

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

Drug survival bei Patienten mit Psoriasis vulgaris

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Peter Baum, geb. Leyser aus Kirchheimbolanden

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Literaturdiskussion

2.1 Geschichte der Psoriasis

2.2 Epidemiologie

2.3 Ätiologie

2.3.1 Genetische Faktoren

2.3.2 Umwelteinflüsse

2.4 Pathophysiologie

2.5 Klinisches Bild

2.6. Komorbiditäten

2.6.1 Psoriasisarthritis

2.7 Klinische Erhebung des Schweregrades

2.8 Drug survival

2.9 Therapie

2.9.1 Topische Therapie

2.9.2 Phototherapie

2.9.3 Systemische Therapie

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkohorte

3.2 Datenerhebung

3.3 Statistische Analyse

3.3.1 Überlebenszeitanalyse mit der Kaplan Meyer- Methode

3.3.2 Cox Regression

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Charakteristiken der Patientenkohorte

4.2 Drug survival Raten

4.3 Gründe für Therapieabbrüche

4.4 Einflussfaktoren auf Drug survival

5. Diskussion

5.1 Drug survival im Vergleich mit anderen Studien

5.2 Einflussfaktoren auf Drug survival

5.3 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

5.4 Ausblick

6. Zusammenfassung

7. Danksagung

8. Literaturverzeichnis

9. Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

MTX.....	Methotrexat
CYA.....	Ciclosporin A
FSE.....	Fumarsäuredimethylester
ADA.....	Adalimumab
ETA.....	Etanercept
SEC.....	Secukinumab
INF.....	Infliximab
UST.....	Ustekinumab
IXK.....	Ixekizumab
UE.....	Unerwünschtes Ereignis
PsA.....	Psoriasisarthritis
PASI.....	Psoriasis Area and Severity Index
DLQI.....	Dermatology life quality index
BMI.....	Body Mass Index
DS.....	Drug survival
ACE.....	Angiotensin converting Enzyme
TNF.....	Tumor necrosis factor
INF.....	Interferon
IL.....	Interleukin
MCHC.....	Major histocompatibility complex

1. Einleitung

Bei der Psoriasis vulgaris handelt es sich um eine systemische, chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der primär die Haut betroffen ist. Sekundär können unter anderem auch Gelenke, Augen oder das Herz- Kreislauf- System betroffen sein. Die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung liegt bei ca. 2,5%. Klassische Symptome der Psoriasis sind gerötete, schuppene, juckende Plaques der Haut, welche häufig an Knie, Ellenbogen und Kopfhaut auftreten. Eine weitere mögliche Begleiterkrankung ist die Psoriasisarthritis bei Gelenkbefall (3).

Krankheitsursache ist wohl ein multifaktorielles Zusammenspiel von Triggern (zum Beispiel Streptokokkeninfekte), Genetik, Umweltreizen und einer sich selbst verstärkenden Entzündung, bei der unter anderem die Interleukine 17 und 23 eine zentrale Rolle spielen (4). Bei Betroffenen ist das Risiko für Depression, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Herzinfarkte erhöht. Die Patienten leiden oft unter Stigmatisierung, ihre Mitmenschen meiden sie oft aus Angst vor Ansteckung.

Die Diagnose der Psoriasis vulgaris erfolgt in der Regel klinisch. Der Schweregrad des Hautbefalls wird anhand des Psoriasis Area and Severity Index, kurz PASI ermittelt. Therapiert wird die Psoriasis topisch und systemisch.

Die systemische Therapie erfolgte lange Jahre mit Immunmodulatoren wie Methotrexat, Cyclosporin A und Fumarsäureester. 2005 wurde mit dem TNF- alpha Blocker Adalimumab das erste Biologikum zur Behandlung der Psoriasis zugelassen. Seitdem wurden noch einige weitere Biologics wie Etanercept und Ustekinumab etabliert. Es gibt Hinweise darauf, dass Biologika im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien eine bessere Wirkung bei günstigerem Nebenwirkungsprofil aufweisen (5). Langzeitdaten aus dem klinischen Alltag hierfür sind jedoch gerade für neuere Biologika wie Ustekinumab selten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die verschiedenen Medikamente bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit miteinander zu vergleichen. Eine Möglichkeit hierfür stellt in der Dermatologie die Erhebung von Drug- Survival- Raten dar. Drug survival ist der Zeitraum, in dem Patienten ein bestimmtes Medikament einnehmen, untersucht anhand der Techniken der Überlebenszeitanalyse. Die Überlebenszeitanalyse wird häufig in der Krebsforschung eingesetzt. Ein Ereignis entspricht dort häufig dem Tod eines Patienten. Im Drug survival wird das Absetzen eines Medikaments als Ereignis eingeordnet. Anschließend sollen Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand von

Kaplan- Meyer- Kurven dargestellt werden (6). Weiterhin sollen verschiedene mögliche Einflussfaktoren auf Drug survival wie z.B. ein hoher BMI mit Hilfe der Cox-Regression untersucht werden. Als Informationsquelle dienen die Akten und elektronischen Patientendaten der Psoriasisambulanz der Universitätsklinik Mainz.

2. Literaturdiskussion

2.1 Geschichte der Psoriasis

Schon im dritten Buch Mose findet sich eine Beschreibung der Psoriasis. Sie wurde lange Zeit mit Lepra oder Scabies verwechselt. Betroffene wurden schon damals stigmatisiert und z.T. aus Angst vor Ansteckung ausgegrenzt. Erst 1808 wurde die Psoriasis von dem britischen Arzt Robert Willan klar von anderen Hauterkrankungen abgegrenzt.(3)

2.2 Epidemiologie

Die Psoriasis gehört weltweit zu den häufigsten Hauterkrankungen, die Prävalenz in der Bevölkerung schwankt. In den USA sind etwa 2,6% erkrankt, in Asien sind es nur ca. 1,2%. Eine Sonderstellung bilden die Samoaner mit einer Prävalenz von 0,0%. In Deutschland liegt die Prävalenz bei ca. 2%, Frauen und Männer sind gleich oft betroffen.(7, 8) Bis heute werden zwei Erkrankungsgipfel unterschieden. Bei der Psoriasis Typ 1 erkranken Patienten in der Regel zwischen 15 und 30 Jahren. Bei der selteneren Psoriasis Typ 2 liegt der Erkrankungsgipfel bei 55 bis 60 Jahren.(3)

2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der Psoriasis ist Gegenstand intensiver Forschung und noch nicht genau geklärt. Es wird jedoch allgemein angenommen, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung der Psoriasis ein multifaktorielles Zusammenspiel von Autoimmunität, genetischer Veranlagung und verschiedenen Umweltfaktoren ist.(3)

2.3.1 Genetische Faktoren

Die Genetik der Psoriasis ist wie bei vielen Autoimmunerkrankungen sehr komplex und immer noch Gegenstand aktueller Forschungen. Forschungen an Zwillingen legen eine vererbare Komponente nahe. So beträgt die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen ca. 70%, bei zweieiigen ca. 25%.⁽⁹⁾ Zum jetzigen Zeitpunkt sind über 400 Gene bekannt, welche mit Psoriasis assoziiert sind. Die Areale von Chromosomen, welche Psoriasis- assoziierte Gene enthalten, werden als PSORS (Psoriasis susceptibility loci) bezeichnet. Die meisten Gene codieren für Teile des Immunsystems:

Die Gene HLA-Cw6 und ERAP1 enthalten Informationen zum MHC1 (Major histocompatibility complex)- Molekül, welches eine große Rolle bei der Präsentation intrazellulärer Antigene spielt. Die Aktivität dieser Gene ist bei Patienten mit Psoriasis im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht. ⁽¹⁰⁾ Auch wurden einige Gene der IL12/23- Achse identifiziert, welche bei Psoriatikern veränderte Aktivität aufweisen. Die Zytokine IL12 und 23 spielen eine große Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung psoriatischer Läsionen und sind Ziele diverser moderner Antikörper- Therapien. ⁽⁴⁾

2.3.2 Umwelteinflüsse

Des Weiteren begünstigen verschiedene Umwelteinflüsse die Entstehung und Exazerbation einer Psoriasis. Stress, Alkoholabusus und Adipositas wirken sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus. ⁽¹¹⁾ Diverse Medikamente wie β - Blocker, ACE- Hemmer oder Lithium können eine Psoriasis triggern oder verschlechtern. Chronische Entzündungen, schlechter Zahnstatus oder Streptokokkeninfekte des Rachenraumes können Krankheitsschübe auslösen. ⁽¹²⁾ Zudem ist der sog. „Isomorphe Reizeffekt“ bei Psoriasis beschrieben: nach unspezifischen Reizen der Haut, z.B. Kratzer, Druckstellen oder Sonnenbrand, kommt es zu psoriatischen Läsionen an den betroffenen Stellen.⁽³⁾

2.4 Pathophysiologie

Pathophysiologisch liegen der Psoriasis eine Inflammation und eine verstärkte Proliferation von Keratinozyten zugrunde. Es wird angenommen, dass dies vor allem durch T- Zellen verursacht wird. In der Epidermis von psoriatischen Plaques wurden vermehrt zytotoxische T- Zellen gefunden, in der Dermis eine erhöhte Anzahl von T- Helferzellen (Th- Zellen). Man geht davon aus, dass vor allem die T- Helferzellen eine große Rolle in der Psoriasis spielen.(13) Für die Aktivierung und Differenzierung der T- Zellen sind unter anderem dendritische Zellen verantwortlich. (7) In den letzten Jahren wurden mögliche körpereigene Strukturen identifiziert, welche Autoimmunität im Sinne einer Psoriasis fördern.(14)

