4%, 122/181) äußerten keinerlei Beschwerden. In der HS-Gruppe sprachen 69,2% (9/13) der Patienten Nebenwirkungen und/oder Beschwerden an. 4/13 Personen (30,8%) hatten keinerlei Probleme (Abb. 27).

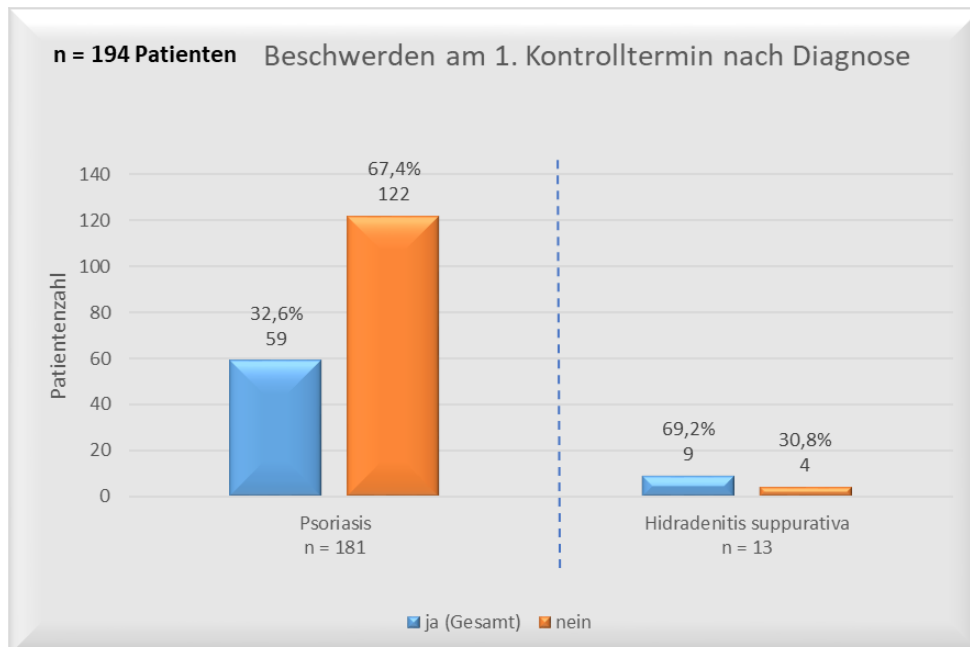


Abbildung 27: Beschwerden am 1. Kontrolltermin nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (Psoriasis n = 181, Hidradenitis suppurativa n = 13)

Die aufgetretenen Beschwerden sowie Nebenwirkungen unterschieden sich in ihrer Häufigkeit pro Patient. Während manche Patienten nur eine einzige Beschwerde äußerten, gaben Andere mehrere aufgetretene an. Bei der Analyse der Anzahl der Beschwerden pro Patient wurde das Kollektiv mit Beschwerden nach den Diagnosen PS und HS aufgeteilt. Von den insgesamt 59 Psoriatikern hatten 32,2% (19/59) eine Nebenwirkung bzw. Beschwerde. 62,7% (37/59) der Gruppe beklagten 2-4 Beschwerden / Nebenwirkungen und 3/59 Patienten (5,1%) äußerten 5 und mehr unerwünschte Wirkungen. Unter den 9 HS-Patienten berichteten 22,2% (2/9) über eine Beschwerde / Nebenwirkung. 5/9 Personen (55,6%) beschrieben 2-4 unerwünschte Wirkungen und 2/9 Patienten (22,2%) offenbarten 5 und mehr Beschwerden bzw. Nebenwirkungen (Abb. 28).

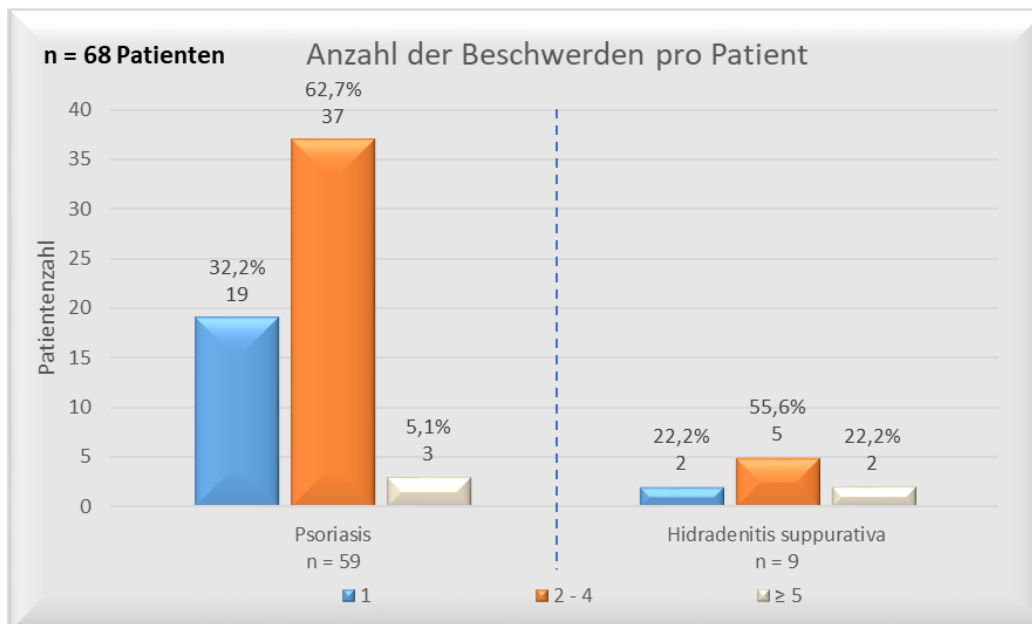


Abbildung 28: Anzahl der Beschwerden pro Patient in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68 (Psoriasis n = 59, Hidradenitis suppurativa n = 9)

Die Abbildung 29 demonstriert die Art der aufgetretenen Beschwerden und Nebenwirkungen seit der Umstellung. Mehr als die Hälfte der Gruppe (51,5%, 35/68) äußerte Beschwerden in Form einer Wirkungsverschlechterung - im Vergleich zum früheren Biologikum - seit Beginn der Biosimilar-Therapie. Als unerwünschte Nebenwirkungen gaben 8,8% (6/68) Kopfschmerzen und je 5,9% (4/68) gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit an. Weitere 8,8% (6/68) Patienten beschrieben Schmerzen bei der Injektion. 45,6% (31/68) des Kollektivs führten unterschiedlichste Beschwerden, die unter „Sonstige“ gruppiert wurden, auf. Hierunter wurden u. a. Abszesse, Dysphagie, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislaufprobleme, Panikattacken und Schmerzen genannt.

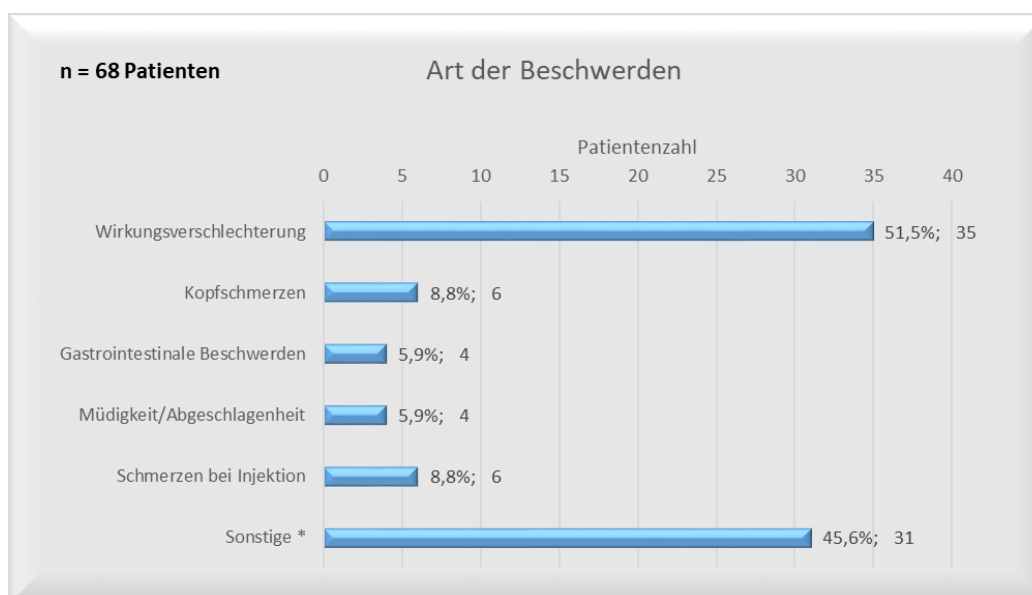


Abbildung 29: Art der Beschwerden in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68

Sonstige \* = Abszesse, Anstieg des C-reaktiven Proteins, Arthralgien, Dysphagie, Dysurie, Erythematöse Knoten, Fibromyalgie Zunahme, Follikulitiden, Gehörverschlechterung, Gewichtsverlust, Gingivitis, Haarausfall, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislauf (Herzrasen, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie), Miktionsbeschwerden, Mykosen, Nykturie, Panikattacken, Pruritus, Rosazea, (schuppende) Rötungen (Gesicht), Rückenschmerzen, Schmerzen generalisiert, Schwellungen, Warzen an Händen und Steiß

Die folgende Graphik zeigt erneut die Art der aufgetretenen Beschwerden und Nebenwirkungen, jedoch präziser getrennt nach Diagnose.

Unter den 59 Psoriatikern beschwerten sich 29/59 Patienten (49,2%) über eine Wirksamkeitsverschlechterung seit Therapiebeginn mit Biosimilar. 10,2% (6/59) nannten Kopfschmerzen und je 6,8% (4/59) gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit als unerwünschte Nebenwirkungen. 5,1% (3/59) der Patienten beschrieben Schmerzen bei der Injektion. 44,1% (26/59) meldeten sonstige Nebenwirkungen.

Bei den HS-Patienten wurden von zwei Drittel der Gruppe (66,7%, 6/9) Beschwerden in Form einer Wirksamkeitsverschlechterung angegeben. 3 Patienten (33,3%, 3/9) nannten Schmerzen bei der Injektion, während 55,6% (5/9) sonstige unerwünschte Wirkungen beklagten (Abb. 30).

Unter sonstige Nebenwirkungen wurden z.B. Abszesse, Dysphagie, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislaufprobleme, Panikattacken und Schmerzen genannt.

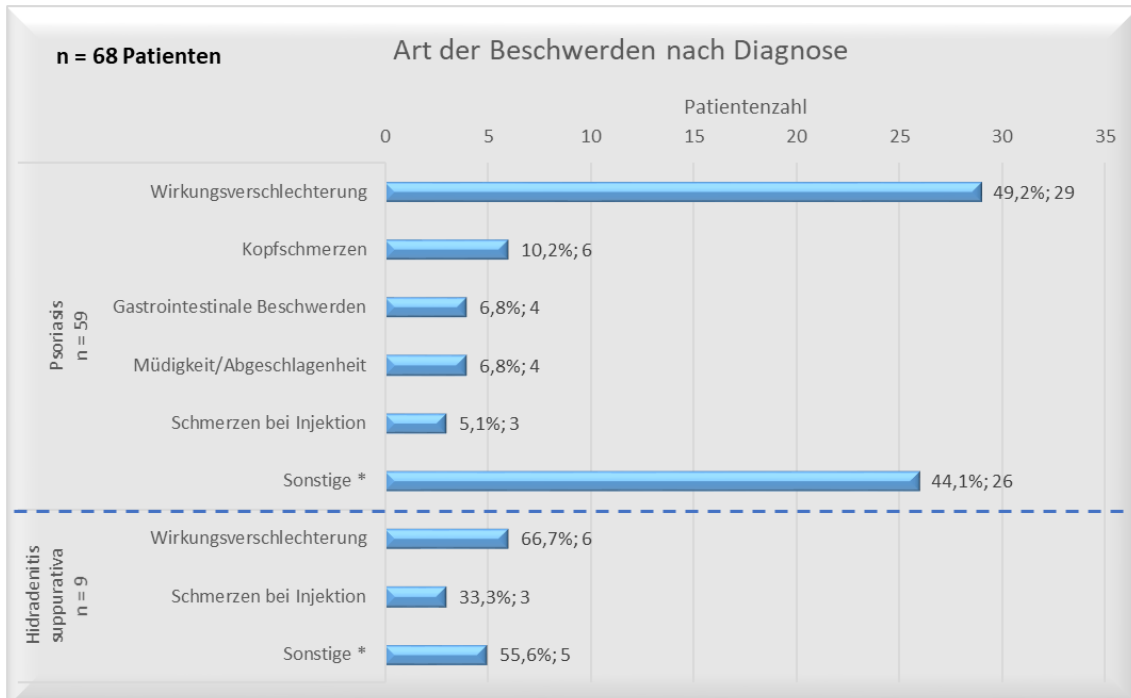


Abbildung 30: Art der Beschwerden nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68 (Psoriasis n = 59, Hidradenitis suppurativa n = 9)

Sonstige \* = Abszesse, Anstieg des C-reaktiven Proteins, Arthralgien, Dysphagie, Dysurie, Erythematöse Knoten, Fibromyalgie Zunahme, Follikulitiden, Gehörverschlechterung, Gewichtsverlust, Gingivitis, Haarausfall, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislauf (Herzrasen, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie), Miktionsbeschwerden, Mykosen, Nykturie, Panikattacken, Pruritus, Rosazea, (schuppende) Rötungen (Gesicht), Rückenschmerzen, Schmerzen generalisiert, Schwellungen, Warzen an Händen und Steiß

#### 4.7.4 (Rück-)Umstellung am ersten Kontrolltermin

Als weitere Fragestellung wurde untersucht, ob unter den Patienten mit Biosimilar-Therapie Personen existierten, die aufgrund der Intensität ihrer Beschwerden oder Nebenwirkungen am ersten Kontrolltermin eine (Rück-)Umstellung (auf Biologika oder eine ganz andere Therapie) erfuhren.

Die Analyse der Daten ergab, dass 41,2% (28/68) der Patienten mit Beschwerden oder / und Nebenwirkungen - aufgrund der Symptomzunahme der PS oder HS – (rück-)umgestellt wurden. Bei 58,8% (40/68) traf dies trotz vorhandener unerwünschter Nebenwirkungen bzw. Beschwerden nicht zu (Abb. 31).

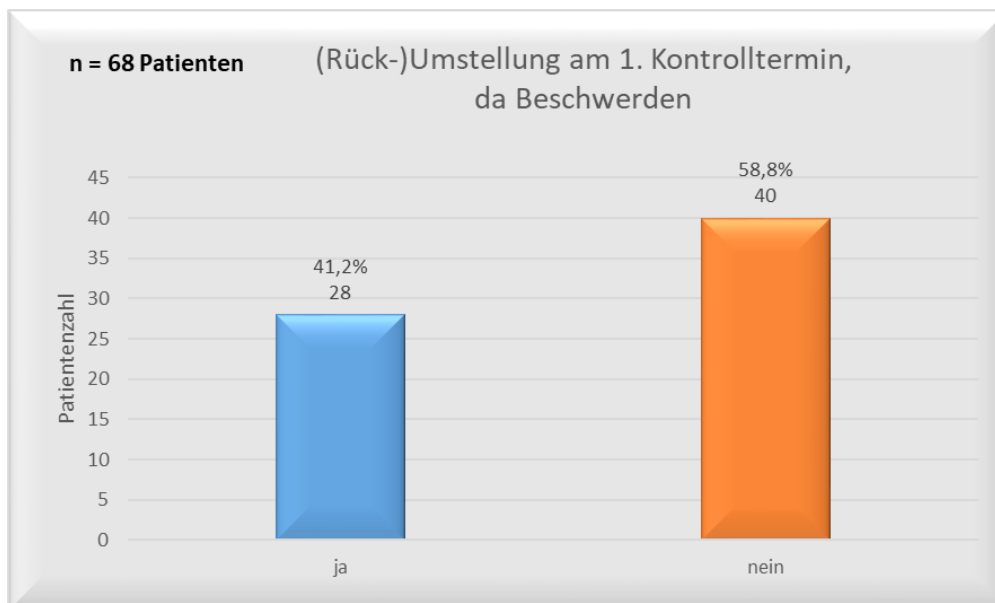


Abbildung 31: (Rück-)Umstellung am 1. Kontrolltermin, da Beschwerden in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68

Die präzisere Aufschlüsselung der Patienten mit Nebenwirkungen nach Diagnose ergab, dass die Gruppe der 28 (rück-)umgestellten Personen aus 24 Psoriatikern und 4 HS-Patienten bestand (Abb. 31 und Abb. 32).

Von den 59 PS-Patienten wurden 40,7% (24/59) aufgrund ihrer Nebenwirkungen direkt am ersten Kontrolltermin (rück-)umgestellt, während bei 59,3% (35/59) die Biosimilar-Therapie weiterverfolgt wurde. Im Kollektiv der HS-Patienten erfolgten 4/9 Rückumstellungen (44,4%). 55,6% (5/9) bekamen auch weiterhin Biosimilars verordnet (Abb. 32).

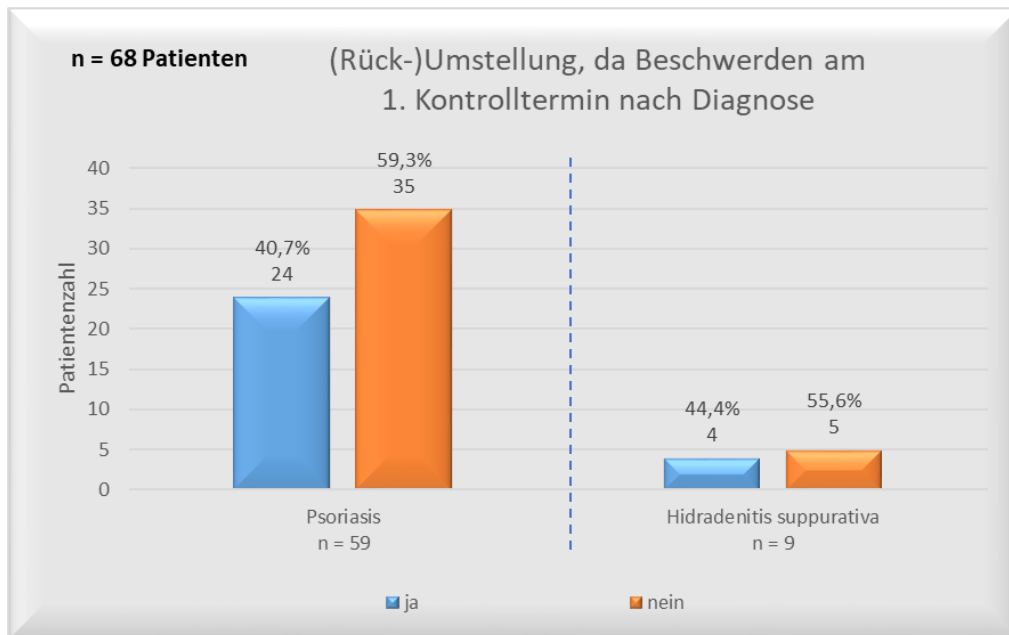


Abbildung 32: (Rück-)Umstellung, da Beschwerden am 1. Kontrolltermin nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 68 (Psoriasis n = 59, Hidradenitis suppurativa n = 9)

#### 4.8 Therapie(rück-)umstellung auf...

Hier wurde beobachtet, wie viele der Patienten mit Biosimilar-Therapie diese innerhalb des Erhebungszeitraumes wieder beendeten. Hierbei wurde herausgearbeitet ob sie lediglich rückumgestellt wurden auf Enbrel® (Etanercept), Humira® (Adalimumab) oder eine gänzlich andere Therapie bzw. einen anderen Wirkstoff erhielten. Auch die Dauer der Biosimilar-Therapie bis zur erneuten Therapieänderung wurde beleuchtet. Darüber hinaus waren die dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung sowie die Art und Anzahl der (Rück-)Umstellungsgründe pro Patient von besonderem Interesse.

Abbildung 33 zeigt die Zahl der (Rück-)Umstellungen von Biosimilars auf eine andere Therapie oder zurückgestellt auf Humira® bzw. Enbrel® im gesamten Erhebungszeitraum sowie anteilig am ersten Wiedervorstellungstermin nach erfolgtem Therapiewechsel. Vom Patientenkollektiv, die am ersten Kontrolltermin tatsächlich vorstellig waren (n=194), wurden bereits an diesem Termin 14,4% der Gruppe (28/194) rückumgestellt. Im kompletten Erhebungszeitraum von Januar 2019 bis Ende Juni 2021 waren es insgesamt 21,1% (41/194). Das heißt nach dem ersten Kontrolltermin folgten im Verlauf der Wiedervorstellungen weitere 13 (Rück-)Umstellungen.

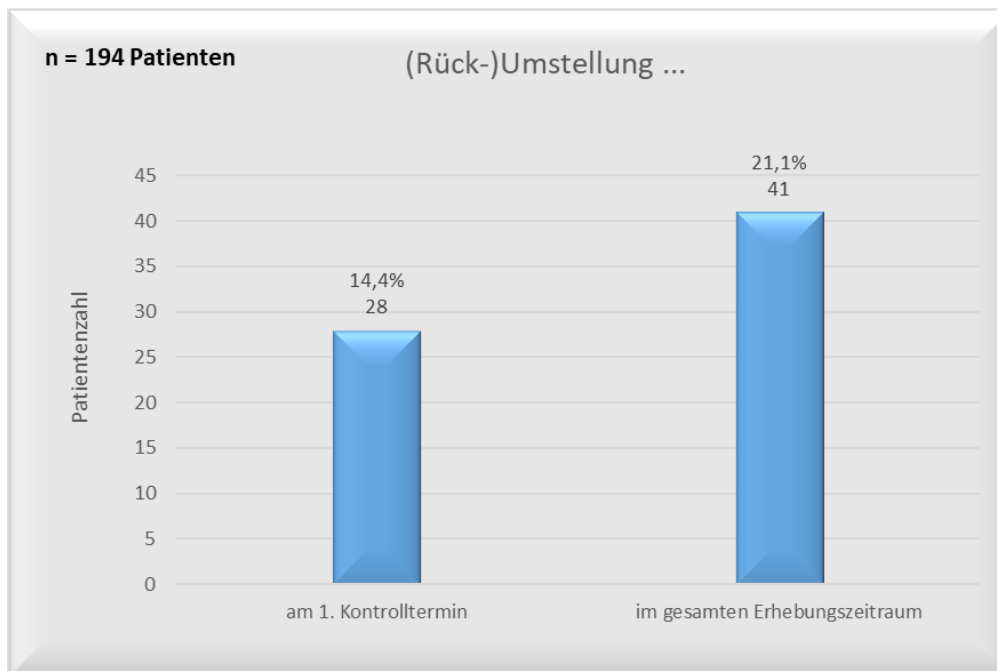


Abbildung 33: (Rück-)Umstellung ... in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194

Bei 78,9% (153/194) der Patienten mit Biosimilar-Therapie wurde diese beibehalten und auch über den Erhebungszeitraum hinaus fortgeführt. Ein Patient aus dieser Gruppe pausierte das Medikament aufgrund einer aufgetretenen Krebserkrankung und wurde deshalb zunächst weiter topisch therapiert. Es erfolgte keine (Rück-)Umstellung (Abb. 34).

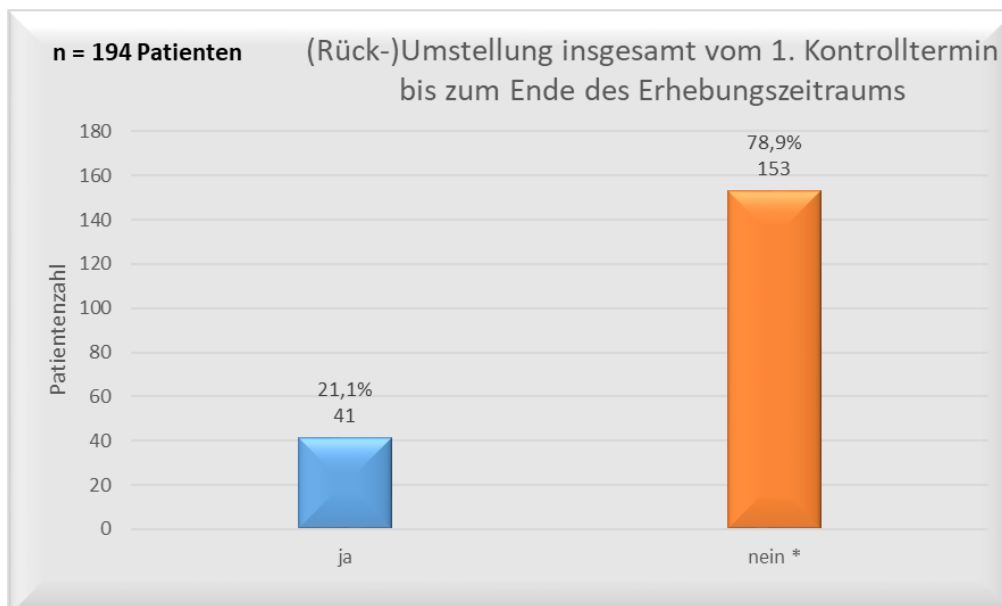


Abbildung 34: (Rück-)Umstellung insgesamt vom 1. Kontrolltermin bis zum Ende des Erhebungszeitraums in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194

nein \* = bei einem Patienten wurde das Medikament pausiert wegen Krebstherapie (erhält zurzeit nur topische Therapie)

Die genauere Betrachtung der (Rück-)Umstellungen im gesamten Erhebungszeitraum nach den Diagnosegruppen PS und HS demonstriert, dass unter den 181 Psoriatikern unter Biosimilar-Therapie 146/181 Patienten (80,7%) diese Behandlung fortführten. Bei 19,3%

(35/181) wurde ein Therapiewechsel veranlasst. Im HS-Kollektiv konnte eine (Rück-) Umstellung von 46,2% (6/13) verzeichnet werden, während 53,8% (7/13) der Gruppe die Therapie beibehielten (Abb. 35).

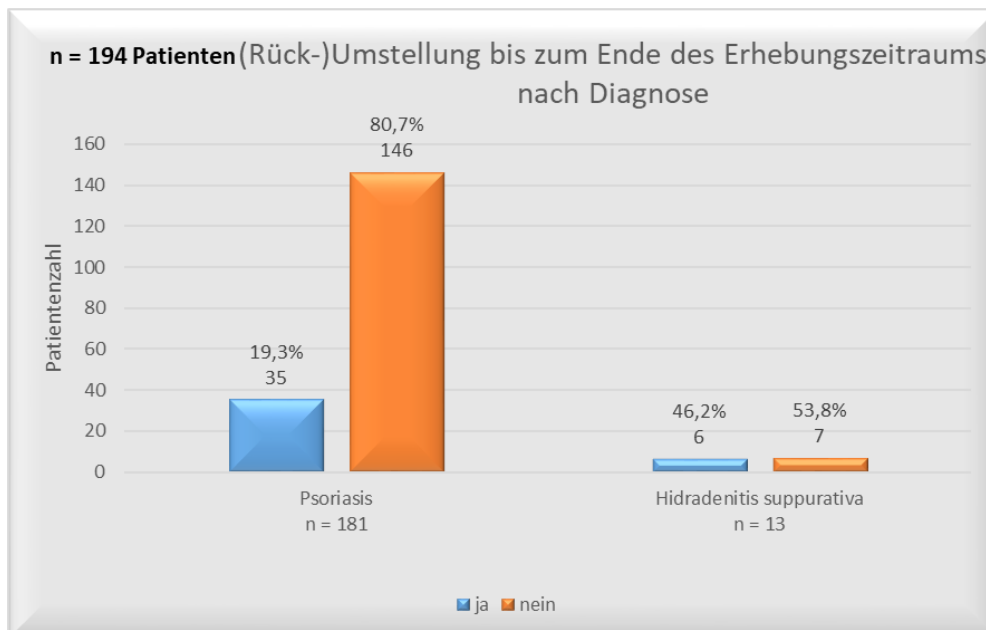


Abbildung 35: (Rück-)Umstellung bis zum Ende des Erhebungszeitraums nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 194 (Psoriasis n = 181, Hidradenitis suppurativa n = 13)

#### 4.8.1 Therapiedauer bis (Rück-)Umstellung

Abbildung 36 zeigt die Dauer der Biosimilar-Therapie bis zur Rückumstellung bzw. Umstellung auf eine andere Therapie. Hierbei wurden das gesamte Kollektiv sowie die Patienten getrennt nach den Diagnosen PS und HS in Form von Boxplots veranschaulicht.

Die Analyse der Daten des Gesamtkollektivs (n = 41) zeigte, dass bei der Therapiedauer der Medianwert 4,3 Monate betrug. Das heißt, dass 50,0% der Patienten eine Therapiedauer von 1,2 Monaten (Minimum) bis 4,2 Monaten hatten bis zur (Rück-)Umstellung. Bei den anderen 50,0% war eine Therapiedauer von 4,4 Monaten bis 12,2 Monaten (Maximum) zu erkennen. Der IQA betrug 3,1 Monate. (IQA = 6,1 Monate (Q3) – 3,0 Monate (Q1) = 3,1 Monate). Das arithmetische Mittel betrug 5,2 Monate.

Bei den 35 rückumgestellten Psoriatikern betrug der Medianwert 4,0 Monate Therapiedauer bis (Rück-)Umstellung. 50,0% dieses Kollektivs hatte somit eine Therapiedauer von 1,2 Monaten (Minimum) bis 3,99 Monaten. Bei den anderen 50,0% wurde eine Therapiedauer von 4,1 Monaten bis 12,2 Monaten (Maximum) herausgestellt. Der IQA betrug 3,0 Monate. (IQA = 6,0 Monate (Q3) – 3,0 Monate (Q1) = 3,0 Monate). Das arithmetische Mittel betrug 5,0 Monate.

Die 6 rückumgestellten HS-Patienten zeigten einen Medianwert von 5,8 Monaten. Bei 50,0% der Gruppe wurde somit eine Therapiedauer von 2,8 Monaten (Minimum) bis 5,7 Monaten

beschrieben. Die anderen 50,0% hatten eine Therapiedauer von 5,9 Monaten bis 12,0 Monaten (Maximum). Der IQA betrug 5,5 Monate. (IQA = 9,5 Monate (Q3) – 4,0 Monate (Q1) = 5,5 Monate). Das arithmetische Mittel betrug 5,8 Monate (Abb. 36 und Tab. 4).

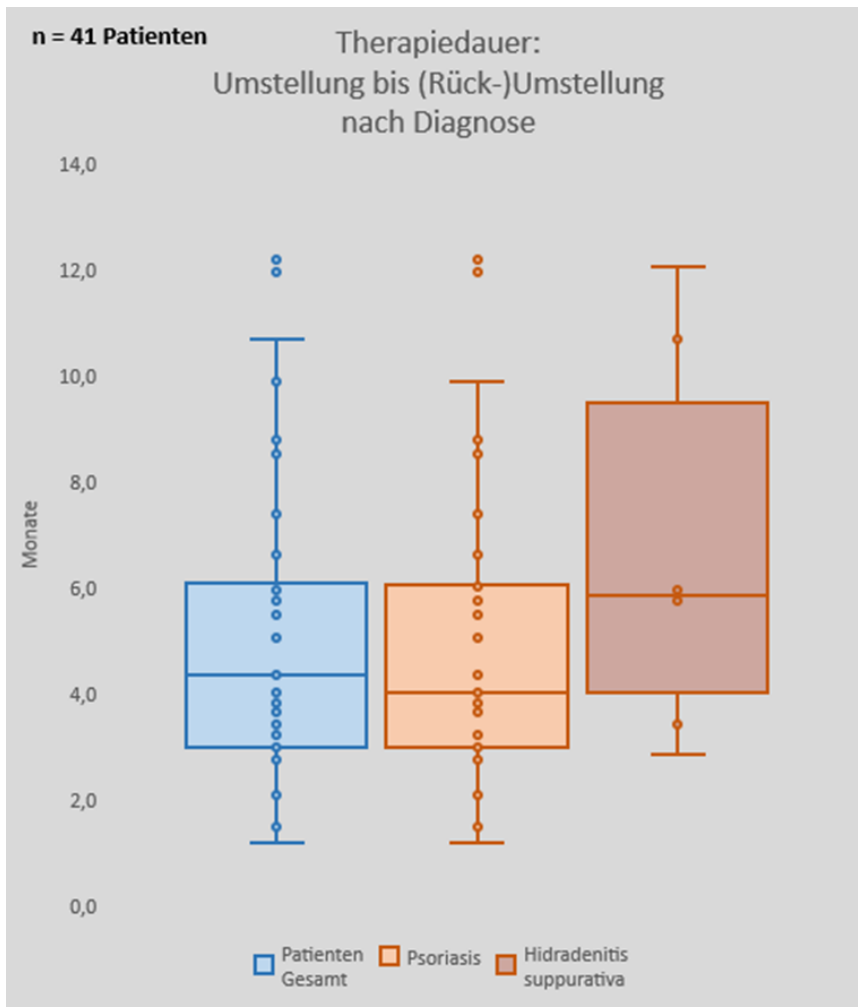


Abbildung 36: Therapiedauer: Umstellung bis (Rück-)Umstellung nach Diagnose in absoluten Zahlen in Monaten; n = 41

	Patienten gesamt	Psoriasis	Hidradenitis suppurativa
n [ $\Sigma=41$ ]	41,0	35,0	6,0
Minimum	1,2	1,2	2,8
Maximum	12,2	12,2	12,0
Arithmetisches Mittel	5,2	5,0	5,8
1. Quartil	3,0	3,0	4,0
Medianwert	4,3	4,0	5,8
3. Quartil	6,1	6,0	9,5

Tabelle 4: Datentabelle zu Therapiedauer: Umstellung bis (Rück-)Umstellung nach Diagnose in Monaten; n = 41



Um noch genauer zu beleuchten, in welchem Zeitraum nach erfolgtem Therapiewechsel auf Biosimilars die Patienten wieder rückumgestellt wurden, werden diese Informationen in zeitlichen definierten Gruppen dargestellt. Diese Gruppierungen orientieren sich an den Behandlungsquartalen, da die Patienten in der Regel generell einmal pro Quartal in der Sprechstunde für entzündliche Dermatosen vorstellig werden. Ferner wurde das Kollektiv nach den Diagnosen PS und HS unterteilt.

Unter den 35 Psoriatikern wurden 34,3% (12/35) Patienten bereits innerhalb des ersten Quartals nach Therapieumstellung rückumgestellt. 40,0% (14/35) erfuhren einen (Rück-)Wechsel nach 3,1-6 Monaten, also innerhalb eines halben Jahres. 17,1% (6/35) wechselten nach 6,1-9 Monaten zurück. 5,7 % (2/35) Patienten wurden im vierten Quartal nach Umstellung, d.h. nach 9,1-12 Monaten rückumgestellt und 1 Patient (2,9%, 1/35) erst nach 12,1-15 Monaten.

Bei den 6 HS-Patienten erfolgte die Umstellung von 1 Patienten (16,7%, 1/6) bereits im ersten Quartal, d.h. nach 0-3 Monaten, während 50,0% (3/6) im zweiten Quartal, d.h. nach 3,1-6 Monaten einen Rückwechsel der Therapie erfuhren. Bei 33,3% (2/6) der Patienten fand die (Rück-)Umstellung im vierten Quartal, also nach 9,1 bis 12 Monaten, statt (Abb. 37).

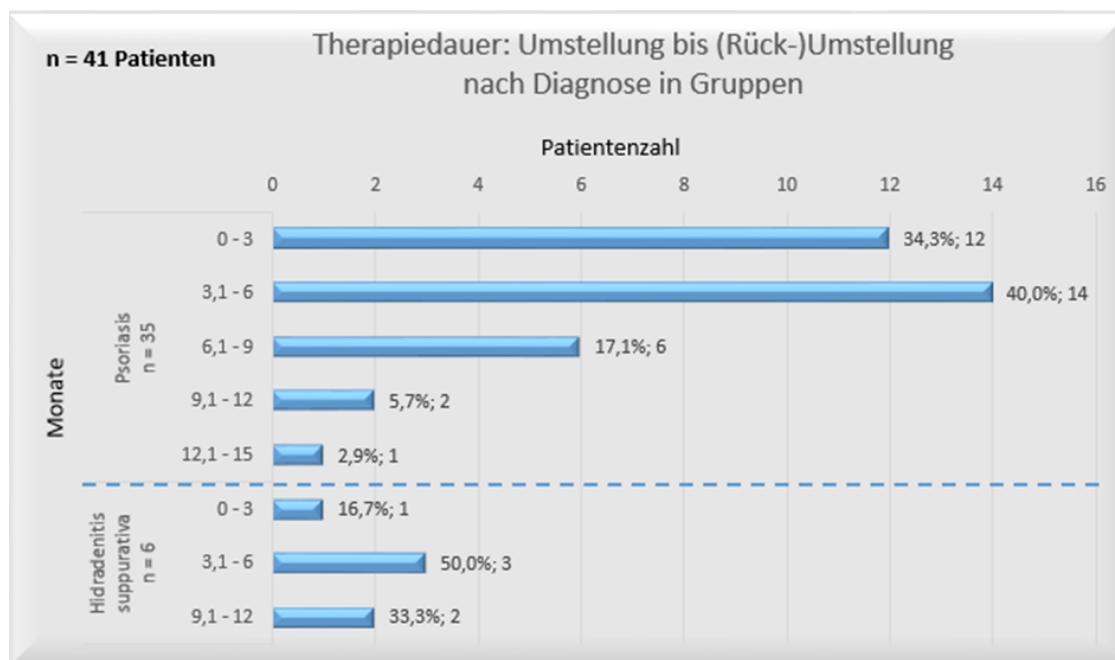


Abbildung 37: Therapiedauer: Umstellung bis (Rück-)Umstellung nach Diagnose in Gruppen (0 – 3, 3 – 6, 6 – 9, 9 – 12, 12 – 15 Monate) in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Psoriasis n = 35, Hidradenitis suppurativa n = 6)

#### 4.8.2 (Rück-)Umstellung auf...

Abbildung 38 veranschaulicht die Art des erneuten Therapiewechsels, indem sie demonstriert, auf welche Behandlung die Patienten rückumgestellt wurden.