Das Gen HLA-C*06:02 ist eines der Gene, welche mit Psoriasis assoziiert sind. Bei Patienten, die das Gen HLA-C*06:02 besitzen, werden T- Zellen von der Protease ADAMTSL5 aktiviert. ADAMTSL5 ist eine Protease, die in Melanozyten enthalten ist. Die aktivierten T- Zellen attackieren Melanozyten und setzen u.a. IL- 17A frei. (15) IL- 17A ist ein zentrales Zytokin in der Pathogenese der Psoriasis. Es fördert die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen aus Keratinozyten und Granulozyten und regt die Migration von neutrophilen Granulozyten ins Gewebe an. (16)

Das Antimikrobielle Peptid LL-37 wird von Keratinozyten und anderen Immunzellen bei Infektionen oder Traumata der Haut gebildet. LL-37 aktiviert dendritische Zellen, welche daraufhin Interferon- γ , IL- 6 und TNF produzieren. Diese Zytokine sind maßgeblich beteiligt an der Aktivierung von T- Zellen und in der Aktivierung und Aufrechterhaltung von Inflammation.(17-19) Dieser immunologische Ablauf konnte auch bei weiteren antimikrobiellen Peptiden nachgewiesen werden. (20)

Aktiviert dermale dendritische Zellen bilden IL- 6, 12 und 23 sowie TNF und INF- γ . Diese Zytokine regen naive T- Zellen zur Differenzierung in Th1- und Th17- Zellen an. Unter dem Einfluss von IL- 23 produzieren Th17- Zellen IL- 17. Dies wird zurzeit als ein zentraler Mechanismus der Pathogenese der Psoriasis angesehen. Viele moderne Antikörpertherapien greifen hier ein. IL- 17 induziert Keratinozytenproliferation. Weiterhin sezernieren Keratinozyten unter IL- 17- Einfluss Chemokine, welche Th1, Th17 und dendritische Zellen anlocken. Auch wird die Migration von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten gefördert.(13, 21) Vor allem neutrophile Granulozyten bilden die charakteristischen Munro- Abszesse im Stratum corneum. Auch setzen Keratinozyten Wachstumsfaktoren frei. Unter

anderem VEGF, welcher die Angiogenese fördert. Die Reaktion der Keratinozyten auf IL- 17 mit einer weiteren vielschichtigen proinflammatorischen Kaskade sorgt so für eine Verstärkung der Inflammation und T- Zell- Aktivität. Es wird angenommen, dass dieser circulus vitiosus ein zentraler Mechanismus in der Entstehung von psoriatischen Plaques ist.

Die Sekretion von IL- 12 und INF- γ durch dendritische Zellen startet eine weitere Kaskade, die die Bildung psoriatischer Plaques fördert. So werden natürliche Killerzellen aktiviert und naive T- Zellen zur Differenzierung in Th1- Zellen stimuliert.(22) Th1- Zellen produzieren TNF und INF- γ . Sie fördern somit weiter die Inflammation und locken gleichzeitig über Chemokine weitere T- Zellen und Makrophagen in die Haut.(13)

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Kombination von Umweltreizen, genetischer Veranlagung und körpereigenen psoriatischen Antigenen dendritische Zellen in Peripherie und Blut dazu bewegt, inflammatorische Zytokine wie TNF, IL- 12 und IL- 23 zu sezernieren. Dadurch migrieren T- Zellen in die Haut und differenzieren sich vor allem zu Th1-, Th17- und Th22- Zellen. Diese Zellen schütten diverse inflammatorische Zytokine wie IL- 17 und TNF aus, welche die Entzündung weiter verstärken und Keratinozyten zu gesteigertem Wachstum anregen. Unter dem Einfluss eben genannter Zytokine setzen die Keratinozyten unter anderem IL- 6, TNF und psoriatische Antigene frei, welche die Immunantwort weiter steigern. Es bildet sich ein circulus vitiosus, der zum Entstehen von Psoriasis- Plaques durch Inflammation und verstärkter Keratinozytenproliferation führt.

2.5 Klinisches Bild

Die Psoriasis ist eine chronische- entzündliche Autoimmunerkrankung, die primär die Haut befällt. Sie verläuft schubweise mit symptomfreien Intervallen. Je nach äußerlichem Erscheinungsbild kann man verschiedenen Formen unterscheiden. Die häufigste Form ist die Psoriasis vulgaris ist charakterisiert durch juckende, erythematosquamöse Plaques, welche mit weiß- silbrigen Schuppen bedeckt sind. Charakteristisch ist eine scharfe Abgrenzung zur gesunden Haut. Prädilektionsstellen sind die Streckseiten der Extremitäten, die behaarte Kopfhaut, intertriginöse Bereiche sowie Innenflächen von Hand und Fuß. Die Plaques können einzeln oder gruppiert auftreten und mit der Zeit konfluieren. Vor allem bei Kindern tritt als Erstmanifestation

der Psoriasis die Psoriasis guttata auf. Diese präsentiert sich mit papulösen, tropfenförmigen Effloreszenzen. Eine Sonderform ist die Psoriasis pustulosa. Hier treten zusätzlich zu den Plaques noch sterile, z.T. eitergefüllte Pusteln auf.

Etwa die Hälfte der Patienten weisen zusätzlich Nagelveränderungen wie Tüpfelnägel, Ölflecken oder Onycholyse auf. (3)

2.6 Komorbiditäten

Bei Psoriatikern ist das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie erhöht. Auch kommen kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte bei Psoriasispatienten häufiger vor. Auch die Rate anderer Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder CEDs ist erhöht. (23) Häufig leiden Betroffene unter Ausgrenzung und Stigmatisierung. Depressionen und Suizid treten unter Psoriasispatienten gehäuft auf. (24, 25)

2.6.1 Psoriasisarthritis

Eine weitere wichtige Komorbidität ist die Psoriasisarthritis. Bei der PsA sind neben Haut und Nägeln auch periphere und axiale Gelenke betroffen. Oft bestehen auch eine Entzündung der Sehnenscheiden, eine Enthesitis sowie ein Befall extraartikulärer Strukturen wie Auge und Darm (5). Die Prävalenz der PsA schwankt in den Literaturangaben sehr stark zwischen 6 – 73%. Man geht jedoch davon aus, dass die Rate an subklinischen Arthritiden bei 15-47% liegt und PsA allgemein eher unterdiagnostiziert wird.(5, 26-28) Eine frühe Diagnose spielt jedoch eine große Rolle, da schon nach wenigen Jahren bei vielen Patienten destruktive Gelenkveränderungen nachgewiesen werden konnten.(29, 30)

2.7 Klinische Erhebung des Schweregrades der Psoriasis (PASI, DLQI...)

Zur Beurteilung des Schweregrades der Psoriasis hat sich die standardisierte Erhebung des Psoriasis Area and Severity Index, kurz PASI bewährt. Dabei wird neben dem Anteil der befallenen Hautfläche auch die Rötung, Schuppung sowie die Dicke der Plaques beurteilt. Zur Beurteilung des Flächenbefalls wird der Körper des

Patienten in 4 Regionen (Kopf, Stamm, obere und untere Extremität) eingeteilt. Nun wird in jeder Region der Flächenfaktor A bestimmt. Dieser hat einen Wert von 1- 6, je nach Anteil der befallenen Fläche:

Flächenfaktor A	Anteil der befallenen Fläche pro Region in Prozent
1	<10
2	10-30
3	30-50
4	50-70
5	70-90
6	>90

- Tabelle 1: Flächenfaktoren je nach befallener Fläche

Der Flächenfaktor A wird mit dem jeweiligen Anteil jeder Region an der Gesamtkörperoberfläche multipliziert (Kopf: 0,1, Obere Extremität: 0,2, Stamm: 0,3, Untere Extremität: 0,4). Der Befall jeder Körperregion wird nun noch hinsichtlich Erythem (E), Desquamation (Schuppung) (D) und Infiltration (I) auf einer Skala von 0-4 bewertet. Die Berechnung des PASI gestaltet sich dann wie folgt:

$$\begin{aligned}
 \text{PASI} = & \text{Kopf:} && 0,1 \times A \times (E + D + I) \\
 & + \text{Obere Extremität:} && 0,2 \times A \times (E + D + I) \\
 & + \text{Stamm:} && 0,3 \times A \times (E + D + I) \\
 & + \text{Untere Extremität:} && 0,4 \times A \times (E + D + I)
 \end{aligned}$$

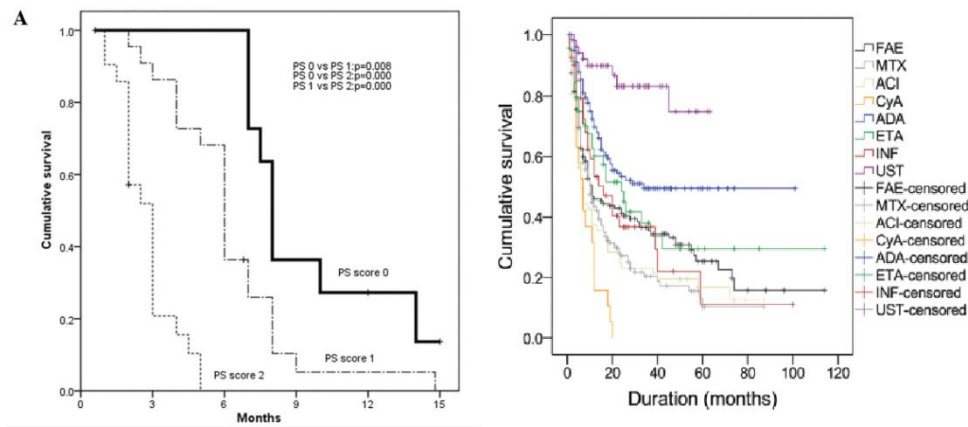
Das Ergebnis liegt in 0,1er – Schritten zwischen 0 und 72. Bei einem Wert von 10 oder weniger spricht man von leichter Psoriasis, über 10 von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.(5) Der PASI- Score wird nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch in vielen Studien eingesetzt. Der PASI wird oftmals auch zur Bewertung des Therapieerfolges herangezogen. Hierbei wird die Reduktion des PASI durch die Therapie in Prozent angegeben. Der Ausdruck „PASI75 nach 3 Monaten“ beschreibt

also eine 75- prozentige Verringerung des PASI nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Ein Nachteil des PASI besteht darin, dass hier lediglich der Hautzustand des Patienten ermittelt wird. Nicht bewertet werden weitere Komorbiditäten wie Psoriasisarthritis und das subjektive Befinden des Patienten.