Von den insgesamt 41 rückumgestellten Patienten, wechselten 25/41 Personen (61,0%) zurück auf das Biologikum Adalimumab und 7/41 Personen (17,0%) zurück auf Etanercept. 9/41 Patienten (22,0%) wurde eine sonstige Therapie mit einem anderen Wirkstoff verordnet, z.B. Antibiose, Guselkumab, Ixekizumab etc.

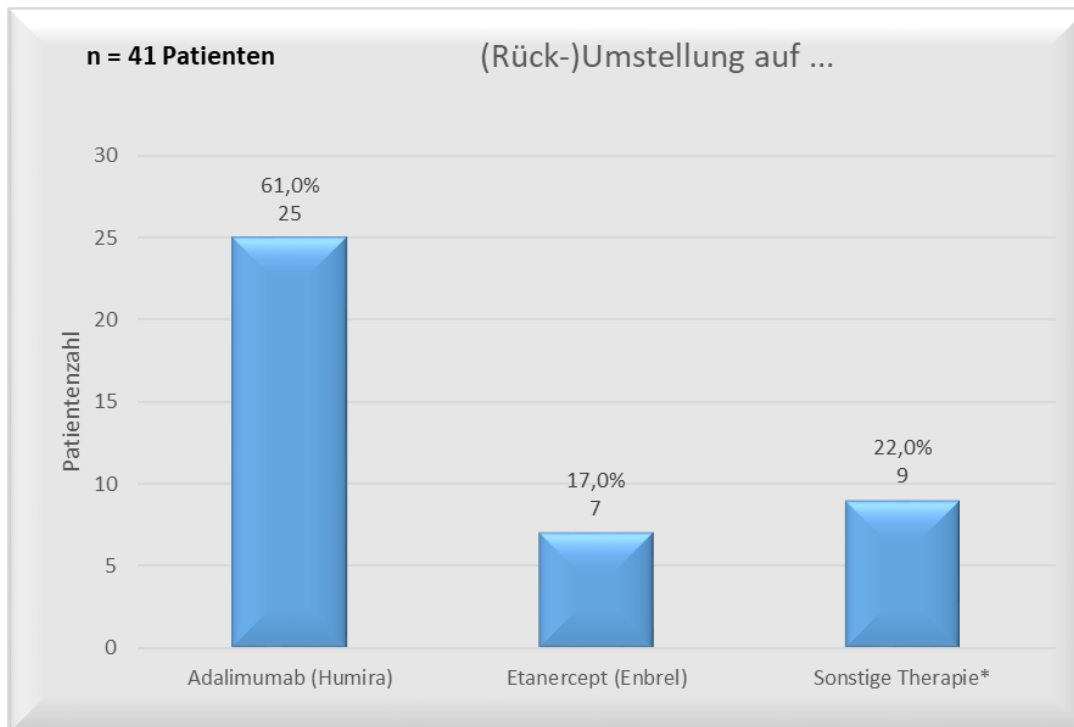


Abbildung 38: (Rück-)Umstellung auf ... in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41

Sonstige\* = Antibiotikum (Cefaclor, Tetracyclin), Guselkumab (Tremfya®), Ixekizumab (Taltz®), Methotrexat, Nepexto®, Studie

Die genauere Betrachtung der 41 Patienten ergab, dass 34 Personen vom Biosimilar Adalimumab und 7 Personen vom Biosimilar Etanercept (rück-)umgestellt wurden. In der Adalimumab-Biosimilar-Gruppe wechselten 73,5% (25/34) auf das Biologikum Adalimumab (Humira®) zurück (ein Patient erhielt zusätzlich MTX), während 26,5% (9/34) der (rück-)umgestellten Patienten einen Therapiewechsel erhielten (sonstige Therapie), wie z.B. eine Antibiose, Guselkumab, Ixekizumab etc.. Die 7 Patienten der Etanercept-Biosimilar-Gruppe bekamen zu 100,0% (7/7) wieder ihr ursprüngliches Biologikum Etanercept (Enbrel®) (Abb. 39).

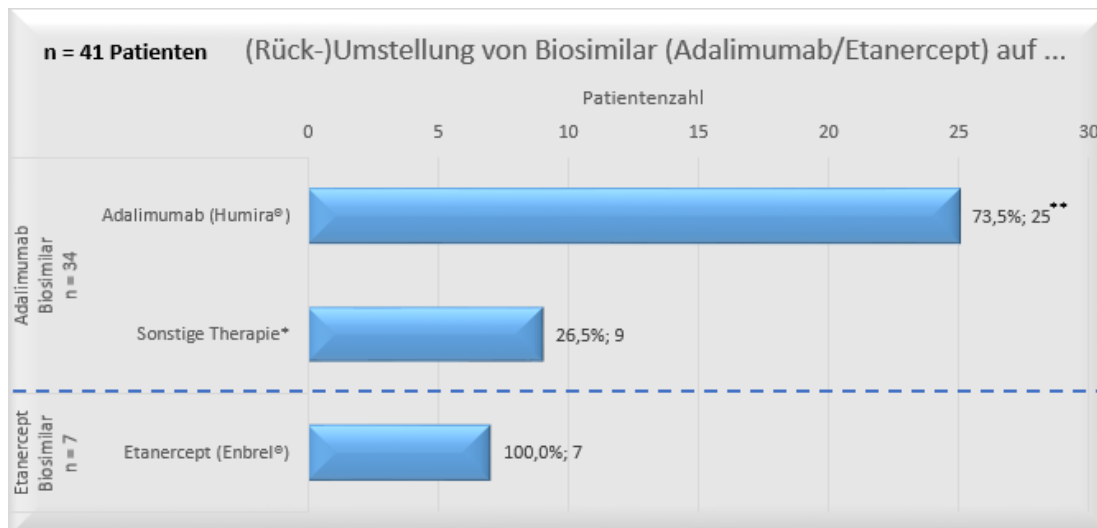


Abbildung 39: (Rück-)Umstellung von Biosimilar (Adalimumab/Etanercept) auf ... in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Adalimumab Biosimilar n = 34; Etanercept Biosimilar n = 7)

Sonstige Therapie\* = Antibiotikum (Cefaclor, Tetracyclin), Guselkumab (Tremfya®), Ixekizumab (Taltz®), Nepexto®, Studie der rheumatologischen Abteilung (Patient wechselte aus der Dermatologie komplett dorthin)

\*\* = 1 Patient erhielt zusätzlich MTX

Abbildung 40 demonstriert nun, dass die 32 Patienten vom Biosimilar auf ihr früheres Originalpräparat rückumgestellt wurden: 25 Adalimumab-Biosimilar-Patienten auf Humira® und 7 Etanercept-Biosimilar-Patienten auf Enbrel®.

In der Enbrel®-Gruppe behielten alle 7 Patienten (100,0%, 7/7) diese Therapie aufgrund gleich guter Verträglichkeit - wie vor initialer Umstellung - bis zum Ende des Erhebungszeitraums bei. Ob dies auch darüber hinaus der Fall war wurde nicht weiter untersucht. In der Humira®-Gruppe behielten 80,0% der Patienten (20/25) die Humira-Therapie (nach Rückumstellung) aufgrund gleich guter Verträglichkeit und Wirksamkeit - wie vor initialer Umstellung - bis zum Ende des Erhebungszeitraums bei. 5 Patienten (20,0%, 5/25) wechselten noch innerhalb des Erhebungszeitraumes vom Ursprungspräparat auf eine anderweitige Therapieform (Abb.40). Einer der fünf Patienten wechselte aufgrund seiner Vorstellung im Rheumabord wegen hochavider Doppelstrang-DNS-Antikörper die Therapie auf Ixekizumab (Taltz®). Ein anderer Patient erhielt aufgrund des Verdachtes auf vaskulitische Hautveränderungen sowie einen sekundären Wirkverlust, florider Arthritis, Daktylitis und Gonarthrit das Präparat Ustekinumab (Stelara®). Der dritte Patient wurde aufgrund von neu entstandenen Arthralgien im Rahmen des Rheumabords auf Apremilast (Otezla®) umgestellt. Der vierte Patient bekam ebenfalls Ixekizumab (Taltz®), da er einen Progress der Nägel sowie einen Wirkverlust bemerkte. Der fünfte Patient, welcher an HS leidet, wurde aufgrund einer Zunahme seiner Morbus Crohn-Symptomatik sowie der Verschlechterung des Hautbefundes in Form von Abszesszunahme auf Infliximab (Remsima®) umgestellt. Bei den anderen 4 Patienten handelt es sich um Patienten mit PS.

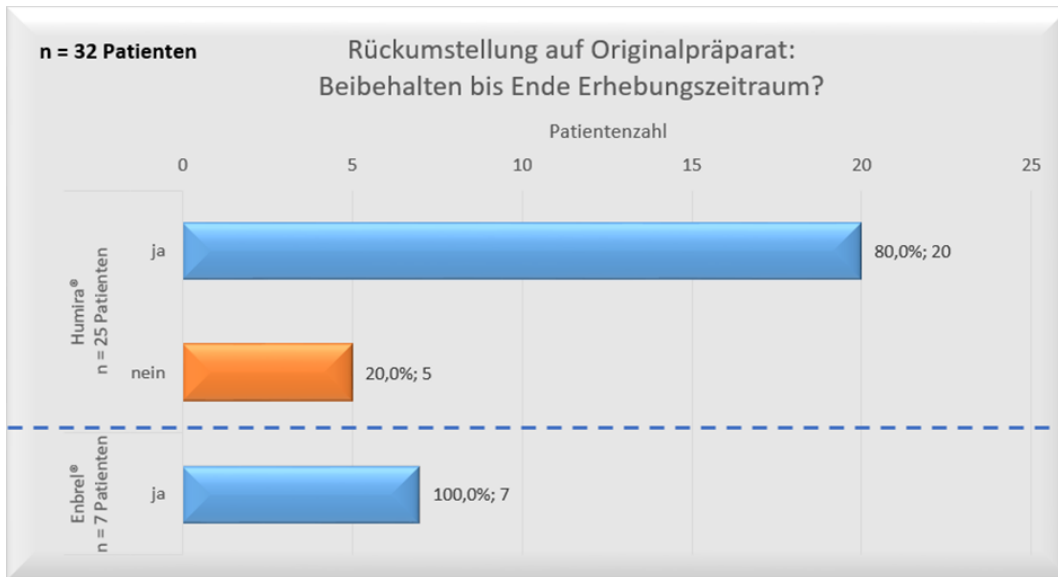


Abbildung 40: Rückumstellung auf Originalpräparat: Beibehalten bis Ende Erhebungszeitraum? in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung, n = 32 (Humira® n = 25; Enbrel® n = 7)

#### 4.8.3 Dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung

Um die dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung zu analysieren, wurde diese erneut in die Gruppen LT, TT und ST aufgeteilt.

Bei 0,0% des Gesamtkollektivs wurde eine LT als dermatologische Begleittherapie beschrieben. Insgesamt 18 der 41 (43,9%) Patienten mit (Rück-)Umstellung wurden zusätzlich topisch therapiert, während bei 23 (56,1%) Patienten keine TT erfolgte. Eine systemische dermatologische Komedikation wurde bei 19,5% (8/41) der Patienten gegeben. 80,5% (33/41) nahmen keine systemische Begleittherapie (Abb. 41).

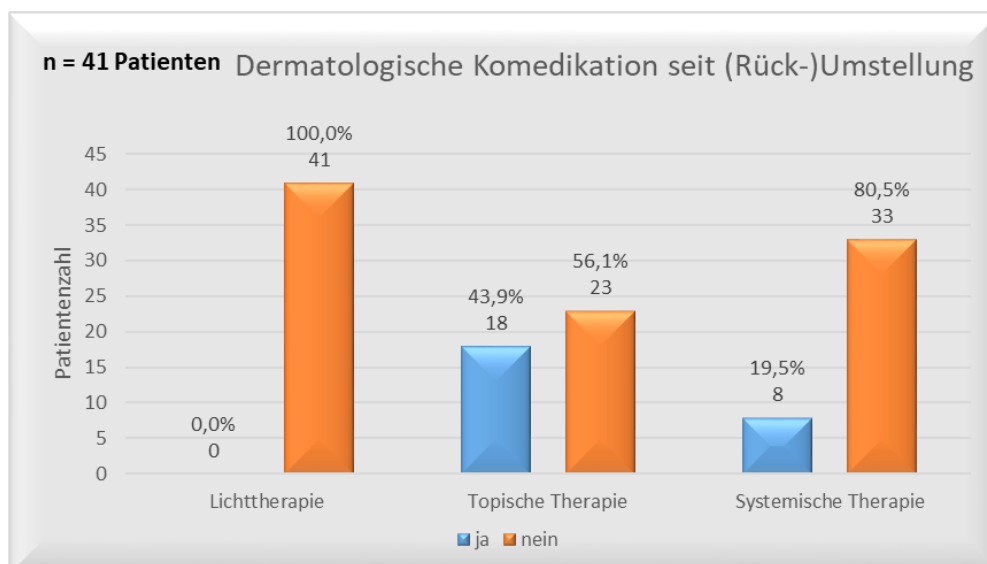


Abbildung 41: Dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41

Unter den 8 Patienten mit systemischer Komedikation wurde nochmal zwischen MTX-Gabe und sonstiger Therapie differenziert. 62,5% (5/8) wurden zusätzlich mit MTX therapiert,

37,5% (3/8) der Gruppe bekamen eine sonstige systemische Komedikation in Form von Analgetika, Cortison oder Leflunomid (Abb. 42).

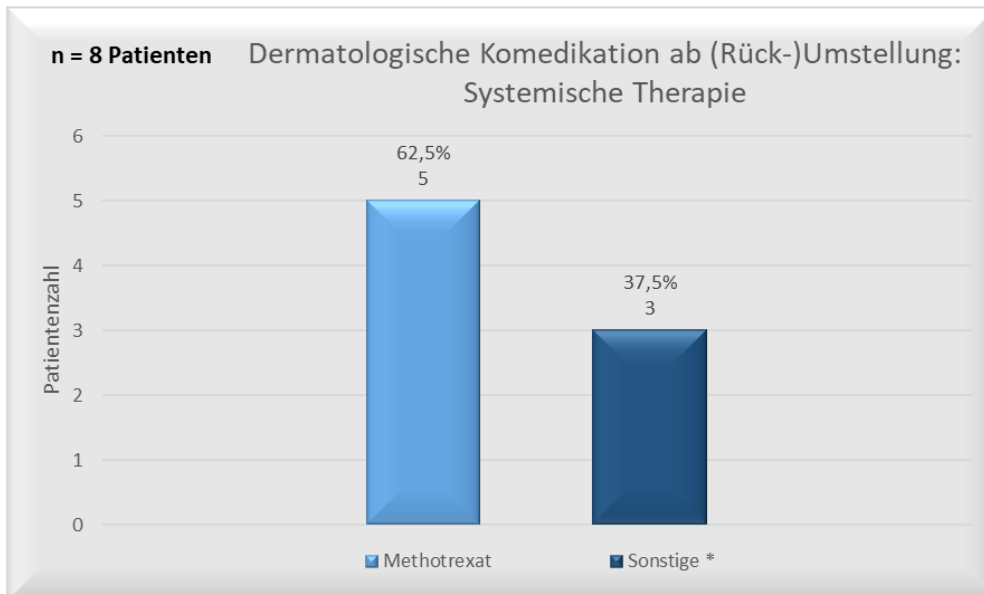


Abbildung 42: Dermatologische Komedikation ab (Rück-)Umstellung: Systemische Therapie in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 8

Sonstige \* = Analgetika, Cortison, Leflunomid

#### 4.8.4 (Rück-)Umstellungsgründe

Zur vertiefenden Beurteilung der (Rück-)Umstellungen auf eine andere Therapie wurden die Gründe und die Anzahl dieser pro Patient abgebildet.

Die Abbildung 43 demonstriert, dass mehr als die Hälfte der Gruppe (56,1%, 23/41) als Grund eine Hautverschlechterung äußerte. Als weitere (Rück-)Umstellungsgründe nannten je 68,3% (28/41) Gelenkverschlechterungen und allgemeine Wirkverschlechterung. Als weitere Gründe gaben 17,1% (7/41) Schmerzen bei der Injektion und je 12,2% (5/41) gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit an. Weitere 7,3% (3/41) beschrieben Kopfschmerzen. 46,3% (19/41) des Kollektivs führten unterschiedlichste Rückumstellungsgründe, die unter „Sonstige“ gruppiert wurden, auf. Dabei wurden u. a. Abszesse, Dysphagie, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislaufprobleme, Panikattacken und Schmerzen angegeben.