Zur Beurteilung der Lebensqualität des Patienten wird der Dermatology Life Quality Index, kurz DLQI eingesetzt. Hierbei werden Beeinträchtigungen in Alltag, Arbeitsleben, Beziehungen und Freizeitgestaltung durch die Krankheit sowie durch die Behandlung erfragt. Der DLQI ist ein Fragebogen und beinhaltet insgesamt 10 Fragen zu den genannten Lebensbereichen. Für jede erfragte Beeinträchtigung können 0 bis 3 Punkte vergeben werden (0= gar nicht, 3= sehr stark eingeschränkt). So können zwischen 0 und 30 Punkte erreicht werden. (31)

2.8 Drug survival

Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, muss ein Teil der Patienten dauerhaft Medikamente nehmen, um die Krankheit einzudämmen. Die permanente Kontrolle der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dieser Medikamente ist dabei unerlässlich. Ein Instrument dieser Überprüfung ist die Erhebung von Drug survival Raten. (6) Dabei wird für ein Medikament das Zeitintervall erhoben, über welches ein Patient dieses Medikament genommen hat. Tut man dies für viele Patienten, so kann man die mittlere „Überlebenszeit“ eines Medikaments anhand von Kaplan- Meyer- Kurven darstellen und mit anderen Medikamenten vergleichen.(6) Die Darstellung von Überlebenszeiten stammt ursprünglich aus der Onkologie und ist definiert als die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses, meist der Tod des Patienten. Beim Drug survival ist das Absetzen des Medikaments als Ereignis definiert.



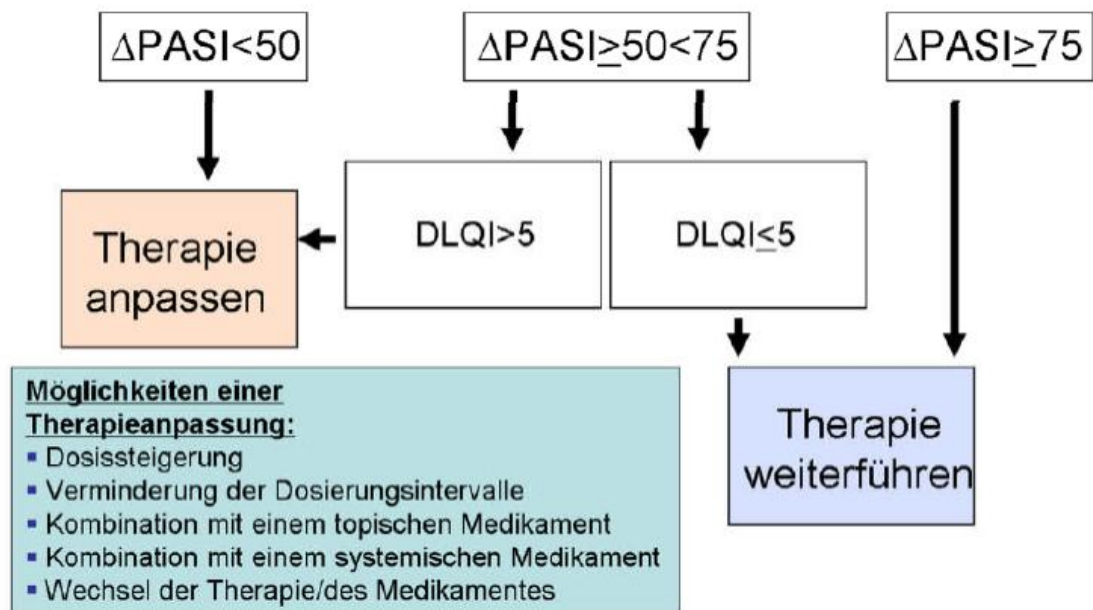
- Abbildung 1:

- Links: Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit HCC (1)
- Rechts: Drug survival verschiedener Medikamente bei Patienten mit Psoriasis (2)

Durch Cox- Regressionsanalyse können mögliche Einflussfaktoren auf Drug survival untersucht werden. Bei Patienten mit Psoriasis wird zum Beispiel Adipositas als negativer Prädiktor für Drug survival gewertet.(32)

2.9 .Therapie

Die Therapie der Psoriasis ist vielfältig und muss individuell angepasst werden. Sie richtet sich unter anderem nach Schweregrad und klinischer Form. Weitere Faktoren, welche die Therapie beeinflussen können: Vorangegangene Therapien, Vorerkrankungen, Compliance(33) und weitere individuelle Faktoren.(3) Allgemein gliedert sich die Psoriasis therapie in topische Therapie, Phototherapie und systemische Therapie. Diese können teilweise auch kombiniert werden und gegebenenfalls durch Psychotherapie oder Klimatherapie (Salzbäder und Sonnenbestrahlung) ergänzt werden. Therapieziele sind Besserung der Lebensqualität und des Hautzustandes. Die deutsche Psoriasisleitlinie definiert Therapieziele als eine Besserung des Hautzustandes gemessen am PASI um 75%. Bei einer Verbesserung des PASI um 50- 75% ist zusätzlich noch die Lebensqualität des Patienten anhand des DLQI zu berücksichtigen. Ist der DLQI höher als 5, ist die Therapie anzupassen.(34)



- Abbildung 2: Therapieempfehlung Psoriasis (5)

Da bei der Therapie zum Teil hohe Kosten anfallen, ist auch das Wirtschaftlichkeitsgebot des Sozialgesetzbuches V zu berücksichtigen. Die Kosten einiger systemischer Therapien sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Diese Zahlen und alle weiteren in dieser Arbeit aufgeführten Medikamentenkosten können schwanken und dienen hier lediglich als grobe Richtwerte. Sie entsprechen rein den Kosten der Medikamente und richten sich nach dem unrabattierten Apothekenverkaufspreis nach Lauer Taxe Stand 01.03.2017. In die Kosten im 1. Jahr ist die vom Hersteller empfohlene Initialdosis eingerechnet. Im 2. Behandlungsjahr wurden lediglich die Kosten der Erhaltungstherapie berechnet.

Wirkstoff	Kosten 1. Jahr	Kosten 2. Jahr
Synthetische Wirkstoffe:		
Acitretin	1.485 €	1.463 €
Apremilast	14.957,67€	15.015,30 €
Ciclosporin A	5.879 €	5.879 €
Fumarsäureester	3.342 €	3.388 €
Methotrexat, oral	115 €	115 €
Methotrexat, s.c.	1.118 – 1.379 €	1.118 – 1.379 €
Biologicals:		
Adalimumab	24.548 €	22.669 €

Etanercept, Originator	27.939 €	22.233 €
Etanercept, Biosimilar	22.603 €	17.983 €
Infliximab, Originator	30.117 €	26.353 €
Infliximab, Biosimilar	25.191 €	22.042 €
Ixekizumab	25.226 €	18.219 €
Secukinumab	28.148 €	21.111 €
Ustekinumab	25.107 €	20.086 €

- Tabelle 2: Jahreskosten verschiedener Therapeutika

2.9.1 Topische Therapie

Eine topische Basistherapie wird in Deutschland momentan vor allem bei leichteren Formen der Psoriasis als Monotherapie (35) oder als Zusatzbehandlung bei systemischer Therapie (5) empfohlen. Die topische Therapie lässt sich untergliedern in eine Basistherapie mit wirkstofffreien Salben und Cremes, sowie salicylsäure- und harnstoffhaltige Externa. Zur Topischen Behandlung stehen unter anderem Glukokortikoide, Vitamin D3 (und Derivate), Dithranol, Retinoide und Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Steinkohleteer wird nur noch in seltenen Fällen verwendet und deshalb hier nicht behandelt. Insgesamt betrachtet erfordern topische Therapien eine hohe Compliance des Patienten, welcher sich ein- oder mehrmals täglich eincremen muss.

Salicylsäure führt zur Ablösung von Keratinozyten und wurde in der Vergangenheit häufig zum Ablösen von psoriatischen Plaques verwendet. (36) Nachteile sind eine hohe systemische Absorption und somit die Gefahr einer Intoxikation bei hoher Dosierung. (37)

Glukokortikoide wirken immunsuppressiv und antiinflammatorisch über nukleäre Steroidrezeptoren, welche die Genexpression beeinflussen. Zur topischen Psoriasistherapie werden vor allem Corticoide der Klasse III oder IV verwendet. Sie können auch mit anderen topischen Therapien (z.B. Calcipotriol oder Salicylsäure) kombiniert werden. (38, 39) Zu beachten sind typische Corticoidnebenwirkungen wie Hautatrophie oder Teleangiektasien. Aus diesen Gründen sind topische Corticoide eher nicht für die Langzeitanwendung geeignet. Auch systemische Wirkungen durch Resorption sind möglich.