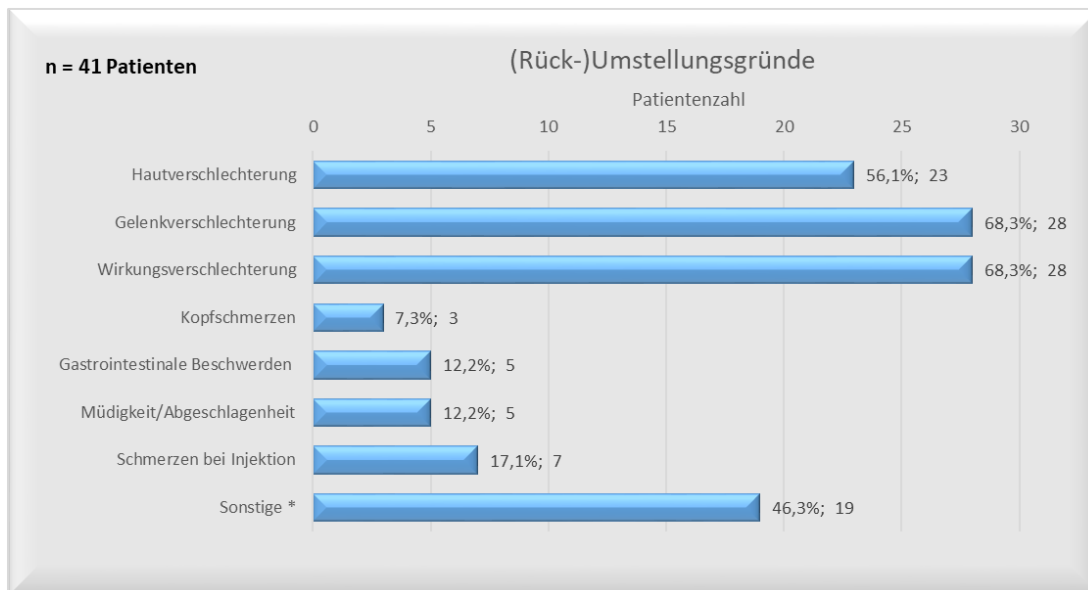


Abbildung 43: (Rück-)Umstellungsgründe in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41

Sonstige \* = Abszesse, Anstieg des C-reaktiven Proteins, Arthralgien, Dysphagie, Dysurie, Erythematöse Knoten, Fibromyalgie Zunahme, Follikulitiden, Gehörverschlechterung, Gewichtsverlust, Gingivitis, Haarausfall, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislauf (Herzrasen, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie), Miktionsbeschwerden, Mykosen, Nykturie, Panikattacken, Pruritus, Rosazea, (schuppende) Rötungen (Gesicht), Rückenschmerzen, Schmerzen generalisiert, Schwellungen, Warzen an Händen und Steiß

Die folgende Graphik zeigt erneut die (Rück-)Umstellungsgründe, jedoch präziser getrennt nach Diagnose der Patienten.

Unter den 35 rückumgestellten Psoriatikern beschwerten sich 26/41 Patienten (74,3%) über eine Gelenkverschlechterung. 22/41 Personen (62,9%) gaben eine Wirkverschlechterung seit der Biosimilar-Therapie als Grund an. 48,6% (17/41) nannten Hautverschlechterung und je 8,6% (3/41) formulierten Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Schmerzen bei der Injektion als Rückumstellungsgründe. 11,4% (4/41) der Patienten beschrieben Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit. 37,1% (13/41) meldeten sonstige Gründe, wie z.B. Dysphagie, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislaufprobleme, Panikattacken und Schmerzen.

Bei den HS-Patienten wurden von 100,0% (6/6) der Gruppe jeweils Hautverschlechterung und allgemeine Wirkverschlechterung angegeben. 2/6 Patienten (33,3%) nannten Gelenkverschlechterung. Weitere 2/6 Personen (33,3%) äußerten gastrointestinale Beschwerden. 16,7% (1/6) beschwerten sich über Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, während 100,0% (6/6) sonstige (Rück-)Umstellungsgründe formulierten, wie z.B. Abszesse, Follikulitiden, Gingivitis, Haarausfall, Juckreiz, Miktionsbeschwerden und Nykturie (Abb. 44).

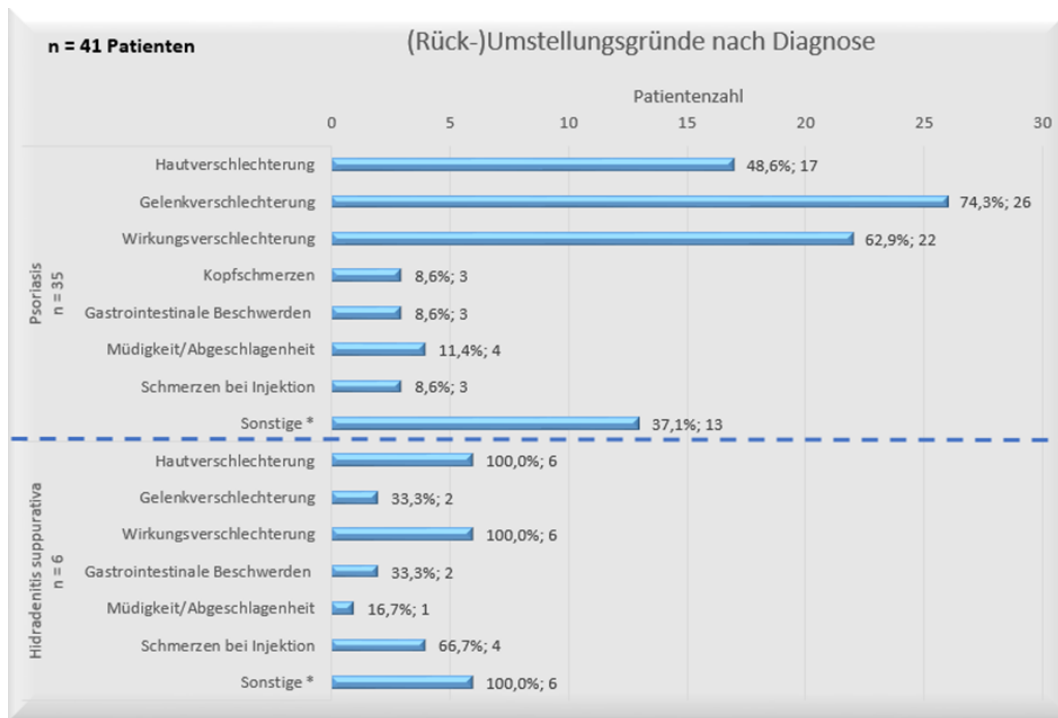


Abbildung 44: (Rück-)Umstellungsgründe nach Diagnose in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Psoriasis n = 35, Hidradenitis suppurativa n = 6)

Sonstige \* = Abszesse, Anstieg des C-reaktiven Proteins, Arthralgien, Dysphagie, Dysurie, Erythematöse Knoten, Fibromyalgie Zunahme, Follikulitiden, Gehörverschlechterung, Gewichtsverlust, Gingivitis, Haarausfall, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislauf (Herzrasen, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie), Miktionsbeschwerden, Mykosen, Nykturie, Panikattacken, Pruritus, Rosazea, (schuppende) Rötungen (Gesicht), Rückenschmerzen, Schmerzen generalisiert, Schwellungen, Warzen an Händen und Steiß

Die aufgetretenen (Rück-)Umstellungsgründe unterschieden sich in ihrer Häufigkeit aus Patientensicht. Während manche Patienten nur einen einzigen Grund äußerten, gaben andere durchaus mehrere an. Bei der Analyse der Anzahl der (Rück-)Umstellungsgründe pro Patient wurde das rückumgestellte Kollektiv nach den Diagnosen PS und HS aufgeteilt.

Von den insgesamt 35 Psoriatikern nannten 8,6% (3/35) einen einzigen (Rück-)Umstellungsgrund. 82,8% (29/35) der Gruppe beklagten 2-4 Gründe und 3/35 Patienten (8,6%) äußerten sogar 5 und mehr (Rück-)Umstellungsgründe. Unter den 6 HS-Patienten berichteten 33,3% (2/6) über 2-4 verschiedene Gründe, die einen Therapiewechsel verursachten. 66,7% (4/6) der Patienten offenbarten 5 und mehr (Rück-)Umstellungsgründe (Abb. 45).

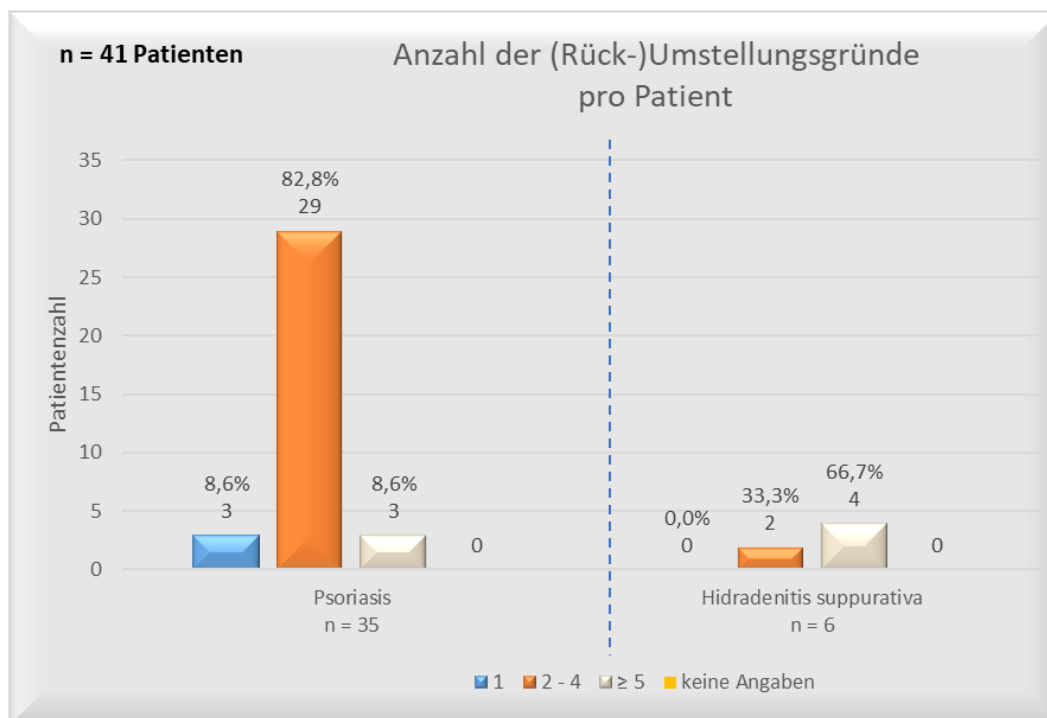


Abbildung 45: Anzahl der (Rück-)Umstellungsgründe pro Patient in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Psoriasis n = 35, Hidradenitis suppurativa n = 6)

Die folgende Graphik zeigt erneut die (Rück-)Umstellungsgründe, jedoch präziser getrennt nach den verabreichten Biosimilar-Präparaten (Adalimumab-Biosimilar und Etanercept-Biosimilar).

Unter den 41 rückumgestellten Patienten waren 34 mit Adalimumab-Biosimilar-Therapie und 7 mit Etanercept-Biosimilar-Therapie.

Von den 34 rückumgestellten Adalimumab-Patienten gaben 18/34 Patienten (52,9%) eine Hautverschlechterung an. 22/34 Personen (64,7%) beklagten eine Gelenkverschlechterung seit der Biosimilar-Therapie. 73,5% (25/34) der Patienten beobachteten Wirksamkeitsverschlechterung und 8,8% (3/34) Kopfschmerzen nach Umstellung auf das Biosimilar. Gastrointestinale Beschwerden wurden von 11,8% (4/34) und Schmerzen bei der Injektion von 20,6% (7/34) als Gründe genannt. 14,7% (5/34) der Patienten beschrieben Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit. 52,9% (18/34) meldeten sonstige Gründe, wie z.B. Dysphagie, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislaufprobleme, Panikattacken und Schmerzen.

Unter den 7 Etanercept-Patienten wurden von 85,7% (6/7) der Gruppe Gelenkverschlechterungen angegeben. 5/7 Patienten (71,4%) beschrieben ihrerseits Hautverschlechterungen. Weitere 3/7 Personen (42,9%) beschwerten sich über eine Wirksamkeitsverschlechterung. Eine Person (14,3%) äußerte gastrointestinale Beschwerden und ebenfalls eine Person (14,3%) formulierte sonstige Gründe (Abb.46).



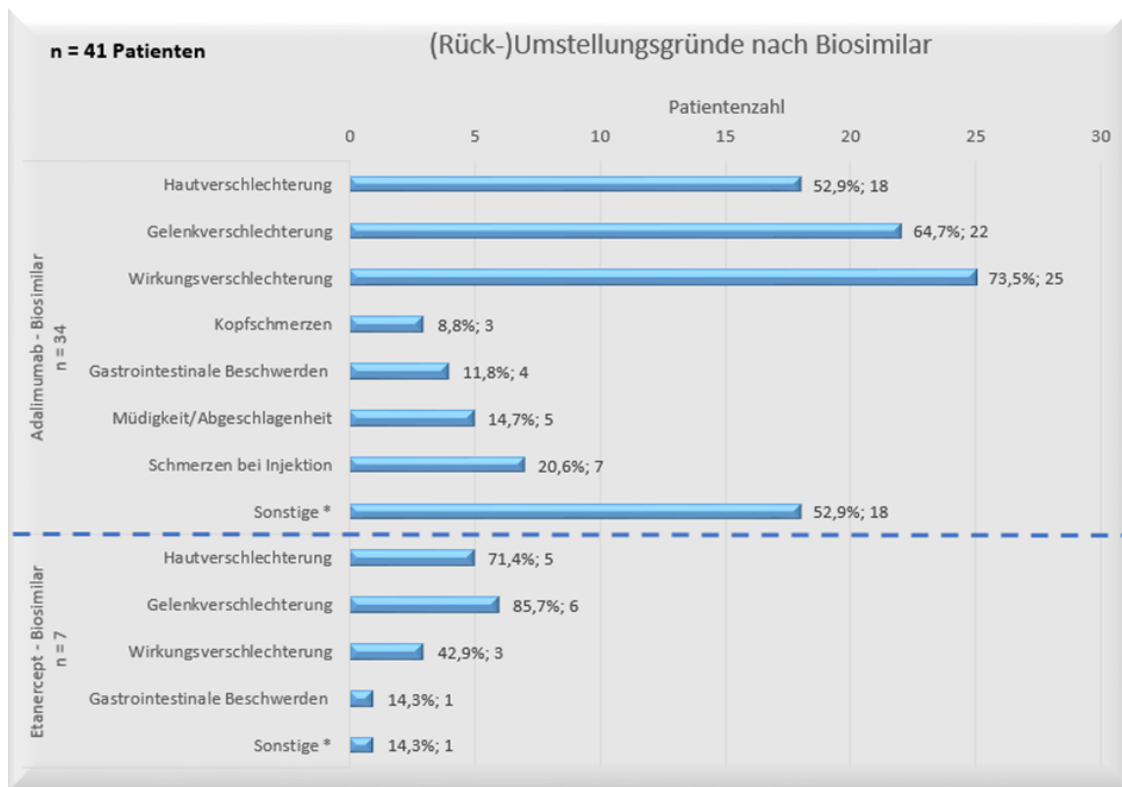


Abbildung 46: (Rück-)Umstellungsgründe nach Biosimilar in absoluten Zahlen und in prozentualer Verteilung; n = 41 (Adalimumab-Biosimilar n = 34, Etanercept-Biosimilar n = 7)

Sonstige \* = Abszesse, Anstieg des C-reaktiven Proteins, Arthralgien, Dysphagie, Dysurie, Erythematöse Knoten, Fibromyalgie Zunahme, Follikulitiden, Gehörverschlechterung, Gewichtsverlust, Gingivitis, Haarausfall, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislauf (Herzrasen, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie), Miktionsbeschwerden, Mykosen, Nykturie, Panikattacken, Pruritus, Rosazea, (schuppende) Rötungen (Gesicht), Rückenschmerzen, Schmerzen generalisiert, Schwellungen, Warzen an Händen und Steiß

## 5 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse ausgewertet und mit der aktuellen Literatur verglichen.

### 5.1 Generelle Probleme und Anforderungen bei der Datenauswertung

Die Daten der Arbeit wurden retrospektiv erhoben, sodass lückenhafte und von Behandlerseite unterschiedlich akribisch geführte Aktendokumentation und unvollständige Angaben von Patientenseite dafür sorgten, dass nicht alle gewünschten Daten verwendet werden konnten. Daher konnten der PASI-Score, der BSA und DLQI in dieser Arbeit wegen teilweise fehlender Angaben vorwiegend in den ersten Jahren der Therapie nicht grundsätzlich genutzt werden.

Darüber hinaus gab es eine Patientengruppe, die nach der Umstellung auf ein Biosimilar die Therapie einfach abbrach, nicht zum Wiedervorstellungstermin erschien, den Wohnort wechselte oder verstarb. Zudem existierte eine Gruppe an Patienten, der direkt ein Biosimilar verordnet wurde, sodass keine Umstellung von einem Biologikum auf ein Biosimilar betrachtet werden konnte. Alle diese Patienten wurden zwar erhoben, jedoch nicht in die Arbeit miteinbezogen.

### 5.2 Analyse des Patientenkollektivs: Geschlecht, Erkrankungsdauer, Alter und Diagnosen

Von den 259 analysierten Patienten hatten 94,0% eine PS, während 6,0% unter einer HS litten. Während das Kollektiv der PS-Patienten zu 72,0% aus Männern und 28,0% Frauen bestand, war die Geschlechterverteilung in der HS-Gruppe umgekehrt, da es hier 69,0% Frauen und 31,0% Männeranteil gab. Diese Ergebnisse deckten sich nicht mit den Angaben in der Literatur. Hier war unter den Psoriatikern eine Geschlechterverteilung von 54,3% Männern und 45,7% Frauen zu erkennen (104). Unter den HS-Patienten war die Geschlechterverteilung in der Literatur von Liang et al. wie folgt: weiblich : männlich ratio 0,92 (105). Generell konnte laut dieser Studie aber in den USA und Europa eine weibliche Prädominanz verzeichnet werden, während in der asiatischen Pazifikregion die Männer stärker von der HS betroffen waren (105).

Das Alter der Psoriatiker in unserer untersuchten Gruppe betrug im arithmetischen Mittel 54,0 Jahre, das der HS-Patienten 40,0 Jahre. In der Literatur betrug das arithmetische Mittel der Psoriatiker hingegen 44,2 Jahre. D.h. die Patienten waren rund 10 Jahre jünger. Die Krankheitsdauer der Psoriatiker unserer Erhebung seit Erstdiagnose liegt im Mittel bei 24,0 Jahren, die der HS-Patienten bei 11,0 Jahren.

Als häufigster PS-Typ im Gesamtkollektiv zeigte sich in der von uns untersuchten Patientengruppe die Diagnose der PsO in Kombination mit PsA sowie die PsO als alleinige Diagnose, während die anderen PS-Typen deutlich seltener vorkamen. Diese Ergebnisse

deckten sich mit den Angaben in der Literatur (4). Der Anteil der Patienten mit PsO (39,8%) sowie PsO in Kombi mit PsA (46,3%) lag in unserem Kollektiv in Summe bei 86,1%. Damit war er etwas höher als bei Menter et al., da diese einen Anteil von 80,0% angaben (40). Bei insgesamt 3,9% der untersuchten Patienten lag eine PPP vor (PPP 0,4%, PPP+PsO 2,3%, PPP+PsO+PsA 1,2%), was etwas mehr war als in der Studie von Wilson et al.. Dort betraf PPP 3,3% der Patienten (106). PsA wurde bei insgesamt 49,4% unseres Kollektivs diagnostiziert (PsA 0,4%, PsA+PsO 46,3%, PsA+PsO+PPP 1,2%, PsA+PsO+PI 1,5%). PI bestand in Summe (PI+PsO 1,9%, PI+PsA+PsO 1,5%) nur bei 3,4%. Wilson et al. hatte hingegen eine PsA-Häufigkeit von 2,4% (106) und PI ist so selten und manchmal in Kombination mit PsO, dass es häufig zur PsO gezählt wird (107).