Vitamin D (Calcitriol) und seine Derivate Calcipotriol und Tacalcitol supprimieren die Expression von Genen, welche für die Produktion proinflammatorische Zytokine verantwortlich sind. Zudem wird die Bildung antiinflammatorischer Proteine gefördert.(40) Sie können als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit topischen Steroiden eingesetzt werden. Dabei scheint die Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden der Monotherapie bezüglich der Verringerung des PASI überlegen zu sein. Als Nebenwirkung können vor allem bei Behandlungsbeginn vorübergehende Hautreizungen entstehen.(41)

Dithranol (in Deutschland auch: Cignolin) wirkt antproliferativ auf Keratinozyten und Immunzellen. (42, 43) Es kann sowohl als kurze Minutentherapie oder über längere Zeit auf der Haut belassen werden. Wichtig ist hierbei, dass der Wirkstoff nur auf psoriatische Hautareale aufgetragen wird, da er zu Hautirritationen führen kann. Deswegen und aufgrund von Verfärbungen von Haut und Wäsche durch das Medikament wird Dithranol häufiger im stationären als im ambulanten Bereich eingesetzt.(44) Dithranol wird außerdem in Kombination mit UVB- Bestrahlung angewandt.(45)

Retinoide werden sowohl in der systemischen (Wirkstoff Acitrecin) als auch in der topischen (Wirkstoff Tazaroten) Therapie angewendet. Der Wirkmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. Diskutiert wird eine Hemmung der epidermalen Differenzierung. Tazaroten wird häufig in Kombination mit einem topischen Corticoid angewendet. Typische unerwünschte Nebenwirkungen sind Hautreizungen und Jucken. Diese werden durch die Kombination mit topischen Corticoiden verringert.(46)

Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus wirken antipsoriatisch über Hemmung der T- Zell- Proliferation. Sie hemmen das Enzym Calcineurin-Phosphatase. Dies führt zu einer verminderten Bildung von Interleukin- 2, welches u.a. die T- Zell Proliferation fördert. (47) Calcineurininhibitoren haben keine Zulassung für die Behandlung von Psoriasis, sie werden im Off- Label- Use eingesetzt. Es gibt Hinweise darauf, dass Tacrolimus und Pimecrolimus im Gesichts- und intertriginösen Bereichen angewendet werden können.(48) An anderen Körperstellen ist die Wirkung umstritten. (39) Unerwünschte Nebenwirkungen sind ein Brennen nach dem Auftragen und Infektionen der Haut.

2.9.2 Phototherapie

In der Phototherapie werden Patienten mit UV- Licht bestrahlt. Hierbei sind vor allem die Schmalspektrum- UVB Therapie und die PUVA- (Psoralen plus UVA) Behandlung verbreitet. Die Therapien beeinflussen diverse Vorgänge in der Immunabwehr und wirken wahrscheinlich über diesen Weg antipsoriatisch. So wird zum Beispiel die Anzahl regulatorischer T- Zellen erhöht und die Genexpression von T- Zellen beeinflusst.(49, 50)

In der UVB- Therapie wird mit UV-B Licht im Spektrum von 311 nm bestrahlt. Alternativ dazu wird in der PUVA- Behandlung ein Photosensibilisator, meist 8-Methoxypsoralen gegeben und anschließend mit UV- A Licht bestrahlt. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine Photochemotherapie, also eine Kombination von PUVA und Acitrecin- Gabe günstig ist.(51)

Die Phototherapie setzt einen erhöhten Personal- und Geräteaufwand voraus. (52) Unerwünschte Nebenwirkungen der Phototherapie sind Juckreiz, Erytheme und Blasenbildung. Erhöhtes Risiko für Hautkrebs wird für die UV- B Bestrahlung diskutiert, für PUVA- Therapien gilt es als gesichert.(53)

2.9.3 Systemische Therapie

Systemische Therapien werden oral oder parenteral verabreicht. Sie werden vor allem für die Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingesetzt. Die Vorteile liegen in einer guten Wirksamkeit und im Vergleich zur topischen Therapie oder UV- Therapie in einem geringeren Aufwand für den Patienten.(3) Nachteile sind unerwünschte systemische Nebenwirkungen. Die „konventionellen“ Medikamente wie Methotrexat, Fumarsäureester, Cyclosporin A und Acitrecin werden seit Jahrzehnten eingesetzt. Seit einigen Jahren stehen zusätzlich die neueren Biologicals Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, Ixekizumab, Infliximab und Secukinumab zur Verfügung. Des Weiteren ist seit 2015 mit Apremilast ein weiteres synthetisches Medikament für die Therapie der Psoriasis zugelassen.

Methotrexat

Methotrexat (Handelsname: Lantarel®, metex®, u.a.) ist ein Folsäureanalogon und hemmt kompetitiv die Dihydrofolat- Reduktase. Diese reduziert normalerweise Dihydrofolat zu Tetrahydrofolat, welches bei der DNA- und RNA- Synthese benötigt wird. Durch MTX werden schnell proliferierende Zellverbände wie Darmmukosa, Knochenmark oder Epithelzellen bei Psoriasis in ihrem Wachstum gehemmt. Dieser Mechanismus bildet die Grundlage der antipsoriatischen Wirkung von MTX. (54) Methotrexat ist in Deutschland seit 1991 offiziell zur Behandlung von Psoriasis zugelassen und gehört auch heute noch zu den First- Line Medikamenten der Psoriasisstherapie. Es wird oral oder subcutan eingenommen. Das PASI- Ansprechen ist von der Einnahmeart und der Dosis abhängig. Je nach Literatur erreichen 25%-40% der behandelten Patienten eine Reduktion des PASI um 75%.(3, 55). Die mittlere Drug survival Rate liegt bei ca. 22 Monaten. (2, 56) Allgemein ist die Studienlage zu Drug survival bei MTX jedoch eher schwach. Bezüglich der Langzeit-Wirksamkeit war MTX gegenüber Fumarsäureestern (57) und Ciclosporin A (58) gleichwertig. Im Vergleich zu dem neueren Adalimumab zeigte sich MTX signifikant unterlegen bezüglich Wirksamkeit: In einer Studie von 2008 erreichten 79,6% der Patienten mit Adalimumab PASI75. Bei den MTX- Patienten waren es nur 35,5%. (59) Dies war ebenso der Fall bei einem Vergleich zwischen MTX und Infliximab. 42% der MTX- Gruppe erreichten PASI75 nach 26 Wochen, bei Infliximab waren es 78%.(60)

MTX kann bei Einnahme Übelkeit, Erbrechen und anderen gastrointestinalen Beschwerden führen. Zudem können eine Hepatotoxizität mit Leberfibrose und Myelosuppression auftreten. Deshalb ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes und der Leberwerte unter MTX empfohlen.(34) Auch der Creatininwert sollte regelmäßig bestimmt werden, da MTX renal eliminiert wird. Durch Kombination mit Medikamenten, welche die renale Clearance verringern (z.B. NSAIDs) können Überdosierungen auftreten. Seltener sind Lungenfibrosen infolge einer Alveolitis oder die Reaktivierung einer Tuberkulose möglich. Vor Beginn der Behandlung mit MTX sollte ein Röntgen- Thorax angefertigt und eine Tuberkulose ausgeschlossen werden.(5, 54) Methotrexat gehört mit ca. 115 € (orale Applikation) bis 1.380 € (subcutane Applikation) Jahreskosten zu den wirtschaftlichsten Medikamenten gegen Psoriasis auf dem Markt.

Fumarsäureester

Fumarsäureester (Handelsname Fumaderm®) werden seit ca. 1959 in der Psoriasisstherapie eingesetzt. Seit 1994 sind sie offiziell zur Behandlung von Psoriasis zugelassen.(61) Die Wirkungsweise von Fumarsäureestern ist noch nicht abschließend geklärt. Ihre antipsoriatische Wirkung wird in mehreren Mechanismen vermutet: FSE beeinflussen die Freisetzung von Interleukin- 17 durch neutrophile Granulozyten.(62) Des Weiteren wird eine verminderte Freisetzung von Interleukin- 12 und 23 sowie von TNF- alpha durch dendritische Zellen beobachtet. Auch die Aktivität von Th1 und Th17- Zellen wird vermindert.(63) FSE werden oral verabreicht. Sie werden initial nach einem festen Schema aufdosiert und dann mit einer individuellen Erhaltungsdosis weitergenommen. Eine Behandlung mit FSE zeigte eine Verbesserung des PASI von durchschnittlich 42- 65% innerhalb von 12-16 Wochen.(64) Daten zu Drug Survival- Raten liegen im Durchschnitt je nach Studie bei 28- 35,6 Monate. (2, 65) Häufige Nebenwirkungen sind Beschwerden des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit und Durchfälle. Des Weiteren können Lymphopenien, Leukozytopenien, Eosinophilien und Flush auftreten. Gastrointestinale Beschwerden und Flush- Symptomatik treten häufig zu Beginn der Behandlung auf und verringern sich mit zunehmendem Behandlungsverlauf. Auch gibt es Hinweise darauf, dass eine Reduktion der Dosis die anfänglichen GI- Beschwerden vermindert.(65) Nichtsdestotrotz bilden vor allem GI- Beschwerden neben Wirkverlust und Lymphopenie einen der drei Hauptgründe, warum FSE wieder abgesetzt werden.(65) Gelegentlich treten Nierenfunktionsstörungen auf, welche jedoch meist reversibel sind. Nur sehr selten entwickelt sich ein sekundäres Osteomalaziesyndrom, eine Resorptionsstörung der proximalen Tubuli der Niere. Das Nebenwirkungsspektrum von FSE erfordert eine regelmäßige Kontrolle von Blutbild, Leberwerten und Serumkreatinin. Die Arzneimittelkosten einer Fumaderm® - Therapie betragen im 1. Jahr ca. 3.300 €. (5)