Die HS als alleinige Diagnose in unserem Patientenkollektiv mit 5,4% vertreten. Die Kombination aus HS und PsA oder PPP existierte kaum. In der Literatur nach Liang ist die HS mit einer weltweiten Prävalenz von 0,3% vertreten, in Europa sind es 0,8% (105).

### **5.3 Analyse der Vortherapien: Art und Anzahl**

Bei der Analyse der Vortherapien vor einer Behandlung mit Biologika und einer eventuellen Umstellung auf Biosimilars zeigte sich, dass 93,4% der untersuchten Patienten eine Vortherapie hatten. Von diesen 242 Patienten erhielten 38,0% LT, 83,9% TT und 85,1% ST. Von den 206 Patienten mit vorangeschrittener ST wurden 29,6% mit bDMARDs, 2,9% mit tsDMARDs, 83,0% mit csDMARDs und 57,8% mit Sonstigen systemischen Präparaten vorbehandelt. Des Weiteren erhielten von den 61 Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung 37,7% eine Vortherapie mit 2 und mehr verschiedenen bDMARDs. Von den 171 Patienten mit csDMARD-Vortherapie bekamen 48,0% der Personen 2 oder mehr verschiedene tsDMARD-Präparate. Ob und wie viele Patienten (mehrere) Vortherapien, d.h. Präparate aus allen 3 DMARD-Gruppen erhielten wurde zwar erhoben, allerdings aufgrund der Komplexität nicht ausgewertet. In der aktuellen Literatur ließen sich keine konkreten Prozentzahlen bezüglich der Vorbehandlung von Patienten mit PS und HS herausarbeiten. Jedoch zeigt die S3-Leitlinie zur Therapie der PsO, dass sowohl LT, TT und ST, unter anderem bDMARDs, tsDMARDs und csDMARDs gängige Therapien sind, welche vor einer Behandlung mit Biologika und Biosimilars in der Regel ausgeschöpft werden (13, 83).

### **5.4 Komorbiditäten und Komedikation im Patientenkollektiv**

In einem nächsten Schritt stellten wir heraus, ob die Patienten unseres betrachteten Patientenkollektivs Komorbiditäten aufwiesen und folglich u.U. eine Komedikation zusätzlich zur dermatologischen Therapie erhielten. 68,7% der Patienten wiesen Begleiterkrankungen auf. Als häufigste Komorbidität wurde die arterielle Hypertonie (aHT) bestimmt (46,6% der Patienten). Gefolgt von 25,3% der Patienten mit Dyslipidämie, 17,4% mit Diabetes mellitus, 14,6% mit Adipositas. Auch Depressionen waren mit 13,5% vertreten. Insgesamt 4,5% der

Patienten litten an einer CED (3,9% Morbus Crohn, 0,6% Colitis ulcerosa). Der Anteil der Patienten mit einer Hepatosteatosi war mit 1,7% sehr gering. Jedoch hatten 80,3% des Kollektivs mit Komorbiditäten „sonstige“ Begleiterkrankungen, die sich in unterschiedlichsten Formen manifestierten (siehe S. 34f.). Vergleicht man diese Zahlen mit der aktuellen Literatur fällt auf, dass hier konkrete Prozentzahlen nicht zu finden sind. Stattdessen werden das gehäufte Auftreten von Begleiterkrankungen wie aHT, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas, CED, Depressionen und Hepatosteatosi bei Patienten mit PS mittels gepooltem odds ratio (OR) angegeben (z.B. bei Takeshita et al.) (108), was eine Vergleichbarkeit innerhalb dieser Arbeit erschwert. Jedoch zeigen die OR, die stets >1 sind, dass alle aufgeführten Komorbiditäten bei Patienten mit PS wesentlich häufiger auftreten als bei Patienten ohne PS.

Von unseren untersuchten Patienten lagen nur bei 214 der 259 Patientenakten Daten zur Komedikation vor. 45,1% (117/259) dieser Patienten erhielten im Erhebungszeitraum eine medikamentöse Cootherapie. Fast zwei Drittel der Patienten mit Begleittherapie (64,1%, 75/117) nahmen ein Antihypertensivum. 24,8% (29/117) wurden Lipidsenker verordnet. 23,9% (28/117) der Gruppe bekam Antidiabetika. 25/117 Patienten (21,4%) waren mit Antidepressiva therapiert. Über zwei Drittel des Kollektivs (67,5%, 79/117) erhielten eine andere „sonstige“ Komedikation. Diese Zahlen decken sich nur grob mit den Zahlen der Komorbiditäten. Auffällig ist, dass wesentlich mehr Patienten Antihypertensiva nahmen, als es offenbar an aHT Erkrankte gab. Ebensoles gilt für die Zahlen bezüglich der Behandlung eines Diabetes mellitus oder einer Dyslipidämie. Die Prozentzahl der Komedikation ist höher als die Prozentzahl der von der jeweiligen Komorbidität betroffenen Patienten. Dies lässt sich ggfs. auf fehlerhafte Patientenangaben oder eine leichtfertige Medikamentenverordnung bei klinisch nur gering ausgeprägtem Krankheitsbild zurückführen.

### **5.5 Analyse der erfolgten Biologikatherapie inklusive dermatologischer Komedikation vor Umstellung**

Etwas mehr als drei Viertel (76,4%) der von uns untersuchten Patientengruppe erhielten eine Biologikatherapie mit dem Wirkstoff Adalimumab, während 23,6% mit Etanercept behandelt wurden. Beim Splitten der Gesamtgruppen nach Diagnose ergab sich, dass 74,9% der Psoriatiker Adalimumab bekamen und 25,1% Etanercept. Die HS-Patienten wurden vor Umstellung alle mit Adalimumab behandelt.

Zusätzlich zum verabreichten Biologikum erhielt 1 Patient (0,4%) als dermatologische Komedikation eine topische Therapie. 70,7% des erhobenen Kollektivs erfuhren eine TT und 29,0% eine zusätzliche ST in Form von MTX (56,0% der Patienten mit ST) oder Sonstigen systemischen Präparaten (44,0% der Patienten mit ST) (z.B. Analgetika, Cortison, Leflunomid).

Ob die begleitende Therapie Einfluss auf die Effektivität und Stärke der Wirkung des Biologikums hatte, konnte den vorliegenden Daten nicht entnommen werden und war auch nicht Fokus der Arbeit. Demzufolge können auch keine Aussagen darüber getroffen werden, ob ein „Weglassen“ der dermatologischen Komedikation zum Biologikum einen negativen Einfluss auf den Therapieverlauf darstellen würde.

## **5.6 Therapieumstellung von Biologika auf Biosimilars**

Von den 259 betrachteten Patienten wurden insgesamt 206 (79,5%) auf Biosimilars umgestellt. Der restliche Anteil des Kollektivs erhielt keine Biosimilars und wurde dementsprechend bei der folgenden Analyse nicht weiter beleuchtet.

Unter den 206 umgestellten Patienten, waren 159 Patienten, die zuvor mit Adalimumab behandelt wurden. 47 Patienten bekamen ursprünglich Etanercept. Von den Adalimumab-Patienten erhielten 58,5% Hulio®, 32,7% Imraldi®, 8,2% Amgevita® und 0,6% Hyrimoz®.

In der Literatur gab es aktuell keine publizierten Studien, die einen Switch von Adalimumab auf mehrere verschiedene Biosimilars untersuchten. Deshalb kann hier kein direkter Vergleich gezogen werden. Allerdings existieren einige wenige Studien und Erhebungen die sich jeweils mit dem Switch von Adalimumab nur auf Amgevita® (PsO-Patienten) (109, 110), nur auf Imraldi® (rheumatoide Arthritis (RA)-Patienten) (111, 112), nur auf Hyrimoz® (PsO- und RA-Patienten) (113) und nur auf Hulio® (RA) (114) beschäftigen. Alle besagten Studien ergaben, dass TNF- $\alpha$ -Biosimilars eine vergleichbare Effektivität, Immunogenität sowie Verträglichkeit im Vergleich zu ihrem Originator-Biologikum aufweisen (5). Hierbei gilt jedoch anzumerken, dass nach wie vor nur wenige Studien an Patienten mit PsO (5) und nahezu gar keine Erhebungen und Auswertungen an Patienten mit HS durchgeführt wurden, sodass eine Erweiterung der Menge an verfügbaren Daten mit dieser Thematik erstrebenswert ist.

Von unseren Etanercept-Patienten wurden 68,0% auf Benepali®, 27,7% auf Erelzi® und 4,3% auf Nepexto® umgestellt.

Auch hier gab es in der Literatur aktuell keine publizierten Studien, die einen Switch von Etanercept auf mehrere verschiedene Biosimilars innerhalb der Studie untersuchten. Folglich kann hier erneut kein direkter Datenvergleich gezogen werden. Jedoch existieren ein paar Studien, in welchen der Switch von Etanercept auf Benepali® erfolgte, allerdings nur bei Patienten mit RA (115). Bisher gab es noch keine solche randomisierten Phase III Studien an Patienten mit PS. PS-Studien mit Benepali®, die dessen Sicherheit des Switchs betrachten, sind bisher auf retrospektive Analysen limitiert (5). So z.B. Erhebungen von Lund et al., Gisondi et al. und Giunta et al. (116-118). Darüber hinaus untersucht die EGALITY-Studie von Griffith et al. den Switch von Etanercept auf Erelzi® an PS-Patienten (7). Auch diese Erhebung zeigt vergleichbare Ergebnisse in Effektivität, Immunogenität und

Verträglichkeit zwischen Biologikum und dem Biosimilar, welches über den PASI ermittelt wurde (5). Konkrete Studien zum Switch von Biologikum auf Biosimilar an HS-Patienten sind aktuell nicht verfügbar.

Anschließend wurde in unserer Erhebung beleuchtet, auf welche Biosimilarpräparate die Patienten mit den Diagnosen PS und HS umgestellt wurden. Dabei war auffällig, dass unter den 193 Psoriatikern fast die Hälfte (48,2%) auf Hulio® umgestellt wurden. 21,8% auf Imraldi®, 16,6% auf Benepali®, 6,7% auf Erelzi®, 5,2% auf Amgevita® und lediglich 1,0% auf Nepexto® und sogar nur 0,5% auf Hyrimoz®. Unter den HS-Patienten hingegen wurden 76,9% auf Imraldi® und 23,1% auf Amgevita® umgestellt. Weitere Präparate kamen in der untersuchten Gruppe nicht zum Einsatz.

### **5.6.1 Dermatologische Komedikation seit Umstellung**

Zusätzlich zum verabreichten Biosimilar erhielten 2 Patienten (1,0%) als dermatologische Komedikation LT. 56,3% des umgestellten Kollektivs erfuhren eine TT und 25,2% eine zusätzliche ST in Form von MTX (61,5% der Patienten mit ST) oder Sonstigen systemischen Präparaten (38,5% der Patienten mit ST) (z.B. Analgetika, Cortison, Leflunomid). In den oben aufgeführten Studien wurde die dermatologische Komedikation während der Switch-Studien (Umstellung der Biologikatherapie auf eine Therapie mit dem entsprechenden Biosimilar) nicht erfasst, sodass hier keine Vergleiche gezogen werden können.

### **5.7 Erste Wiedervorstellung:**

Bei der weiteren Analyse der erhobenen Patientendaten fiel auf, dass nach erfolgter Therapieumstellung von den 206 Personen nur noch 94,2% wiedervorstellig wurden. Ganze 5,8% nahmen diesen Termin nicht wahr, wodurch sich das Kollektiv erneut etwas reduzierte.

#### **5.7.1 Analyse des Gesamtbefindens der Patienten**

Am ersten Kontrolltermin nach Umstellung wurde das Gesamtbefinden der Patienten erhoben. Da nicht alle Patienten ihren ersten Kontrolltermin nach 3 Monaten hatten, wurde die Darstellung der ersten Wiedervorstellung in vier Zeiträume gruppiert. 0-3 Monate, 3-6 Monate, 6-9 Monate und mehr als 9 Monate. Insgesamt ergab die Analyse der 4 Gruppen allerdings, dass nur 53 Patienten (27,3%) keine Besserung ihres Gesamtbefindens verspürten, während 141 Patienten (72,7%) ein unverändertes oder gar verbessertes Gesamtbefinden vorweisen konnten.

Die Ergebnisse wurden durch Ja/Nein-Befragungen der Patienten im ersten Wiedervorstellungsgespräch erhoben. Vergleicht man diese Angaben mit den Ergebnissen der NOR-SWITCH-Studie, so zeigt sich, dass es bei keinem Psoriatiker (0,0%) zu einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach 26 Wochen kam. Auch bei den PsA-Patienten

war die Zahl der Krankheitsverschlechterungen im akzeptablen Bereich: insgesamt ergab sich eine Differenz zu den Werten vor der Umstellung von -14,6% (85, 119). D.h. es ergaben sich relativ wenige Verschlechterungen. Dennoch sind Verschlechterungszahlen und Veränderung des Gesamtbefindens nur bedingt vergleichbar. Die Daten zeigen aber durchaus Ähnlichkeiten. Auffällig war in der NOR-SWITCH-Studie ebenfalls, dass es bei 100,0% der Psoriatiker nach 26 Wochen zur Remission kam. Die NOR-SWITCH-Studie schloss keine HS-Patienten ein (85).

Die PASI, BSA und DLQI-Werte können bei unseren Patienten leider nicht herangezogen werden, da diese nur unvollständig vorhanden sind. Dadurch ist eine direkte Vergleichbarkeit mit aktuellen Studien nicht gegeben, da diese Erhebungen, die meist prospektive randomisierte Phase III Studien sind, in der Regel den PASI als Messwert für ein Anschlagen der Therapie sowie die Beurteilung der Vergleichbarkeit von Biosimilar und Biologikum in Effektivität und Wirksamkeit nutzen. Dennoch zeigt sich, dass bei unseren Patienten über 72,7% nach dem Switch ein unverändertes oder sogar verbessertes Gesamtbefinden ergab. Die Studie von Blauvelt et al. zeigte ähnliche PASI-Werte in den Gruppen die Adalimumab erhielten sowie in den Gruppen die Hyrimoz® bekamen. Es konnten keinerlei signifikante Unterschiede in Effektivität sowie Immunogenität festgestellt werden (5, 113). Dies könnte man entfernt mit dem Gleichbleiben bzw. dem Bessern des Gesamtbefindens unserer Patienten vergleichen. Laut Reynolds gab es zum Februar 2020 noch keine Studien, die die Effektivität von Imraldi® in der PS-Behandlung untersuchten. In der Therapie der RA konnten beim Switch von Adalimumab zu Imraldi® ähnliche Häufungen von anti-drug antibodies (ADAs) in den beiden Gruppen verzeichnet werden (33,1% [Imraldi®] vs 32,0% [Adalimumab]) (5, 112). Diese Werte kann man nicht auf die Behandlung der PS übertragen, dafür müssen erst noch einige Studien durchgeführt werden. Auch die randomisierte klinische Doppelblindstudie von Papp (109) und die Ergebnisse von Gooderham (110) zeigen, dass die Effektivität von Amgevita® der von Adalimumab in der PS-Behandlung vergleichbar ist. Es gab keine Unterschiede in der Häufung von „adverse events“ oder ADAs zwischen den betrachteten Gruppen. Bei Gooderham zeigte sich, dass die Zahlen der ADAs sich in allen 3 Gruppen (Behandlung mit Adalimumab, Behandlung mit Amgevita®, Behandlung mit Adalimumab und Switch zu Amgevita®) vergleichbar entwickelten (5, 110). Es ist unumstritten, dass auch diese Zahlen nicht direkt mit unserer Ja/Nein-Befragung vergleichbar sind, jedoch zeigen sie nach ihrer Interpretation ähnliche Tendenzen. Interessant wäre es in einer anschließenden Arbeit in Form einer prospektiven klinischen Studie unser Patientenkollektiv noch einmal erneut auf konkrete Entwicklungen der PASI, DLQI und BSA-Werte zu untersuchen um die in dieser Arbeit herausgefundenen Ergebnisse zu vertiefen und daran anzuknüpfen.

### 5.7.2 Analyse der Wirkung auf Haut und Gelenke

Die Wirkung der Biosimilars auf Haut und Gelenke zeigte, dass 16,0% des Gesamtkollektivs über eine Besserung des Hautbildes berichteten und 66,0% immerhin einen stabilen Befund äußerten. Somit wirkte sich die Therapieumstellung bei 82,0% der untersuchten Gruppe positiv bzw. nicht verschlechternd aus. Auch bei der Auswertung des Gelenkbefundes fiel auf, dass 10,3% eine Besserung verspürten und immerhin 69,1% keine Verschlechterung, sondern einen stabilen Zustand beschrieben. Insgesamt konnten also 79,4% der untersuchten Patienten keine Verschlechterung durch die Umstellung von Biologika auf Biosimilars verzeichnen.

Bei der Analyse der Daten getrennt nach den Diagnosen PS und HS fiel dann jedoch auf, dass von den Psoriatikern 69,1% über einen stabilen Hautbefund und 15,5% über eine Verbesserung dessen berichteten. Bei den HS-Patienten hingegen bemerkten sowohl 23,1% eine Verbesserung der Haut, als auch 23,1% einen stabilen Befund. Während also 53,8% der HS-Patienten eine Verschlechterung verzeichnen konnten, war dies bei den Psoriatikern lediglich bei 14,4% der Fall. Folglich stellt sich die Frage, ob die Behandlung einer HS mittels Biosimilar genauso effektiv ist wie mit einem Biologikum. Unsere Zahlen zeigen immerhin bei über der Hälfte der Patienten eine Verschlechterung, doch gilt es anzumerken, dass es sich um ein sehr kleines Kollektiv handelt und daher dringend eine isolierte Switch-Studie mit einer größeren Kohorte, die denselben Sachverhalt untersucht, durchgeführt werden sollte.

Die Analyse des Gelenkbefundes zeigte, dass von den Psoriatikern erneut 68,0% (wie schon beim Hautbefund) über einen stabilen und immerhin 11,0% über eine Verbesserung dessen berichteten. Bei den HS-Patienten bemerkten sogar ganze 84,6% eine Stabilität der Gelenke, jedoch niemand (0,0%) eine Verbesserung. Während also 15,4% der HS-Gruppe eine Verschlechterung angab, waren es mit 20,4% der Patienten aus der PS-Gruppe nur 5,0% mehr.