Ciclosporin A

Ciclosporin A ist ein Immunsuppressivum aus der Gruppe der Calcineurininhibitoren. Es hemmt unter anderem die Aktivität der Phosphodiesterase Calcineurin in T- Zellen. Dadurch wird die Freisetzung von Interleukin- 2 und anderen immunfördernden Zytokinen aus den T- Zellen vermindert, was zu einer verringerten

Immunantwort führt. Des Weiteren wirkt Ciclosporin A hemmend auf die Proliferation von Keratinozyten. (66, 67) Zur Therapie der Psoriasis ist es seit 1993 zugelassen. (67) Ciclosporin A wird aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts von der deutschen Psoriasis- Leitlinie primär zur Kurzzeittherapie von 10- 16 Wochen empfohlen. In einer Studie von 2013, in der die Zeit bis zum Wirkungseintritt verschiedener antipsoriatischer Medikamente verglichen wurde, zeigt sich unter Ciclosporin bereits nach 6 Wochen bei ca. 25% der Patienten eine Besserung des PASI um 75%. (55) Insgesamt sprechen, abhängig von der Dosis, ca. 70% aller Patienten mit einer Verbesserung des PASI um 75% auf CYA an. (3, 58) In einer Studie von 2016, welche die Drug survival raten diverser antipsoriatischer Therapien verglich, wies CYA mit durchschnittlich 8,4 (5,8- 11,0) Monaten die geringste Drug survival Zeit auf. (2) Diese vergleichsweise kurze Einnahmedauer trotz guter Wirkung ist vor allem den Nebenwirkungen von CYA geschuldet: unter CYA- Therapie treten häufig Nierenfunktionsstörungen auf, welche bei zu langer Therapie auch irreversibel sein können. Zudem können häufig auftreten Hypertonie, Kopfschmerzen, Leukopenie sowie Übelkeit. Gelegentlich treten irreversible Gingivahyperplasien auf. Bei vorheriger UV- Bestrahlung wird von CYA abgeraten, da es bei der Kombination von hoher kumulativer UV- Exposition und CYA vermehrt zu Hauttumoren kommen kann. Somit sind bei Patienten unter CYA- Therapie unter anderem empfohlen die regelmäßige Erhebung des Haut- und Schleimhautstatus, regelmäßige Blutdruckkontrollen und Laborwertkontrollen von Kreatinin, Blutbild, Leber- und Elektrolytwerten. Des Weiteren hemmt CYA das Enzym CYP3A4. Die Gefahr von Arzneimittelinteraktionen ist bei CYA im Vergleich zu anderen Medikamenten gegen Psoriasis erhöht. (5) Besonders von der Kombination mit Statinen wird dringen abgeraten. (67) Die Kosten einer CYA Therapie liegen pro Jahr bei ca. 5800 Euro. (5)

Apremilast

Apremilast (Handelsname: Otezla®) ist ein vergleichsweise neues synthetisches Medikament. Es wurde 2015 zur Therapie der Psoriasis vulgaris zugelassen. APR wird oral eingenommen und hemmt das Enzym Phosphodiesterase (PDE) 4. PDE 4 ist ein intrazelluläres Enzym, welches vor allem in Immunzellen vorkommt. Durch die Hemmung der PDE 4 wird die Expression von Zytokinen wie TNF- alpha, IL- 17, IL- 23 und anderen beeinflusst. Über diesen Mechanismus wirkt APR

entzündungshemmend.(68) APR zeigte sich bezüglich seiner Wirksamkeit etwa gleichwertig zu Etanercept, jedoch war die Rate von unerwünschten Ereignissen höher bei APR.(69) Besonders zu Beginn der Therapie treten bei ca. 20% der Patienten Diarrhöen auf, welche mit der Zeit rückläufig sind. Des Weiteren treten bei 10-15% der Patienten ungewollte Gewichtsverluste von 5-10% auf. Diese haben jedoch selten zum Absetzen von APR geführt. Ein seltenere aber schwerwiegendere Unerwünschte Wirkung ist die Entwicklung oder Verschlechterung einer Depression sowie Suizidgedanken und -handlungen. Die Kosten einer Therapie mit APR liegen bei ca. 15.000 € pro Jahr. (5)

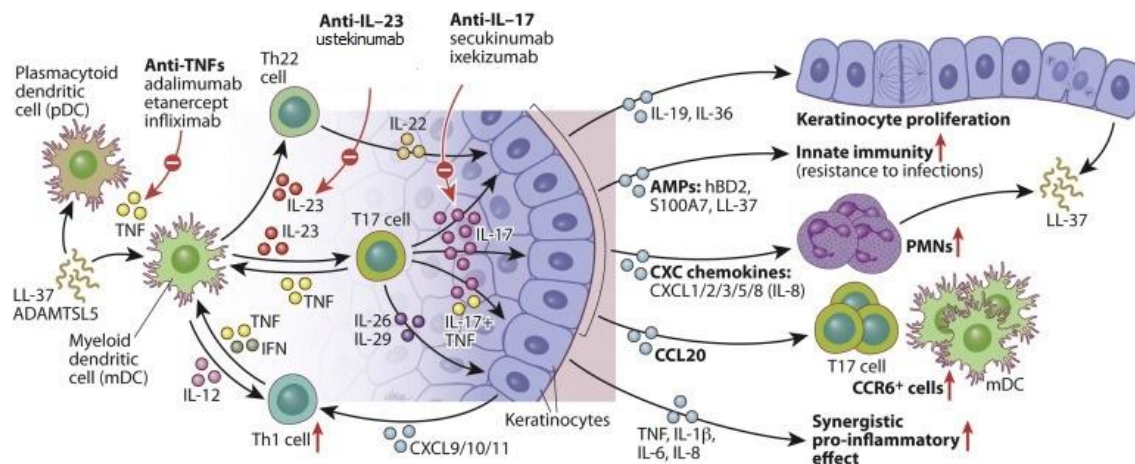
Retinoide

Zur systemischen Behandlung der Psoriasis ist in Deutschland seit 1992 das Retinoid Acitretin zugelassen.(5) Die Wirkungsweise von Acitretin ist noch nicht vollkommen geklärt und wirkt wohl über mehrere Mechanismen. Acitretin wirkt immunmodulierend und antiproliferativ über Steroidrezeptoren. Es hemmt die Proliferation und fördert die Differenzierung von Keratinozyten in der Haut. Des Weiteren hemmt Acitretin die IL- 6 vermittelte Induktion von Th17- Zellen.(34, 70) Häufige Nebenwirkungen von Acitretin sind eine reversible A Hypervitaminose mit Cheilitis, trockenen Augen und Xerose der Haut. Irreversible Hyperostosen kommen selten vor. Im Tierversuch wirkte Acitretin teratogen, weshalb das Medikament in der deutschen Psoriasis- Leitlinie nicht für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen wird.(5)

Biologika

Der Begriff Biologika oder Biologics ist die Kurzform für Biological products. Es handelt sich hierbei um biotechnologisch hergestellte Medikamente. Im Jahr 2004 wurde in Deutschland mit Etanercept das erste Biologic zur Therapie der Psoriasis vulgaris zugelassen. Biologics sind humane oder chimärisierte Antikörper, Fusionsproteine oder rekombinante Proteine. Sie werden unter anderem auch in der Behandlung von Rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn eingesetzt. Die in Deutschland vorwiegend eingesetzten Biologics richten sich gegen solche Zytokine, die eine zentrale Rolle im psoriatischen Krankheitsprozess spielen. So greifen sie im Vergleich zu den älteren, „konventionellen“ Antipsoriatika gezielter in den Krankheitsprozess ein. Da es sich bei Biologics um Proteine handelt, ist die Rate an chemischen oder metabolischen Nebenwirkungen im Vergleich zu den konventionellen Antipsoriatika vermindert.(71) Jedoch gibt's es Hinweise darauf, dass die Häufigkeit und schwere von Infektionen sowie die Rate von Malignomen unter Biologics erhöht ist.(72) Auch besteht die Gefahr der Reaktivierung einer bestehenden chronischen Infektion, vor allem Tuberkulose. Vor Beginn einer Therapie mit einem Biologikum ist der Ausschluss einer Tuberkulose indiziert.(5) Biologics werden im Vergleich zu konventionellen Antipsoriatika seltener aufgrund von Unerwünschten Wirkungen, aber häufiger aufgrund eines Wirkverlustes abgesetzt.(2) Als Grund hierfür wird die Bildung von Antikörpern gegen das Medikament, sog. Anti- Drug- Antibodies, diskutiert. Es gibt Hinweise darauf, dass die Bildung von Anti- Drug- Antibodies durch Kombination eines Biologics mit einem Immunsuppressivum (z.B. MTX) verringert werden kann. So könnte auch die Wahrscheinlichkeit eines Wirkverlustes gesenkt werden.(73) Biologika lassen sich grob unterteilen in die TNF- alpha- Blocker Adalimumab, Etanercept und Infliximab sowie die etwas moderneren Interleukin- Antagonisten Secukinumab, Ustekinumab und Ixekizumab. In der Europäischen Psoriasisleitlinie werden Biologics zurzeit als Second- line Therapie empfohlen, falls eine UV- Therapie und konventionelle systemische Therapien gescheitert sind.(74) Biologika sind in ihrer Herstellung vergleichsweise aufwendig und somit auch deutlich teurer als konventionelle antipsoriatische Medikamente. Nach Ablauf des Patentschutzes einiger Biologics wurden Nachahmerpräparate, sogenannte Biosimilars auf den Markt gebracht. Die Medikamentenkosten liegen im 1. Behandlungsjahr bei ca. 22.100 € (Etanercept, Biosimilar) bis 30.000 € (Infliximab). Ein weiterer Nachteil ist, dass Biologics

parenteral appliziert werden müssen. Sie können jedoch in den meisten Fällen vom Patienten selbst subcutan injiziert werden.(5)



- Abbildung 3: Angriffspunkte verschiedener Biologics im psoriatischen Krankheitsprozess (13)

Adalimumab

Adalimumab (Handelsname Humira®) ist ein Medikament aus der Gruppe der Biologika und wird subcutan verabreicht. Es ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an TNF bindet und dessen Funktion ausschaltet.(75) Dadurch wird die epidermale Entzündung verringert und die Keratinozytendifferenzierung in Psoriasis-Plaques normalisiert. ADA wurde in Deutschland 2005 zur Behandlung von Psoriasisarthritis und 2007 zur Behandlung von Psoriasis vulgaris zugelassen.(5) Studien zeigen eine Verbesserung des PASI um 75% bei ca. 70- 80 % der behandelten Patienten nach 16 Wochen unter ADA.(75) Im Vergleich zu MTX zeigte ADA sich überlegen bezüglich der Wirksamkeit und Dauer bis zum Wirkungseintritt.(59, 76) Die durchschnittliche Drug survival Zeit von ADA betrug in einer Studie von 2016 ca. 56 Monate. Dort zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Drug survival Rate von ADA gegenüber MTX, CYA und FSE.(2) In der BADBIR Studie zum Vergleich der Drug survival Raten von Biologics nahmen 59% der Patienten in der ADA- Gruppe das Medikament nach 3 Jahren noch immer ein.(77) Mögliche Nebenwirkungen sind häufigeres Auftreten und längere Krankheitsdauer von Infektionen, vor allem des oberen Respirationstrakts. Weiterhin kommen vor Leuko- und Thrombozytopenie, Reaktionen an der Injektionsstelle, muskuloskelettale Schmerzen und Hautausschlag. Die Rate an Tumorerkrankungen ist unter ADA erhöht, besonders die von Hauttumoren (selten Melanomen). Seltener wurden auch

Lymphome oder solide Organtumore beobachtet. Zu beachten ist auch das Entstehen eines „Lupus-like-syndroms“ mit erhöhten Autoantikörpern wie ANA oder anti-dsDNA-AK. Einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch mit ADA stellt jedoch der sekundäre Wirkverlust des Medikaments dar.(77) Vor Beginn einer Therapie mit ADA sollte ein Ausschluss einer Tuberkulose sowie das Vorliegen chronischer Hepatitis B und C ausgeschlossen werden. Die Kosten einer Therapie mit ADA liegen im 1. Jahr bei ca. 24.500 €.(5)

Etanercept

Bei Etanercept (Handelsname Enbrel®) handelt es sich ebenfalls um ein Biologic aus der Gruppe der TNF-alpha Blocker. Es wird subcutan injiziert und ist seit 2004 zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen. Seit 2008 ist es auch zur Behandlung der Psoriasis bei Kindern zugelassen.(5) Etanercept ist ein löslicher Rezeptor, dessen Affinität zu TNF-alpha höher ist als die der körpereigenen Rezeptoren. Etanercept bindet TNF-alpha kompetitiv, leitet aber im Gegensatz zum körpereigenen Rezeptor kein Signal weiter. Somit hemmt Etanercept die Wirkung von TNF-alpha.(78) Bei 25% der Patienten ist unter ETA eine Verbesserung des PASI um 75% nach ca. 6,6 Wochen zu erwarten.(55) In Studien zeigte ETA sich in puncto Wirksamkeit überlegen gegenüber Placebo mit einem PASI 75- Ansprechen von 59- 71% nach 24 Wochen.(78) Es gibt Hinweise darauf, dass eine Kombination von ETA mit MTX oder FSE die Dauer bis zum Wirkungseintritt verkürzt bei langfristig vergleichbarer Wirkung und vergleichbaren Nebenwirkungen.(79) Die Drug survival Rate bei ETA liegt in einigen Studien etwas unter der Rate anderer Biologics. In der BADBIR- Studie nahmen ca. 40% der ETA- Gruppe nach 3 Jahren immer noch ETA.(77) In einer Drug survival Studie von 2016 betrug die durchschnittliche Einnahmezeit von ETA 44,3 Monate. Das Nebenwirkungsprofil von ETA ähnelt stark dem von Adalimumab. Am häufigsten sind zu beobachten Reizungen an der Injektionsstelle, Juckreiz und häufigere Infektionen. Seltener sind allergische Reaktionen, Entwicklung von Autoantikörpern mit resultierendem Lupus-like- Syndrome und Vaskulitiden. Auch unter Etanercept wurde eine erhöhte Rate von Malignomen festgestellt.(78) Eine Therapie mit Etanercept kostet zwischen 22.500 (Biosimilar) und 28.000 (Originator) € im 1. Jahr.

Infliximab

Infliximab (Handelsname: Remicade®) ist ein chimärer Antikörper gegen TNF- alpha. Er enthält neben humanem Protein auch Mausprotein. INF ist seit 2004 zur Behandlung der Psoriasis- Arthritis und seit 2005 zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen. INF wird alle 8 Wochen intravenös als Infusion verabreicht. Es bildet mit TNF- alpha stabile Komplexe und neutralisiert so dessen Funktion. Im Vergleich zu anderen Biologics zeigte sich INF überlegen bezüglich der Wirksamkeit gegenüber Placebo, MTX und Etanercept. Unter INF- Therapie sind im Vergleich zu anderen Biologics jedoch häufiger unerwünschte Ereignisse zu beobachten.(71, 77) Diese sind vor allem: Infektionen (auch schwere), Infusionsreaktionen, Serumkrankheit, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, Leuko-, Thrombo-, und Neutropenien sowie Lupus- like- Syndrom.(80) Die Ursache für Infusionsreaktionen und Serumkrankheit wird vermutet im murinen Anteil in INF, gegen den mit der Zeit Antikörper gebildet werden. Die Rate an Patienten, die Antikörper gegen INF bilden liegt laut Hersteller bei 10-30%. Diese Rate ist im Vergleich zur Antikörperbildung bei anderen Biologics (maximal 9% laut Hersteller) erhöht. Eine Kombination von INF und MTX kann die Bildung von Antikörpern verringern.(73) Da unter INF zum Teil schwere Infusionsreaktionen und allergische Reaktionen beobachtet wurden ist eine vorhandene Notfallausrüstung unabdingbar. Die Kosten einer INF- Therapie betragen im 1. Jahr ca. 30.100€ mit dem Originator und 25.200€ mit einem Biosimilar.(5)

Ustekinumab

Ustekinumab (Handelsname Stelara®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen Interleukin 12 und 23 gerichtet ist. Es ist seit 2009 zur Therapie der Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen und seit 2015 zur Behandlung bei Kindern ab 12 Jahren zugelassen. UST wird alle 12 Wochen subcutan injiziert. UST bindet an die Proteinuntereinheit p40 von freiem IL- 12 und 23. Es behindert deren biologische Funktion, indem es eine Bindung an das Rezeptorprotein IL- 12R β 1 verhindert, welches auf Immunzellen exprimiert wird. Der IL- 12R β 1- Rezeptor stimuliert unter anderem die Bildung von Th1- und Th17- Zellen, welche eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen.(22, 81) Bezüglich der Wirksamkeit zeigte sich UST überlegen gegenüber Etanercept(82) und unterlegen gegenüber

Secukinumab.(83) UST zeigte im Vergleich zu anderen Biologics und konventionellen Antipsoriatika eine gleichwertig hohe (gegenüber Adalimumab) oder eine höhere Drug survival Rate.(2, 77) Unerwünschte Ereignisse scheinen unter UST im Vergleich zu den TNF- alpha Blockern seltener vorzukommen.(71) Unerwünschte Ereignisse unter UST können sein häufigeres Auftreten von Infektionen, Erytheme an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Schwindel, Myalgien und oropharyngeale Schmerzen. Bezüglich des Auftretens von Infektionen und Entstehung von Malignomen konnte in Studien kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Ustekinumab festgestellt werden.(84, 85) Vor Beginn einer Therapie mit UST wird der Ausschluss von Tuberkulose und Hepatitis C empfohlen. Weiterhin ist die Therapie vor geplanten Lebendimpfungen zu unterbrechen.(5) Die Kosten einer Therapie mit UST liegen im 1. Jahr bei ca. 25.100 €.