Auch wenn die Kollektive der Patienten in ihrer Größe sehr unterschiedlich waren (181 Psoriatiker vs. 13 HS-Patienten) fällt jedoch ganz klar auf, dass die Therapieumstellung bei den PS-Patienten in der Summe - den Hautbefund betreffend – bessere symptomatische Konsequenzen mit sich brachte als bei der untersuchten HS-Gruppe. Bei der Betrachtung der Gelenke ist der prozentuale Anteil mit der Angabe einer Verschlechterung der Symptome zwischen den Diagnosen ausgeglichener. Hierbei wäre es für die Zukunft interessant zu beleuchten, ob sich diese Daten durch die Untersuchung größerer Patientenkollektive reproduzieren und somit weiter bestätigen lassen.

Zudem gibt die aktuelle Literatur zurzeit noch keine veröffentlichten Studien preis, welche den isolierten Haut- und Gelenkbefund von Psoriatikern und HS-Patienten im Rahmen von Switch-Studien erheben und analysieren. Dennoch zeigen unsere Zahlen überwiegend das,



was den Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars gleichkommt. Diese stellen nämlich aufgrund der aktuellen Evidenzlage fest:

*„Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.“ (S.2) (120).*

### **5.7.3 Analyse der Beschwerden und Nebenwirkungen (Anzahl und Art)**

Darüber hinaus wurde zur Beurteilung der Verträglichkeit der Biosimilars die Patientenzahl mit Beschwerden und/oder Nebenwirkungen insgesamt, die Anzahl der Beschwerden pro Patient und die Art der Nebenwirkungen bzw. Beschwerden abgebildet.

Die Analyse dessen ergab, dass am ersten Kontrolltermin 64,9% der Patienten keinerlei Beschwerden bzw. Nebenwirkungen angaben. Interessanterweise verhielten sich die Zahlen bei den verschiedenen Diagnosen geradezu diametral. Während in der PS-Gruppe 67,4% keinerlei Beschwerden äußerten, berichteten in der HS-Gruppe 69,2% von unerwünschten Beschwerden und/oder Nebenwirkung seit Therapieumstellung.

In der Extensionsphase der NOR-SWITCH-Studie zeigt sich, dass 44,0% der Patienten der Erhaltungsarm-Gruppe unerwünschte Ereignisse aufwiesen. 7,0% des Kollektivs sogar Schwerwiegende. In der Switch-Arm-Gruppe waren 40,0% der Patienten von unerwünschten Ereignissen betroffen. 4,0% hatten Schwerwiegende (85).

Für die Anzahl der Beschwerden pro Patient lässt sich festhalten, dass unter den 68 Patienten mit Beschwerden (59 Psoriatiker, 9 HS-Patienten) 62,7% der Psoriatiker zwischen 2 bis 4 verschiedene Beschwerden bemerkten und sogar 5,1% 5 und mehr Beschwerden äußerten. In der HS-Gruppe waren es auch immerhin 55,6% mit 2 bis 4 Beschwerden und ganze 22,2% mit 5 und mehr Beschwerden.

Diese Ergebnisse der Anzahl an verschiedenen Beschwerden pro Patient zeigen deutlich, dass wenn überhaupt Beschwerden und Nebenwirkungen durch den Therapiewechsel auftraten, dies dann doch in erhöhter Anzahl zu verzeichnen war.

Auch in der NOR-SWITCH-Studie wurde die Anzahl der unerwünschten Ereignisse erhoben. Allerdings nicht wie in dieser Arbeit gruppiert, sondern einfach numerisch.

So zeigte sich dort, dass bei 87 Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Erhaltungsarm-Gruppe) insgesamt 145 unerwünschte Ereignisse auftraten. In der Switch-Arm-Gruppe wurden 118 unerwünschte Ereignisse auf 74 Patienten vereinigt. Dies zeigt, dass die Patienten in der Regel mehr als eine Nebenwirkung aufwiesen. In der Switch-Arm-Gruppe im arithmetischen Mittel waren es 1,59 Ereignisse pro Patient. In der Erhaltungsarm-Gruppe waren es im Mittel 1,66 Ereignisse pro Patient (85). Auffällig ist, dass die Patienten dieser

Erhebung – wenn sie denn Beschwerden oder Nebenwirkungen hatten – eine höhere Anzahl derer auf sich vereinigten als die Patienten der NOR-SWITCH-Studie.

Die Aufschlüsselung der Art der Beschwerden nach Medikamentenumstellung in dieser Erhebung war von besonderem Interesse. Deshalb wurden diese Daten einmal für das Gesamtkollektiv (68 Patienten mit Beschwerden und Nebenwirkungen) sowie getrennt nach den Diagnosen PS (59 Patienten) und HS (9 Patienten) erhoben und ausgewertet. Hierbei wurde jeweils untersucht, ob mindestens eine Beschwerde vorlag oder nicht. Es wird nicht gezeigt, ob ein Patient mehrere Arten von Beschwerden auf sich vereint (vgl. Abb. 28).

Bei der Analyse der 68 Patienten fiel auf, dass über die Hälfte (51,5%) eine Wirkungsverschlechterung seit Gabe des Biosimilars im Vergleich zum früheren Biologikum bemerkten. 45,6% hatten „Sonstige Beschwerden“ (Abszesse, Anstieg des C-reaktiven Proteins, Arthralgien, Dysphagie, Dysurie, Erythematöse Knoten, Fibromyalgie Zunahme, Follikulitiden, Gehörverschlechterung, Gewichtsverlust, Gingivitis, Haarausfall, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Juckreiz, Kreislaufbeschwerden (Herzrasen, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie), Miktionsbeschwerden, Mykosen, Nykturie, Panikattacken, Pruritus, Rosazea, (schuppende) Rötungen (Gesicht), Rückenschmerzen, Schmerzen generalisiert, Schwellungen, Warzen an Händen und Steiß). Ganze 8,8% hatten Kopfschmerzen, gefolgt von 8,8% mit Schmerzen bei der Injektion des Wirkstoffs. Ferner gab es je 5,9% mit GIT-Beschwerden und 5,9 % mit Müdigkeit / Abgeschlagenheit.

Der Vergleich mit der NOR-SWITCH-Studie zeigte, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse dort auf Nasopharyngitis (10% Erhaltungsarm-Gruppe, 4% Switch-Arm-Gruppe), Gastroenteritis (3% Erhaltungsarm-Gruppe, 2% Switch-Arm-Gruppe) und Harnwegsinfektionen (4% Erhaltungsarm-Gruppe, 1% Switch-Arm-Gruppe) begrenzt waren (85, 119). In der EGALITY-Studie (Biosimilar: Etanercept) waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Injektionsreaktionen (4,6% gepolter Switch-Arm, 4,3% gepolter Weiterbehandlungs-Arm), Kopfschmerzen (2,6% Switch, 1,7% Weiterbehandlung), Pharyngitis (2,6% Switch, 3,3% Weiterbehandlung), virale Infektionen der oberen Atemwege (2,6% Switch, 1,3% Weiterbehandlung) sowie Nasopharyngitis (2,0% Switch, 2,7% Weiterbehandlung) (7, 85). Auch die ADACCESS-Studie (Biosimilar: Adalimumab) liefert Daten zu unerwünschten Ereignissen (55,9% Weiterbehandlungs-Arm Humira®, 46,0% Switch-Arm von Humira® auf GP2017, 52,4% Weiterbehandlungs-Arm GP2017 und 57,0% Switch-Arm von GP2017 auf Humira®). Hier werden als häufigste Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Injektionsreaktionen, Erkrankungen des GIT, Hypertonie und Kopfschmerzen genannt. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden Ereignisse war in allen vier Untersuchungsgruppen (Weiterbehandlung

Humira®, Switch von Humira® auf Hyrimoz®, Weiterbehandlung Hyrimoz® und Switch von Hyrimoz® auf Humira®) vergleichbar (85).

In der PS-Gruppe wurde eine Wirkungsverschlechterung bei knapp der Hälfte (49,2%) der Patienten beobachtet, in der HS-Gruppe betraf dies rund zwei Drittel der Gruppe (66,7%). Sowohl bei den Psoriatikern als auch bei den HS-Patienten wurden „Sonstige Beschwerden“ als zweithäufigste Beschwerdeart festgestellt (HS 55,6%, PS 44,1%). Schmerzen bei der Injektion hatten von den HS-Patienten ein Drittel (33,3%), während nur 5,1% der Psoriatiker diese Beschwerde äußerten. Darüber hinaus hatten im Kollektiv der Psoriatiker 10,2% Kopfschmerzen, jeweils 6,8% GIT-Beschwerden und 6,8% Müdigkeit / Abgeschlagenheit als unerwünschte Beschwerden.

#### **5.7.4 (Rück-)Umstellungen**

Als weitere Fragestellung wurde untersucht, ob unter den Patienten mit Biosimilar-Therapie Personen existierten, die aufgrund der Intensität bzw. Stärke ihrer Beschwerden oder Nebenwirkungen am ersten Kontrolltermin eine (Rück-)Umstellung (auf Biologika oder eine ganz andere Therapie) erfuhren. Die Analyse ergab, dass 58,8% der Patienten mit Beschwerden am ersten Kontrolltermin, dennoch keine (Rück-)Umstellung erfuhren, sondern die Biosimilar-Therapie beibehielten. Bei genauerer Aufschlüsselung nach Diagnose zeigte sich, dass 44,4% der HS-Patienten am ersten Kontrolltermin rückumgestellt wurden, bei den Psoriatikern waren es nur 40,7%.

Es liegen in der Literatur keine aktuellen publizierten Studien vor, die sowohl PS-Patienten als auch HS-Patienten gleichzeitig untersucht. Dennoch gibt es einige Studien, die den Switch von Enbrel® zu z.B. Benepali® beschreiben. So zeigt die Erhebung von Emery et al. von 2017 keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Ansprechen, sodass nur 5,0% der Patienten der Switch-Gruppe und 5,6% der Patienten, die direkt ein Biosimilar erhielten, vorzeitig die Therapie abbrachen. 1,7% der Switch-Gruppe und 3,2% der Biosimilar-Gruppe beendeten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (121, 122). Auch die Daten von Hendricks et al. aus 2017 zeigen, dass nach dem Switch 11,0% der Patienten die Therapie nach 4 Monaten abbrachen (121, 123). Die Abbruchquoten sind deutlich geringer als in unserer Auswertung. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, Daten aus nationalen oder internationalen Registern werden zeitnah hier Auswertungen zeigen.

#### **5.8 Analyse der Therapie(rück-)umstellungen:**

Ein weiterer wichtiger Betrachtungsaspekt der Arbeit war die Analyse der Therapie(rück-)umstellungen. Dazu wurde betrachtet, wie viele der Patienten mit Biosimilar-Therapie diese innerhalb des Erhebungszeitraumes wieder beendeten. Hierbei wurde

herausgearbeitet, ob sie lediglich rückumgestellt wurden oder eine gänzlich andere Therapie bzw. einen anderen Wirkstoff erhielten.

Auch die Dauer der Biosimilar-Therapie bis zur erneuten Therapieänderung wurde beleuchtet. Darüber hinaus waren die dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung sowie die Art und Anzahl der (Rück-)Umstellungsgründe pro Patient von besonderem Interesse.

Während am 1. Kontrolltermin insgesamt 14,4% des Kollektivs rückumgestellt wurde, erhöhte sich dieser Patientenanteil bis zum Ende des Erhebungszeitraums auf etwa ein Fünftel (21,1%). Dies bedeutet wiederum, dass 78,9% der umgestellten Patienten auch über den Erhebungszeitraum hinaus bei der neuen Biosimilar-Therapie blieben. Konkret betraf dies 80,7% der Psoriatiker und etwas mehr als die Hälfte (53,8%) der HS-Patienten.

Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass - gemäß der Studie von Rabbitts et al. von 2017 - ein Jahr nach dem Switch 84,0% der Patienten weiterhin mit dem Biosimilar Benepali® behandelt werden. Es erfolgten lediglich 5 Therapieabbrüche aufgrund von Wirksamkeitsverlust (121, 124). Genauso zeigt die Erhebung von Sigurdardottir et al von 2017, dass 86,0% der ausgewerteten Patienten beim Switch von Enbrel® auf Benepali® nach 10 Monaten immer noch mit diesem behandelt werden. Lediglich 9 der 147 Patienten wurden auf Enbrel® zurück umgestellt (121, 125). Bei Holroyd et al. (2017) führten sogar 91,0% der Patienten nach dem Switch auf Biosimilar Etanercept unter gleichbleibender Wirksamkeit fort (121, 126). Die Ergebnisse waren vergleichbar mit unseren Erhebungen. Vergleicht man diese Zahlen mit den PS-Patienten unserer Erhebung so kann man feststellen, dass diese Prozentzahlen nicht weit auseinanderliegen.

### **5.8.1 Therapiedauer bis (Rück-)Umstellung**

Auch die Dauer der Biosimilar-Therapie bis zu einer Rückumstellung bzw. Umstellung auf eine andere Therapie wurde analysiert.

Hierbei ergab sich im Gesamtkollektiv ein arithmetisches Mittel von 5,2 Monaten Biosimilargabe. Der Medianwert betrug 4,3 Monate, bei einer zeitlichen Spanne von minimal 1,2 Monaten bis maximal 12,2 Monaten.

Im Vergleich dazu war in der Psoriatikergruppe das arithmetische Mittel mit 5,0 Monaten und der Medianwert mit 4,0 etwas geringer. Die Minimal- und Maximalwerte waren mit der Gesamtgruppe identisch. Unter den HS-Patienten ergab sich ein arithmetisches Mittel und ein Medianwert von 5,8 Monaten. Die kürzeste Gabe lag bei 2,8 und die Längste bei 12,0 Monaten.

Der Abgleich mit Studien aus der aktuellen Literatur ergab, dass in der Studie von Alten et al. (2017) die Rückumstellung der Patienten, falls diese stattfand, im Mittel nach 43 Tagen

erfolgte. Die Patienten wechselten dann zum Originalpräparat zurück. Die Patienten, die früher in Humira®-Behandlungen waren, wechselten nach dem Switch im Schnitt nach 57 Tagen zurück (122, 127). Hier zeigt sich, dass die Patienten deutlich früher rückumgestellt wurden als in unseren Daten, was damit zusammenhängen kann, dass die Psoriasis Patienten in unserem Klientel regelhaft nur einmal im Quartal zu einer Wiedervorstellung terminiert werden. Bei Holroyd et al. hingegen brachen die Patienten die Therapie im Median nach 93,6 Tagen ab (121, 126). Dies ist ebenso noch ca. 1 Monat früher als bei unserem Medianwert des Gesamtkollektivs (4,3 Monate).

### **5.8.2 (Rück-)Umstellung auf....**

Bei der Analyse der Art des Therapierückwechsels zeigte sich, dass 61,0% der rückumgestellten Patienten auf Adalimumab (Humira®) und 17,0% auf Etanercept (Enbrel®) zurückwechselten. 22,0% erhielten eine sonstige Therapie mit einem anderen Wirkstoff.

Von den rückumgestellten Patienten mit einem Adalimumab-Biosimilar erhielten 73,5% beim Rückwechsel wieder das ursprüngliche Adalimumab-Biologikum (Humira®) und 26,5% bekamen eine gänzlich andere Therapie mit anderen Wirkstoffgruppen verordnet (Antibiose, Guselkumab, Ixekizumab etc.). Von den rückumgestellten Personen mit einem Etanercept-Biosimilar erhielten alle (100,0%) wieder das Etanercept-Biologikum (Enbrel®).

Sowohl bei Sigurdardotti et al. als auch bei Chan et al. (2019) wurden die rückumgestellten Patienten jeweils wieder in die ursprüngliche Enbrel®-Therapie überführt (125, 128). Dies deckt sich komplett mit unseren Erhebungen zu den Enbrel®-Rückumstellungen. Alten et al. (2017) zeigt, dass die rückumgestellten Patienten, die in einer früheren Humira®-Therapie waren, ebenso wieder zu diesem Präparat zurückwechselten (121, 127). Alles in allem zeigt sich die Tendenz, dass die wenigen Patienten, die einen Rück-Switch erfuhren, i. d. R. zu ihrer früheren Therapieform zugeführt wurden. Eine Therapie mit anderen Wirkstoffen oder komplett andere Therapiewege wurden nicht beleuchtet bzw. aufgezeigt. Bei unseren Daten, war dies immerhin bei 22,0% der Patienten der Fall. Dies scheint in den aufgeführten Studien nicht die Regel zu sein.

### **5.8.3 Dermatologische Komedikation seit (Rück-)Umstellung**

Die Analyse der dermatologischen Komedikation seit (Rück-)Umstellung zeigte, dass 43,9% des Kollektivs eine TT erhielten. Nur knapp ein Fünftel (19,5%) bekamen zusätzlich zum Therapiewechsel eine ST in Form von MTX (62,5% der Patienten mit ST als dermatologische Komedikation) oder „Sonstigen systemischen Präparaten“ (37,5% der Patienten mit ST als dermatologische Komedikation) (z.B. Analgetika, Cortison, Leflunomid). Eine additive LT wurde nicht dokumentiert. Der Vergleich mit der Literatur ergab, dass in den aktuell vorliegenden Studien und Daten kein Fokus auf eine dermatologische Komedikation

bei Rückumstellungen von Biosimilar auf das Originalpräparat gelegt wurde. Folglich sind direkte Vergleiche aktuell nicht möglich.

#### **5.8.4 (Rück-)Umstellungsgründe und Anzahl der Gründe**

Auch die Zahl und Vielfalt der (Rück-)Umstellungsgründe war für diese Arbeit von besonderem Fokus. So zeigte sich eine breite, teilweise sehr individuelle Vielfalt an Gründen, die den Abbruch der Biosimilar-Therapie bzw. die Rückumstellung der Therapie verursachte und erklärte.

Über die Hälfte der Patienten (56,1%) nannten die Hautverschlechterung als (Rück-)Umstellungsgrund. Gelenkverschlechterungen und allgemeine Wirkungsverschlechterung gaben jeweils mehr als zwei Drittel des Kollektivs (68,3%) als Grund, die Therapie mit dem Biosimilar zu beenden, an. 46,3% nannten „Sonstige“ Gründe, welche eine Vielfalt an Nebenwirkungen und Gründen beinhalteten (siehe Abb. 41). 17,1% beendeten die Therapie wegen Schmerzen bei der Injektion. 12,5% nannten GIT-Beschwerden und weitere 12,5% Müdigkeit / Abgeschlagenheit als Rückumstellungsgründe. Kopfschmerzen wurden mit 7,3% am wenigsten genannt.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur so wird klar, dass auch hier die genannten (Rück-)Umstellungsgründe vielfältig sind. Bei Emery et al. brachen Patienten vor allem wegen unerwünschter Ereignisse die Therapie ab. Auch bei Hendricks et al. wurde die Behandlung aufgrund von Wirkverlust beendet (11,0%) (121-123). Auch Holroyd et al. gab an, dass 7 Patienten, aufgrund von fehlender Wirksamkeit die Therapie abbrachen. Ein Patient beendete wegen unerwünschter Ereignisse die Behandlung mit Benepali® (126). Auch bei Rabbitts et al. wurden 5 Therapieabbrüche aufgrund von Wirksamkeitsverlust verzeichnet, 3 wegen Infektionen (121, 124). Chan et al. (2019) zeigten, dass einige Patienten (13,0%) von Krankheitsverschlechterungen berichteten (Schmerzen, Steifheit). Auch Fatigue (11,0%), Schmerzen bei der Injektion (5,0%) und Infektionen (2,0%) wurden angegeben (128).