Ixekizumab

Ixekizumab (Handelsname: Taltz) ist ein monoklonaler Antikörper, der an Interleukin 17A bindet und dieses neutralisiert. Somit werden unter anderem die Migration von neutrophilen Granulozyten ins Gewebe gehemmt, die Rekrutierung von Th17- Zellen vermindert und die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren gesenkt.(16) Ixekizumab ist seit April 2016 in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen. Es wird subcutan verabreicht. In einer randomisierten Phase III- Studie zeigte sich IXK bezüglich seiner Wirksamkeit überlegen gegenüber Etanercept und Placebo.(86) Langzeitdaten bezüglich Drug- survival Raten oder Malignombildung liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor. Häufige unerwünschte Ereignisse unter IXK waren gehäuftes Auftreten von Infektionen (besonders Nasopharyngitis), Reizungen an der Einstichstelle und oropharyngeale Schmerzen. Allergische Reaktionen auf das Medikament kamen selten vor.(87) Die Kosten einer Therapie mit IXK betragen im 1. Jahr ca. 25.200 €.

Secukinumab

Secukinumab (Handelsname: Cosentyx®) ist ein monoklonaler Antikörper und seit 2015 zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen. SEC bindet ebenso wie Ixekizumab an freies IL- 17 A und neutralisiert dessen biologische Funktion.(88)

SEC zeigte sich in Phase III Studien in puncto Wirksamkeit überlegen gegenüber Placebo, Etanercept oder Ustekinumab.(89) Unerwünschte Nebenwirkungen unter SEC sind: gehäufte Infektionen der oberen Atemwege, Candida- Infektionen, oraler Herpes und Diarrhö (90). Eine Therapie mit SEC kostet im 1. Jahr ca. 28.00 € (5).

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkohorte:

Es wurden retrospektiv medizinische Daten von 398 Patienten der Psoriasisambulanz der Dermatologischen Klinik der Universitätsklinik Mainz ausgewertet. Diese Daten entstammen zum einen Teil aus dem klinikinternen Computerprogramm SAP zum Patientenmanagement. Sie wurden ergänzt von Daten aus Papierakten, welche vor Einführung von SAP bzw. parallel dazu in der Dermatologie genutzt wurden.

Die Daten wurden erhoben im Zeitraum vom Januar 2005 bis Dezember 2017. Mit einbezogen wurden Patienten, die unter mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (PASI- Wert größer 10) litten und mindestens eine systemische Behandlung mit MTX, CYA, FSE, ADA, ETA, UST oder eine Kombination aus ADA und MTX bekamen. Falls ein Patient mehrere systemische Behandlungen bekam, wurden alle Behandlungen als separate Fälle bewertet.

Nicht mit einbezogen wurden Patienten, die eine Behandlung bekamen mit Acitrecin, Apremilast, Secukinumab, Infliximab oder Ixekizumab aufgrund zu geringer Fallzahlen. Des Weiteren wurden Patienten, die an einer Studie teilnahmen, während dieser Zeit nicht berücksichtigt.

3.2 Datenerhebung

Drug Survival eines Medikaments wurde definiert als das Zeitintervall der ersten Gabe eines der eben genannten Medikamente und Abbruch. Ein Wechsel auf ein anderes Medikament oder eine Pause von mehr als 3 Monaten wurde als Abbruch gewertet. Die additive Gabe eines Zweiten der eben genannten Medikamente oder von Glucocorticoiden wurde als Abbruch gewertet. Dosisanpassungen wurden nicht berücksichtigt.

Gründe für einen Abbruch wurden eingeteilt in:

- Lost to follow up
- Einnahme bis zum Ende der Beobachtungszeit (also 31.12.2017)
- Remission der Psoriasis
- Wirkverlust des Medikaments

- Abbruchgrund unbekannt
- Unerwünschtes Ereignis (UE)

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Klassifikation des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Version 21.0 eingeteilt. Die MedDRA- Klassifikation ist eine international genutzte Nomenklatur zur Einteilung Unerwünschter Ereignisse bei Medizinprodukten.(91) Diese Nomenklatur ist hierarchisch in Gruppen auf 5 verschiedenen Ebenen kategorisiert. Die oberste Ebene teilt UE in 26 Klassen nach Organsystem ein.(92) Anhand dieser Systemorganklassen wurden die UE klassifiziert:

1. Infektionen und parasitäre Erkrankungen
2. Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
3. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
4. Erkrankungen des Immunsystems
5. Endokrine Erkrankungen
6. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
7. Psychiatrische Erkrankungen
8. Erkrankungen des Nervensystems
9. Augenerkrankungen
10. Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
11. Herzerkrankungen
12. Gefäßerkrankungen
13. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
14. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
15. Affektionen der Leber und Gallenblase
16. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
17. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
18. Erkrankungen der Nieren und Harnwege
19. Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
20. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
21. Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
22. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
23. Untersuchungen
24. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
25. Chirurgische und medizinische Eingriffe
26. Soziale Umstände

- Tabelle 3: Einteilung der Therapieabbrüche

Als zensiert betrachtet wurden folgende Fälle

- ein Medikament wurde bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes eingenommen
- ein Medikament wurde aufgrund von Remission der Psoriasis abgesetzt
- ein Patient stand der Beobachtung nicht mehr zur Verfügung („lost to follow up“)

Zusätzlich wurden für jeden Patienten folgende Parameter mit aufgenommen: Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht, Psoriasisarthritis diagnostiziert ja/nein, PASI bei Behandlungsbeginn und BMI bei Behandlungsbeginn. Zudem flossen ein: Dauer der Psoriasis in Jahren, sowie die Gesamtanzahl an bisher eingenommen systemischen Psoriasis-Therapien.

3.3. Statistische Analyse

Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 23 wurden die Daten eingegeben und die statistischen Test durchgeführt. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant anerkannt. Die Drug survival- Zeiten der Medikamente wurden durch Kaplan-Meier Kurven ermittelt. Durch Cox- Regression wurden die Einflüsse der folgenden Parameter auf Drug survival untersucht:

- Geschlecht
- Psoriasisarthritis diagnostiziert ja/nein
- PASI bei Behandlungsbeginn
- BMI bei Behandlungsbeginn
- Gesamtanzahl an systemischen Therapien

3.3.1 Überlebenszeitanalyse mit der Kaplan Meyer- Methode

Durch die Analyse von Überlebenszeiten ist es möglich, die Zeit vom Beginn einer Maßnahme (z.B. Gabe eines Medikaments X) bis zu einem Ereignis darzustellen. Dieses Ereignis kann erwünscht (z.B. Remission einer Krankheit) oder unerwünscht (z.B. Nebenwirkungen) sein und wird von vorneherein definiert. Kann man nicht

feststellen, wann/ob ein Ereignis bei einem Patienten eingetreten ist, gilt dieser Patient ab dem Zeitpunkt der letzten zuverlässigen Datenerhebung als zensiert. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn ein Patient in eine andere Stadt umgezogen ist und sich dort weiter behandeln lässt oder wenn der Beobachtungszeitraum der jeweiligen Studie endet. Mit der Kaplan Meyer- Methode lässt sich für jeden Zeitpunkt t im Beobachtungszeitraum die Wahrscheinlichkeit p errechnen, dass bei einem Patienten ein Ereignis eintritt. Sind zum Beispiel nach einem Zeitraum von 1 Jahr bei einer Krebsnachsorge 10 von 50 Patienten verstorben, so beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit p zum Zeitpunkt $t = 1$ Jahr für einen dieser Patienten $p = 40/50 = 0,8 = 80\%$. (93)

3.3.2 Cox Regression

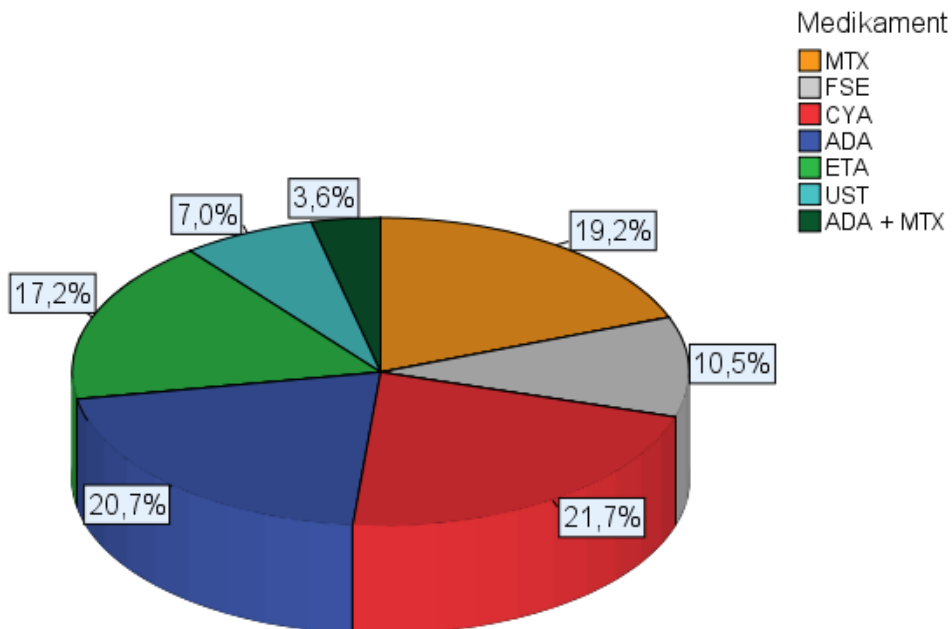
Die Cox Regression dient der Identifizierung mehrerer möglicher Einflussfaktoren auf die Überlebenszeiten. Zudem lässt sich die Stärke des Zusammenhangs errechnen. Dies geschieht folgendermaßen: Mittels der sog. Hazard- Funktion wird die Wahrscheinlichkeit p für das Eintreten eines Ereignisses pro Zeiteinheit t ermittelt. Tut man dies im Rahmen einer Studie für verschiedene Gruppen, können die jeweiligen Hazard- Funktionen miteinander verglichen werden und über den Hazard Quotienten (oder auch Hazard Ratio) sogar die Stärke des Einflusses dargestellt werden. Eine Hazard- Ratio unter 1 weist darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis vermindert ist. Eine Hazard Ratio über 1 deutet auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hin. Beispiel: in einer Medikamentenstudie zur Krebstherapie werden Patienten hinsichtlich ihrer 5- Jahres- Überlebensrate beobachtet. Es werden zusätzlich noch die Parameter „Raucher: ja/nein“ und „Sport: ja/nein“ erhoben. Nach 5 Jahren stellt sich für die Einflussgröße „Raucher: ja“ eine Hazard Ratio von 1,45 heraus. Für die Einflussgröße „Sport: ja“ wird eine Hazard Ratio von 0,75 ermittelt. Dies zeigt, dass in dieser Studie das Sterberisiko für Raucher nach 5 Jahren im Vergleich zu Nichtrauchern um 45% erhöht ist. Sportler hingegen weisen ein 25% geringeres Sterberisiko auf als Nicht- Sportler. (94)