Betrachtet man nun die Anzahl der (Rück-)Umstellungsgründe pro Patient so zeichnet sich deutlich ab, dass unter den Psoriatikern 82,8% 2-4 Gründe angaben, und so eine (Rück-)Umstellung erfolgte. Nur 8,6% hatten fünf und mehr Gründe. Bei den HS-Patienten hingegen hatten zwei Drittel (66,7%) mindestens fünf und mehr (Rück-)Umstellungsgründe, die den Therapieabbruch mit dem Biosimilar auslösten. Ein weiteres Drittel führte ebenfalls zwei bis vier Gründe an. Hier sollten weitere Untersuchungen zeigen, inwieweit die unterschiedlich häufigen Beurteilungen in den verschiedenen Patientengruppen auf die Erkrankung und damit den Anspruch der Patienten zurückgeführt werden könnte.

Zusammenfassungen der Anzahl an (Rück-)Umstellungsgründen pro Patient wurden bisher nicht publiziert.

Der spezifische Blick auf die Rückumstellungsgründe je nach Diagnose unserer Patienten zeigte, dass alle HS-Patienten (100,0%), die rückumgestellt wurden, Hautverschlechterungen, Wirkungsverschlechterung und eine Fülle an „Sonstigen“ Gründen aufführten. Zwei Drittel (66,7%) äußerten Schmerzen bei der Injektion. Gelenkverschlechterungen und GIT-Beschwerden nannten 33,3%. Zuletzt wurde Müdigkeit / Abgeschlagenheit von 16,7% angegeben.

Bei den Psoriatikern war mit 74,3% die Gelenkverschlechterung der Hauptgrund. Gefolgt von 62,9% mit Wirkverschlechterung, 48,6% mit Hautverschlechterungen und 37,1% mit „Sonstigem“ als Begründung für die Rückumstellung. Kopfschmerzen, GIT-Beschwerden und Schmerzen bei der Injektion führten je 8,6% der Patienten an. Müdigkeit / Abgeschlagenheit war bei 11,4% Grund für den Rückwechsel.

Eine konkrete Aufschlüsselung der Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse nach PS und HS konnte in der Literatur nicht eruiert werden. Register zu den Erkrankungen werden zeitnah in großen Patientenkohorten Antworten auf die hier aufkommenden Fragen bringen.

Im Dokument „Switch-Studien mit Biosimilars - Supplement zum Leitfaden Biosimilars, 2. Auflage, Version 1.0, Januar 2021“ der AkdÄ ist eine Fülle an Erhebungen zu finden, welche den aktuellen Datenstand recht gut abbilden. In 27 Erhebungen zum Wirkstoff Etanercept und 9 Beobachtungen zum Wirkstoff Adalimumab, werden hier viele Erkenntnisse auch zu anderen Biosimilars gewonnen. Ihnen ist nahezu allen gemein, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit bzw. Wirksamkeit und Ansprechen des Biosimilars im Vergleich zu ihrem Biologikum existieren.

## **5.9 Ausblick**

Die Dermatose PS ist nach wie vor die häufigste chronisch inflammatorische, multifaktorielle Hauterkrankung und intensiver Forschungsgegenstand. Hierdurch werden Ätiologie und Pathomechanismus sukzessive immer besser verstanden. Dennoch sind sie bislang nicht vollends geklärt. Ähnliches gilt für die HS mit ihrer stark variierenden Prävalenz.

Daran anknüpfend sollten Therapieformen und -optionen stets spezifisch weiterentwickelt werden (129) um besonders auf die stark beeinträchtigte Lebensqualität der Patienten und deren somit sehr individuellen Bedürfnisse adäquat eingehen zu können (77). Dies gilt besonders im Hinblick darauf, dass eine Heilung derzeit noch nicht möglich ist (107).

Folglich ist eine Fortführung und Intensivierung der Forschung in Bezug auf die neuartige Therapieform mit Biosimilars als Alternative zu den Biologika äußerst wünschenswert, um u.a. auch aus Kostengründen eine Basis zu schaffen, um möglichst vielen Patienten eine

ausreichend wirkungsvolle Therapie ihrer Erkrankung und somit eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen.

Schon heute ist die Empfehlung der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars, Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, ggfs. auf ein Biosimilar umzustellen.

*„Nach Auswertung der vorhandenen und im Leitfaden der AkdÄ zusammengefassten Evidenz stellt die AkdÄ fest: Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.“ (S.2) (120).*



## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden retrospektive Daten zu ambulant behandelten Patienten der Sprechstunde für entzündliche Dermatosen der Hautklinik und Rheumaklinik der Universitätsmedizin Mainz bezüglich Krankheitslast, Nebenwirkungsrate sowie Beschwerden während und nach der Umstellung von einem Biologikum-Originalpräparat zu Biosimilar und ggfs. Rückumstellung zum Originalpräparat erhoben. Die Daten betreffen den Zeitraum zwischen 2019 und Ende Juni 2021. Die ICD Codes L40.0 – L40.5, L40.7 – L40.9 sowie Code L73.2 wurden bei der Erhebung eingeschlossen. Die Datenfilterung wurde durch Aktenrecherche mittels Erhebungsbogen (siehe Anhang) aus der elektronischen Patientenakte ermittelt.

Die Patienten wurden in zwei Diagnosegruppen (PS und HS) unterteilt und hinsichtlich ihres Alters, Geschlechtsverteilung und Krankheitsdauer charakterisiert. Hierbei fiel auf, dass 94,0% des Gesamtkollektivs PS-Patienten waren und 6,0% HS-Patienten. Die Psoriatiker waren im Mittel 14 Jahre älter (MW 54 Jahre) als die HS-Patienten (MW 40 Jahre). Die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Kollektive war diametral (PS-Patienten zwei Drittel männliche, HS-Patienten zwei Drittel weibliche Patienten).

Bezüglich der Diagnoseverteilung fiel auf, dass im PS-Kollektiv die PsO sowie die Kombinationserkrankung PsO mit gleichzeitiger PsA weit am häufigsten auftrat (insgesamt 86,1% aller Patienten), während die HS in der Regel als alleinige Diagnose vorkam.

Darüber hinaus wurden lokale und systemische Vortherapien vor der Biosimilarbehandlung dargestellt. Eine Vortherapie wurde nahezu bei allen Patienten (93,4%) eingesetzt. Neben der LT wurden bei der ST eine Fülle an bDMARDs und csDMARDs aber auch sonstige systemische Wirkstoffe wie z.B. Antibiotika, Analgetika und Glukokortikoide additiv angewandt.

Interessant waren auch die Häufigkeiten und Subgruppen der Komorbiditäten sowie deren Komedikationen. Über zwei Drittel des Gesamtkollektivs (68,7%) hatten eine co-assoziierte Erkrankung, wobei arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Adipositas als häufig diagnostiziert wurden. Auch depressive Erkrankungen traten verstärkt auf. Fast die Hälfte des Kollektivs (45,1%) wurde diesbezüglich co-therapiert, wobei hier anzumerken ist, dass 17,4% keine Angaben hinsichtlich einer möglichen Komedikation machten.

Drei Viertel des beobachteten Kollektivs erhielt vor Umstellung das Biologikum Humira®, ein Viertel Enbrel® bei gleichzeitiger Komedikation in Form von TT und / oder ST als Biologikum. An systemischen Wirkstoffen wurde in 56,0% der Fälle mit MTX additiv therapiert. Analgetika, Cortison und Leflunomid wurden in 44,0% der Fälle zusätzlich rezeptiert.

Die weitere Analyse zeigte, dass nur 79,5% der ursprünglichen Patientenkohorte auf ein Biosimilar umgestellt wurde. Gründe hierfür waren: Verweigerung des Therapiewechsels oder Therapieabbruch, Wohnortwechsel oder Überweisung in eine stationäre Behandlung. Während die PS-Gruppe auf die Präparate Hulio®, Imraldi®, Benepali®, Erelzi®, Amgevita®, Nepexto® und Hyrimoz® umgestellt wurde, erhielten die HS-Patienten die Wirkstoffe Imraldi® und Amgevita®. Hierbei fiel auf, dass der Wirkstoff Hulio® in der PS-Gruppe mit 48,2% sehr stark vertreten war, während in der HS-Gruppe Imraldi® sogar bei 76,9% der Patienten Anwendung fand. Die Gründe für diese ungleichmäßige Biosimilarauswahl bei der Umstellung lag unter anderem daran, dass zu Beginn und im Verlauf der Erhebung nur wenige Biosimilar zur Verfügung standen und in der Krankenhausapotheke auch nicht alle Biosimilar zur Verfügung standen, wenn Patienten während ihres stationären Aufenthaltes auf Biosimilar umgestellt wurden.

Anschließend wurde ein besonderes Augenmerk auf die Verträglichkeit der Biosimilars gelegt. Dazu wurde betrachtet, wie sich das Gesamtbefinden der wiedervorstellenden Patienten seit der Umstellung veränderte und ob - und wenn ja in welcher Form - eine Wirkung auf Haut und Gelenke zu verzeichnen war. Außerdem wurden auftretende Beschwerden und Nebenwirkungen beleuchtet. Innerhalb aller 4 Gruppen konnte am ersten Kontrolltermin ein im Vergleich zur Biologikatherapie überwiegend ein stabiles Gesamtbefinden oder gar eine Besserung belegt werden. Auch im Haut- sowie Gelenkbefund wurde überwiegend eine Stabilität oder gar Besserung festgestellt.

Nur 35,1% der Patienten äußerten Beschwerden am ersten Kontrolltermin, wobei hiervon im HS-Kollektiv über zwei Drittel der Patienten betroffen waren, im PS-Kollektiv hingegen nur knapp ein Drittel. Die Art der Beschwerden bzw. Nebenwirkungen zeigte sich in beiden Gruppen überwiegend in einer Wirkungsverschlechterung (PS-Gruppe 49,2%, HS-Gruppe 66,7%) sowie einer Vielzahl an „Sonstige“ Beschwerden (PS-Gruppe 44,1%, HS-Gruppe 55,6%).

Bei der Betrachtung wie viele der Patienten mit Biosimilar-Therapie diese innerhalb des Erhebungszeitraumes wieder beendeten stellten wir fest, dass 78,9% des umgestellten Gesamtkollektivs die Biosimilar-Therapie auch über den Erhebungszeitraum hinaus fortführten. Lediglich 19,3% der Psoriatiker, jedoch fast die Hälfte der HS-Patienten (46,2%) beendeten die Biosimilar-Therapie im gesamten Erhebungszeitraum. Dies geschah bei den Psoriatikern im Mittel nach 5,0 und bei den HS-Patienten nach 5,8 Monaten. Dies lässt schlussfolgern, dass im Falle eines Scheiterns der Biosimilar-Therapie, dies relativ frühzeitig - nämlich binnen eines halben Jahres - geschah. Bei längerem Therapieverlauf mit Biosimilars sank die Anzahl der Rückumstellungen, besonders in der PS-Gruppe, deutlich ab. Besonders spannend wäre es nun, in längerfristigen Studien mit höherer Probandenzahl zu untersuchen, ob sich diese Tendenz belegen und reproduzieren lässt. Im Falle einer

Rückumstellung wurde ausgehend vom Biosimilar i.d.R. auf das entsprechende Biologika-Original-Präparat zurückumgestellt, auch hier zu großen Teilen in Ergänzung einer TT und / oder ST. Hinsichtlich der vielfältigen und sehr individuellen Rückumstellungsgründe wurden generelle Wirkungsverschlechterung (68,3%), Gelenkverschlechterung (68,3%) und Hautverschlechterung (56,1%) im Gesamtkollektiv sowie in beiden Sub-Kollektiven als Hauptgründe herausgearbeitet und belegt.

Weitere Daten in nationalen und internationalen Registern der jeweiligen Erkrankungen werden in den nächsten Jahren vermehrt Daten generieren, umsomehr, da in den nächsten Jahren mit weiteren Biosimilar auch in anderen Wirkstoffgruppen zu rechnen ist. Diese sogenannten Real-Live\_Daten dienen dem besseren Patientenmanagement und somit dem Wohle des einzelnen Patienten.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Gerdes S, Mrowietz U, Augustin M, von Kiedrowski R, Enk A, Strömer K, et al. Biosimilars in der Dermatologie – Theorie wird Realität. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2018;16(2):150-62. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.13410> g.
2. AkdÄ. Biosimilars - Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ); 2017.
3. Terhorst D. Basics Dermatologie. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2016.
4. Nast A, Ammelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2017: AWMF online; 2017.
5. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Liao W, Wu JJ. Safety and Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Biosimilar Agents in the Treatment of Psoriasis. American Journal of Clinical Dermatology. 2020;21(4):483-91. DOI: 10.1007/s40257-020-00507-1.
6. EMA/EC. Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. Zugriff am: 05.06.2022. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf). 2019.
7. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. The British journal of dermatology. 2017;176(4):928-38. DOI: 10.1111/bjd.15152.
8. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(10):1613-20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203090.
9. WHO. Global Report on Psoriasis, Zugriff am: 01.05.2022. URL: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417?search-result=true&query=Global+report+on+psoriasis&scope=&rpp=10&sort\\_by=score&order=desc.2016](https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417?search-result=true&query=Global+report+on+psoriasis&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc.2016).
10. Gerdes S, Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2012;63(3):202-13. DOI: 10.1007/s00105-011-2230-x.
11. AMBOSS G. AMBOSS - Psoriasis vulgaris, Aktualisiert am: 13.10.2021. Zugriff am: 21.04.2022. URL: [https://www.amboss.com/de/wissen/Psoriasis\\_vulgaris/.2022](https://www.amboss.com/de/wissen/Psoriasis_vulgaris/.2022).
12. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2001;15(1):16-7. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2001.00192.x.
13. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W, Härle P, Klaus J, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm. : AWMF online; 2021.
14. Zouboulis C, Bechara F, Fritz K, Kurzen H, Liakou A, Marsch W, et al. S1 - Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa. : AWMF online; 2012, gültig bis 31.12.2017.
15. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. Journal of autoimmunity. 2010;34(3):J314-21. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.001.
16. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. The British journal of dermatology. 2009;160(5):1040-7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x.
17. Kurd SK, Richardson SK, Gelfand JM. Update on the epidemiology and systemic treatment of psoriasis. Expert review of clinical immunology. 2007;3(2):171-85. DOI: 10.1586/1744666x.3.2.171.
18. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. The New England journal of medicine. 2009;361(5):496-509. DOI: 10.1056/NEJMra0804595.

19. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *American family physician*. 2013;87(9):626-33.
20. Dika E, Bardazzi F, Balestri R, Maibach HI. Environmental factors and psoriasis. *Current problems in dermatology*. 2007;35:118-35. DOI: 10.1159/000106419.
21. Farkas A, Kemény L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis. *Skin pharmacology and physiology*. 2013;26(3):119-26. DOI: 10.1159/000348865.
22. AMBOSS G. AMBOSS - Acne vulgaris, Aktualisiert am: 12.04.2022. Zugriff am: 01.05.2022. URL: [https://www.amboss.com/de/wissen/Acne\\_vulgaris/2022](https://www.amboss.com/de/wissen/Acne_vulgaris/2022).
23. Jansen I, Altmeyer P, Piewig G. Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15(6):532-40. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2001.00303.x.
24. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermato-endocrinology*. 2010;2(1):9-16. DOI: 10.4161/derm.2.1.12490.
25. Gao M, Wang PG, Cui Y, Yang S, Zhang YH, Lin D, et al. Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *The Journal of investigative dermatology*. 2006;126(6):1302-6. DOI: 10.1038/sj.jid.5700272.
26. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science (New York, NY)*. 2010;330(6007):1065. DOI: 10.1126/science.1196284.
27. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S, et al. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life sciences*. 2007;80(24-25):2214-20. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.02.007.
28. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):490-5. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.008.
29. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;216(4):366-72. DOI: 10.1159/000119415.
30. Kahl C, Hansen B, Reich K. [Nail psoriasis--an ignored disorder. Pathogenesis, diagnosis and therapy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2012;63(3):184-91. DOI: 10.1007/s00105-011-2228-4.
31. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(2):224-31. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.07.042.
32. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatologic therapy*. 2007;20(1):60-7. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2007.00112.x.
33. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(4):539-61; quiz 62-3. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.11.911.
34. Canoui-Poitaine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(1):51-7. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.02.013.
35. Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2010;221(2):137-41. DOI: 10.1159/000315508.
36. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J. Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2011;223(4):349-55. DOI: 10.1159/000335373.
37. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2000;26(7):638-43. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.00043.x.
38. Coors E, Tsianakas A. Erythemat squamöse Erkrankungen, in *Duale Reihe Dermatologie*: Thieme; 2016.
39. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Current problems in dermatology*. 2009;38:1-20. DOI: 10.1159/000232301.

40. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-50. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
41. Schön MP. Pathophysiologie der Psoriasis. *derma-akt*. 2006;32(05):169-75. DOI: 10.1055/s-2006-925364.
42. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England). 2007;370(9583):263-71. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61128-3.
43. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342-50. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.12.014.
44. Dombrowski Y, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: a defense molecule with a potential role in psoriasis pathogenesis. *Experimental dermatology*. 2012;21(5):327-30. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01459.x.
45. Ouyang W. Distinct roles of IL-22 in human psoriasis and inflammatory bowel disease. *Cytokine & growth factor reviews*. 2010;21(6):435-41. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.007.
46. Croxford AL, Karbach S, Kurschus FC, Wörtge S, Nikolaev A, Yogev N, et al. IL-6 regulates neutrophil microabscess formation in IL-17A-driven psoriasiform lesions. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(3):728-35. DOI: 10.1038/jid.2013.404.
47. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866-73. DOI: 10.1038/nature05663.
48. Ley K. Functions of selectins. Results and problems in cell differentiation. 2001;33:177-200. DOI: 10.1007/978-3-540-46410-5\_10.
49. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(23). DOI: 10.3390/ijms222312793.
50. Sellheyer K, Krahl D. What causes acne inversa (or hidradenitis suppurativa)?--the debate continues. *Journal of cutaneous pathology*. 2008;35(7):701-3. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2008.01073.x.
51. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Experimental dermatology*. 2008;17(5):455-6; discussion 7-72. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00712\_1.x.
52. Jemec GB, Gniadecka M. Sebum excretion in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* (Basel, Switzerland). 1997;194(4):325-8. DOI: 10.1159/000246125.
53. van der Zee HH, Laman JD, de Ruyter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- $\alpha$ ) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *The British journal of dermatology*. 2012;166(2):298-305. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10698.x.
54. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2011;186(2):1228-39. DOI: 10.4049/jimmunol.0903907.
55. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *The British journal of dermatology*. 1999;140(1):90-5. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02613.x.
56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, Mouktaroudi M, Spyridaki E, Baziaka F, et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*. 2007;156(1):51-6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07556.x.
57. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *The British journal of dermatology*. 2008;158(4):691-7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08425.x.

58. Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human beta-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(1):58-65. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.033.
59. Emelianov VU, Bechara FG, Gläser R, Langan EA, Taungjaruwainai WM, Schröder JM, et al. Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *The British journal of dermatology*. 2012;166(5):1023-34. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10765.x.
60. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *The British journal of dermatology*. 1990;122(6):763-9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06264.x.
61. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(6):1058-69. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.053.
62. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *The British journal of dermatology*. 2010;162(3):633-6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
63. Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(2):157-63. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03730.x.
64. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *The American journal of medicine*. 2011;124(8):775.e1-6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.03.028.
65. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Experimental dermatology*. 2011;20(7):544-9. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x.
66. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296(14):1735-41. DOI: 10.1001/jama.296.14.1735.
67. Herold G. *Innere Medizin 2022: De Gruyter*; 2021.
68. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*. 2007;167(15):1670-5. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1670.
69. Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):198-200. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.01.001.
70. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *The British journal of dermatology*. 2007;157(6):1249-51. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08190.x.
71. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Archives of dermatology*. 2012;148(9):995-1000. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.1401.
72. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin KO, Yalcin AA, Deveci OS, et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *International journal of dermatology*. 2010;49(6):642-6. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04358.x.
73. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Experimental dermatology*. 2011;20(2):81-7. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01210.x.
74. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2010;220(1):38-43. DOI: 10.1159/000265557.



75. McAleer MA, Mason DL, Cunningham S, O'Shea SJ, McCormick PA, Stone C, et al. Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress. *The British journal of dermatology*. 2011;164(6):1256-61. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10345.x.
76. Adamzik K, McAleer MA, Kirby B. Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clinical and experimental dermatology*. 2013;38(8):819-22. DOI: 10.1111/ced.12013.
77. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and quality of life outcomes*. 2006;4:35. DOI: 10.1186/1477-7525-4-35.
78. Han C, Lofland JH, Zhao N, Schenkel B. Increased prevalence of psychiatric disorders and health care-associated costs among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(8):843-50.
79. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2006;212(2):123-7. DOI: 10.1159/000090652.
80. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of dermatology*. 2010;146(8):891-5. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.186.
81. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*. 2011;303(1):1-10. DOI: 10.1007/s00403-010-1080-1.
82. Lenicura. Lenicura, Die IAlight®-Therapie - Die sanfte Behandlung von Akne inversa, akuten Abszessen und Akne, Zugriff am: 26.10.2022. URL: <https://www.laight.de/therapie#concept>. 2022.
83. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W, Härle P, Klaus J, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris 2021 - Appendix A: "Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition" Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2015. : AWMF online; 2021.
84. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Archives of dermatology*. 2005;141(12):1537-41. DOI: 10.1001/archderm.141.12.1537.
85. AkdÄ. Biosimilars - Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): AkdÄ; 2021.
86. IQWiG. Biologika und Biosimilars. Aktualisiert am: 04.04.2018. Zugriff am: 05.06.2022. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/biologika-und-biosimilars.html>. 2018.
87. Foulkes AC, Grindlay DJ, Griffiths CE, Warren RB. What's new in psoriasis? An analysis of guidelines and systematic reviews published in 2009-2010. *Clinical and experimental dermatology*. 2011;36(6):585-9; quiz 8-9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04108.x.
88. KBV. Biologische DMARDs. . Berlin Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); 2020.
89. N. N. Biologika zur Therapie der Psoriasis. Zugriff am: 01.06.2022. URL: [https://www.arznei-telegramm.de/html/2019\\_04/1904033\\_01.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/2019_04/1904033_01.html). 2019. 33-6 p.
90. Winterhagen I. Biologika bei Psoriasis - Eingriff in das Immunsystem hat seinen Preis. In: DAZ. Zugriff am: 01.06.22. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-49-2019/biologika-bei-psoriasis>. DAZ Deutsche Apothekerzeitung. 2019;49:52.
91. Lienhard A. Hidradenitis suppurativa - Update zur Therapie mit Biologika Dermatologie und Ästhetische Medizin - Congress Selection Dermatologie. 2022;1(1 ):12.
92. Hennemann A. TNF-alpha-Antagonisten - Etanercept bei Psoriasisarthritis und Psoriasis. In: Arzneimitteltherapie. Zugriff am: 01.06.2022. URL: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2004/11/etanercept-bei-psoriasisarthritis-und-psoriasis.html>.: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2004.
93. Jungmayr P. Zulassung für Infliximab erweitert. In: DAZ. Zugriff am: 02.06.2022. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2005/daz-1-2005/uid-13205>. . DAZ Deutsche Apothekerzeitung. 2005;1:51.



94. Lienhard A. Therapie der Psoriasis - Gegen IL-17 oder gegen IL-23 gerichtetes Biologikum wählen? Dermatologie und Ästhetische Medizin - Congress Selection Dermatologie. 2021;1(1):20.
95. AkdÄ. Bimekizumab (Bimzelx), Aktualisiert am: 14.12.2021. Zugriff am: 14.05.2022. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/index.html>. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). ; 2021.
96. Rote Liste Service G. Bimezelx 160mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Zugriff am: 29.05.2022. URL: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/b/bimzelxR-160-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze.2022>.
97. Gensthaler B. Bimekizumab - Neue Antikörper für Psoriasis-Patienten zugelassen. In: Pharmazeutische Zeitung - Die Zeitschrift der deutschen Apotheker. Aktualisiert am: 26.08.2021. Zugriff am: 29.05.2022. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/neuer-antikoerper-fuer-psoriasis-patienten-zugelassen-127657/>. Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker, GmbH; 2021.
98. N. N. Bimekizumab (Bimzelx) bei Schuppenflechte (Psoriasis). Aktualisiert am: 28.03.2022. Zugriff am: 29.05.2022. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/bimekizumab-bimzelx-zur-erstmaligen-systemischen-therapie-bei-erwachsenen-mit-plaque-psoriasis.html>. IQWiG; 2022.
99. DGP. Deutsches Gesundheitsportal. Apremilast verbessert Symptome der Gelenke und der Haut bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Aktualisiert am: 27.05.2022. Zugriff am: 20.09.2022. URL: <https://www.deutschesgesundheitsportal.de/2022/05/27/apremilast-verbessert-symptome-der-gelenke-und-der-haut-bei-patienten-mit-psoriasis-arthritis/>. 2018.
100. Schewe S. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.. Zielgerichtete, synthetische Basismedikamente. Zugriff am: 30.10.2022. URL: <https://www.rheuma-liga.de/rheuma/therapie/medikamententherapie/basismedikamente/zielgerichtete-synthetische-basismedikamente.2022>.
101. Amgen N. ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Otezla 10 mg Filmtabletten - Otezla 20 mg Filmtabletten - Otezla 30 mg Filmtabletten. Aktualisiert am: 07.2021. Zugriff am: 20.09.2022. URL: otezla-epar-product-information\_de.pdf. 2021.
102. Herrmann M. Apremilast: nach vier Jahren jeder zweite Psoriasis-Arthritis-Patient in Remission. Orthop. Rheuma 20, 59 (2017). <https://doi.org/10.1007/s15002-017-1228-x>. 2017.
103. PEI. Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. Aktualisiert am: 21.11.2019. Zugriff am: 05.06.2022. URL: [https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper-node.html;jsessionid=A890AD6D24182A21D92CD3EA54F49601.intranet241?cms\\_tabcount\\_er=1.2019](https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper-node.html;jsessionid=A890AD6D24182A21D92CD3EA54F49601.intranet241?cms_tabcount_er=1.2019).
104. Alajmi RS, Alamoudi SM, Alabbasi AA, Alwagdan A, Alraddadi AA, Alamri A. Patterns of Comorbidities in Psoriasis Patients: A Cross-Sectional Study. Cureus. 2021;13(5):e14907. DOI: 10.7759/cureus.14907.
105. Liang YT, Yeh CJ, Huang JY, Wei JC. Epidemiology of hidradenitis suppurativa in Taiwan: A 14-year nationwide population-based study. The Journal of dermatology. 2021;48(5):613-9. DOI: 10.1111/1346-8138.15811.
106. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. Arthritis and rheumatism. 2009;61(2):233-9. DOI: 10.1002/art.24172.
107. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clinics in dermatology. 2007;25(6):510-8. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.003.
108. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;76(3):377-90. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.

109. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(6):1093-102. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.014.
110. Gooderham M, Spelman L, Kaliaperumal A. Single transition from adalimumab to ABP 501: evaluation of immunogeneticity in a phase 3 study in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74.
111. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(6):832-40. DOI: 10.1002/art.40444.
112. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(1):40-8. DOI: 10.1002/art.40336.
113. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *The British journal of dermatology*. 2018;179(3):623-31. DOI: 10.1111/bjd.16890.
114. Genovese MC, Kellner H, Arai Y, Muniz R, Alten R. Long-term safety, immunogenicity and efficacy comparing FKB327 with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis: data from randomised double-blind and open-label extension studies. *RMD open*. 2020;6(1). DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000987.
115. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):51-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207588.
116. Lund T, Sand C, Gniadecki R, Thomsen SF. Effectiveness and safety of switching to biosimilar infliximab and etanercept in patients with psoriasis. *Dermatologic therapy*. 2019;32(3):e12846. DOI: 10.1111/dth.12846.
117. Gisondi P, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, Conti A, Chiricozzi A, Fimiani M, et al. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *The British journal of dermatology*. 2019;180(2):409-10. DOI: 10.1111/bjd.17133.
118. Giunta A, Manfreda V, Esposito M, Del Duca E, Bianchi L. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of plaque-type psoriasis and psoriatic arthritis: a single-centre, observational, retrospective, real-life study. *The British journal of dermatology*. 2019;181(5):1078-9. DOI: 10.1111/bjd.18090.
119. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10086):2304-16. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30068-5.
120. AkdÄ. Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars (Januar 2021), Zugriff am: 29.08.2022. URL: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/biosimilars>. 2021.
121. AkdÄ. Switch-Studien mit Biosimilars - Supplement zum Leitfaden Biosimilars, 2. Auflage, Version 1.0, Januar 2021: AkdÄ; 2021.
122. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Stasiuk B, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):1986-91. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211591.
123. Hendricks O, Horslev-Petersen K. When etanercept switch fails - clinical considerations. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (Suppl.10): 2484.2017.

124. Rabbitts R, Jewell T, Marrow K, et al. Switching to Biosimilars: An Early Clinical Review. *Rheumatology* 2017; 56: kex062.211.2017.
125. Sigurdardottir V, Husmark T, Svärd A. SAT0173 Switching from reference product etanercept to the biosimilar sb4 in real-life setting: follow-up of 147 patients. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 835. 2017.
126. Holroyd C, Wallis D, Bennet S, et al. AB0377 Switching from bio-original etanercept to biosimilar etanercept sb4: patient acceptability and outcomes in the real world. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (Suppl.2): 1180-1180.2017.
127. Alten R, Neregard P, Jones H, et al. Preliminary real world data on switching patterns between etanercept, its recently marketed biosimilar counterpart and its competitor adalimumab, using swedish prescription registry. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:831.2017.
128. Chan A, Kitchen J, Scott A, et al. Implementing and delivering a successful biosimilar switch programme - the Berkshire West experience. *Future Health J* 2019; 6: 143-145.2019.
129. Waisman A. To be 17 again--anti-interleukin-17 treatment for psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(13):1251-2. DOI: 10.1056/NEJMe1201071.

## 8 Anhang



### BIOLOGIKA vs. BIOSIMILARS

<b>Name, Vorname:</b> <b>Geschlecht:</b> <b>Geb.:</b> <b>Alter:</b>	
<b>Diagnose (ED):</b>  <b>Vortherapien:</b>  <b>Komorbidity:</b>  <b>Komedikation:</b>	
<b>Medikament (Verum):</b> <b>Therapiedauer/ Dosis/ Intervall:</b>	<input type="checkbox"/> Adalimumab (Humira®) <input type="checkbox"/> Etanercept (Enbrel®)
<b>Umstellung (Datum):</b> <b>Verum auf Biosimilar (Name):</b> <b>Therapiedauer/ Dosis/ Intervall:</b> <b>Ansprechen (PASI, BSA, Hurley Grad, IHS-4, DLQI..):</b>	
<b>Grund der Umstellung: Finanzen</b>	
<b>Umstellung/ Kontrolle (Datum):</b> <b>Biosimilar auf Verum (Name):</b> <b>Therapiedauer/ Dosis/ Intervall:</b> <b>Ansprechen (PASI, BSA, Hurley Grad, IHS-4, DLQI..):</b>	<input type="checkbox"/> Adalimumab (Humira®) <input type="checkbox"/> Etanercept (Enbrel®)
<b>Grund der Umstellung (z.B. keine Wirkung (Haut und/ oder Gelenke), paradoxe Hautreaktionen, Nebenwirkungen):</b>	
<b>CRP (&lt;5 mg/l)</b> <b>Antinukleäre AK (1:80 Titer)</b> <b>Doppelstrang DNS-AK (&lt;200 IU/ml)</b>	<b>Datum:</b> <b>Datum:</b>

## 9 Glossar

Anti-Drug-Antikörper (-Antibodies)	Antikörper, die das Immunsystem des Körpers gegen einen Wirkstoff (insbesondere ein großes Molekül wie ein Protein) bildet. Anti-Drug-Antikörper gegen ein Arzneimittel können seine Wirkung beeinträchtigen oder zu immunologischen Reaktionen führen.
Biologikum (biologisches Arzneimittel, Biopharmazeutikum)	Arzneimittel, deren Wirkstoffe biologische Stoffe sind, die biologischen Ursprungs sind oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt werden.
Biosimilar (biosimilares Arzneimittel)	Arzneimittel, deren arzneilich wirksamer Bestandteil strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) mit einem bereits in der EU zugelassenem Biologikum (Referenzarzneimittel) besitzt und eine identische pharmakologische Wirkung ausübt.
Biosimilarität	Nachweis einer großen Ähnlichkeit zu einem biologischen Referenzarzneimittel in Bezug auf die chemische Struktur, die biologische Aktivität und Wirksamkeit, die Sicherheit und das Immunogenitätsprofil, vor allem auf der Grundlage von umfassenden Vergleichbarkeitsstudien.
Immunogenität	Biologika haben aufgrund ihrer Größe und molekularer Komplexität das Potenzial, eine Immunreaktion im menschlichen Körper auszulösen.
Inhärente Variabilität	Da Biologika von bzw. in lebenden Organismen gebildet werden, entsprechen sie sich nie vollständig. Sie weisen geringe Unterschiede auf.
Mikroheterogenität	Geringe molekulare Variabilität zwischen biologischen Wirkstoffen aufgrund natürlicher biologischer Variabilität und leichter Änderung des Herstellungsverfahrens.
Pharmakovigilanz	Aktivitäten zum Erkennen und Prüfen von Nebenwirkungen und anderen Wirkungen von Arzneimitteln, die auf dem Markt sind.
Referenzarzneimittel	Ein biologisches Arzneimittel, das in der EU

	<p>zugelassen ist und von einem Unternehmen, das ein Biosimilar entwickelt, als Referenz für den direkten Vergleich von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit gewählt wird.</p> <p>Bei der Zulassung des Biosimilars muss eine ausreichende Ähnlichkeit belegt werden.</p>
Substitution	Abgabe eines Arzneimittels anstelle eines anderen vergleichbaren und austauschbaren Arzneimittels auf Apotheken-Ebene, ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt
Wechsel/Switch	Die Umstellung eines bestimmten Patienten durch den behandelnden Arzt von einem Arzneimittel auf ein anderes, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt erzielt.

Die Definitionen in diesem Glossar sind keine rechtlich geltenden Begriffsdefinitionen. Sie wurden den folgenden Dokumenten entnommen: (6, 85).

## **10 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter sowie meiner Betreuerin für die hervorragende intensive Betreuung sowie die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Vielen Dank auch an meinen Zweitgutachter. Des Weiteren danke ich meinem statistischen Betreuer für die Beratung.

Meinen Eltern und meiner Tante danke ich für ihre Zusprüche während der Entwicklung dieser Dissertation.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich zudem meinem Bruder Danke sagen, ohne den die Arbeit vermutlich nie geschrieben worden wäre.

## 11 Tabellarischer Lebenslauf

**Karolin Groß**, geboren am 06. Juli 1989 in Idar-Oberstein

### Universitäre Ausbildung:

Dezember 2018	Staatsexamen Zahnmedizin
2013 - 2018	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Studium: Zahnmedizin
2012 - 2013	Université Paris 7, 75013 Paris Studium: Austauschstudium, MEd, Fachbereich Geographie Studium: Master of Education, Französisch, Geographie und Bildungswissenschaften
2009 - 2012	Universität Trier, 54296 Trier Studium: Französisch, Geographie und Bildungswissenschaften Abschluss: Bachelor of Education

### Schulischer Werdegang:

März 2009	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife Leistungskurse: Französisch, Englisch, Gemeinschaftskunde, Schwerpunkt Sozialkunde
2000 - 2009	Gymnasium an der Heinzenwies, 55743 Idar-Oberstein

### Beruflicher Werdegang:

Seit April 2022	Weiterbildungsassistentin zur Fachzahnärztin für Oralchirurgie Dr. Bayer in Basselscheider Straße 4, 56281 Emmelshausen
Juni 2021 – März 2022	Weiterbildungsassistentin zur Fachzahnärztin für Oralchirurgie im Zentrum für innovative Zahnheilkunde in Heinrichstraße 10, 55411 Bingen
März 2019 – Februar 2021	Zahnärztin in der Vorbereitungsassistenz im Zahnzentrum Dr. Meyer in Bingener Straße 23A, 55469 Simmern



Sprachkenntnisse:

Englisch	Leistungskursniveau
Französisch	Abschluss im Bachelor of Education
Latein	Erwerb des Latinums, Schulkenntnisse