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Charakteristiken der Patientenkohorte

Insgesamt flossen 1104 Behandlungsfälle von 398 Patienten in die Bewertung ein. Der Anteil an Männern betrug 64,6% (257) und an Frauen 35,4% (141). Das Patientenalter betrug im Schnitt 46,2 Jahre. 34,8% aller Patienten litten unter Psoriasisarthritis, davon waren 65,8% Männer und 34,2% Frauen. Die Patienten waren im Schnitt 26,2 (± 13) Jahre an Psoriasis erkrankt. Der BMI der Patienten vor Beginn einer Behandlung lag im Schnitt bei 28,2 ($\pm 5,1$) kg/m², der PASI betrug 17,2 ($\pm 6,1$). Die Anzahl medikamentöser antipsoriatischer Therapien, welche ein Patient zu Beginn der Behandlung bekommen hatte betrug im Schnitt 3,0. Tab. 1 zeigt die Eigenschaften der Patientenkohorte weiter differenziert. CYA wurde mit 240 Behandlungsfällen am häufigsten am häufigsten verabreicht, gefolgt von ADA (229 Fälle) und MTX (212 Fälle). Am seltensten waren Behandlungen mit der Kombination aus ADA und MTX (40 Fälle). In Abbildung 4 ist die Häufigkeitsverteilung der Medikamente anschaulich dargestellt.



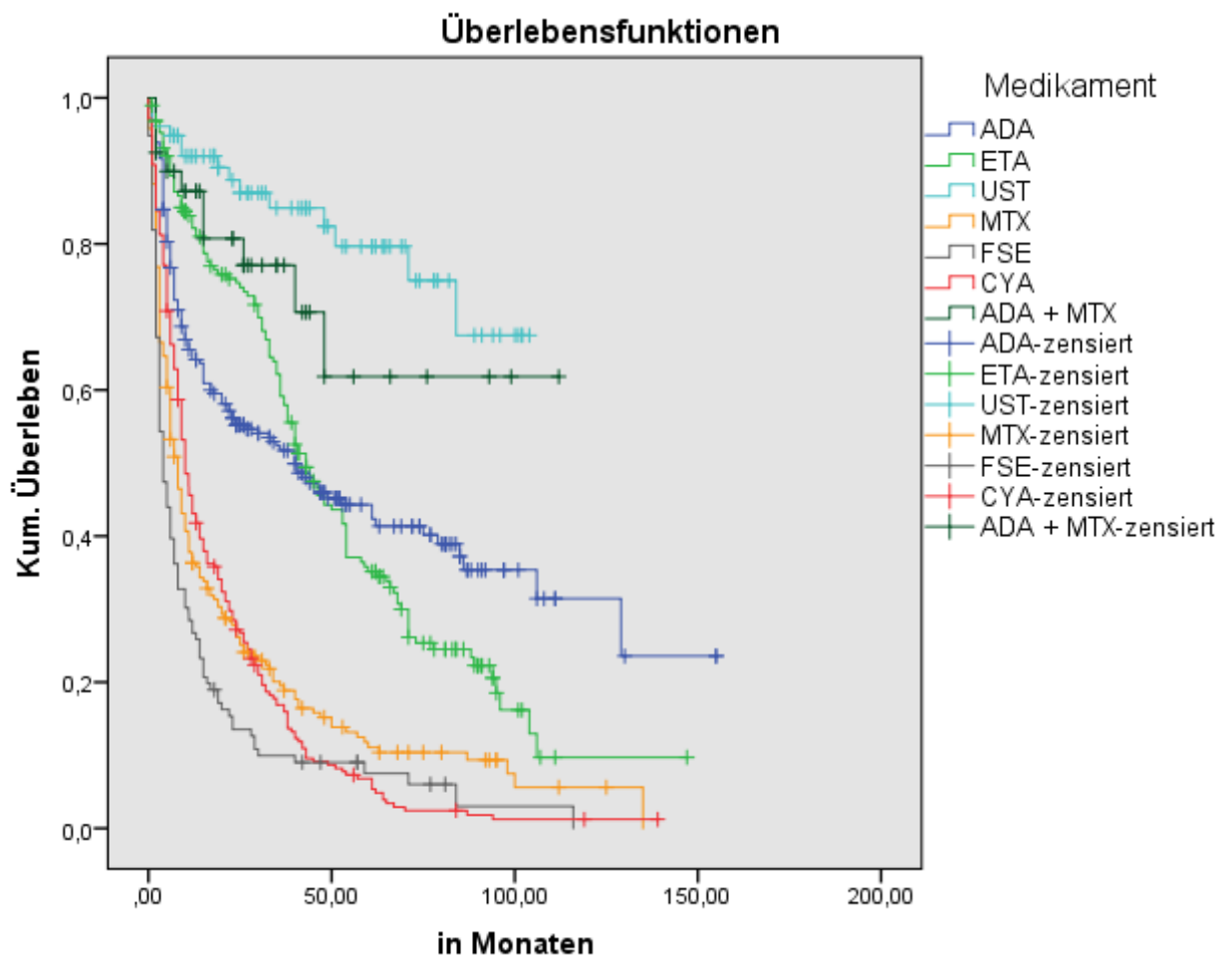
- Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Medikamente.

	Alle	MTX	FSE	CVA	ADA	ETA	UST	ADA + MTX
Behandlungsfälle, n (%)	1104 (100%)	212 (19,2%)	116 (10,5%)	240 (21,7%)	229 (20,7%)	190 (17,2%)	77 (7,0%)	40 (3,6%)
Männer, n (%)	693 (62,8%)	125 (59,0%)	73 (62,9%)	158 (65,8%)	148 (64,6%)	117 (61,6%)	48 (62,3%)	24 (60,0%)
Alter, Jahre (SE)	46,2 (*13,3)	49,3 (*12,6)	45,2 (*12,4)	40,4 (*12,8)	48,3 (*13,3)	46,4 (*13,3)	46,6 (*13,0)	52,9 (*10,7)
BMI, kg/m² (SE)	28,2 (*5,1)	28,4 (*5,1)	28,2 (*5,1)	27,4 (*5,1)	28,5 (*5,2)	28,3 (*5,0)	29,0 (*5,0)	28,4 (*4,5)
PsA, n (%)	384 (34,8%)	69 (32,5%)	26 (22,4%)	61 (25,4%)	103 (45,0%)	76 (40,0%)	28 (36,4%)	21 (52,5%)
PASI, n (%)	17,2 (*6,4)	17,0 (*6,0)	16,8 (*6,3)	19,7 (*7,8)	17,4 (*6,5)	17,0 (*6,4)	17,8 (*7,0)	19,7 (*7,8)
Krankheitsdauer, Jahre (SE)	26,2 (*13,0)	27,1 (*13,8)	25,4 (*11,5)	24,0 (*11,5)	26,1 (*13,2)	27,9 (*13,0)	25,5 (*13,5)	31,1 (*15,9)
Anzahl Therapien, n (SE)	3,0 (*1,8)	2,2 (*1,1)	1,9 (*1,2)	2,15 (*1,4)	3,9 (*1,7)	3,7 (*1,5)	4,7 (*1,8)	5,1 (*1,8)

- Tabelle 3: Charakteristika der Patientekohorte: allgemein und für jedes Medikament dargestellt.

4.2 Drug survival Raten

Die mittlere Drug survival Zeit aller 1104 Behandlungsfälle ergab 41,3 (37,7-44,8) Monate. Die längste Drug survival Zeit fand sich bei UST, gefolgt von ADA+MTX, ADA, ETA, MTX, CYA und zuletzt FSE. Alle Biologika (ADA (65,7 [55,5-75,8], ETA [54,8 (47,6-62,0], UST 84,6 [75,6-93,5]) sowie die Kombination aus ADA und MTX (78,5 [60,6-96,4]) wiesen längere mittlere Drug survival Zeiten auf als die konventionellen Medikamente MTX (23,5 [18,2-28,7]), FSE (14,4 [9,5-19,2]) und CYA (19,1 [16,2-22,0]). Unter den Biologika weist UST im Gegensatz zu ADA und ETA eine erhöhte Drug survival Zeit auf. Auch die Kombination von ADA + MTX zeigt eine höhere Drug survival Zeit auf als die Gabe von ADA alleine. Die konventionellen Medikamente MTX, FSE und CYA zeigten sich bezüglich Drug survival gleichwertig. Die Überlebensraten sind in Abb. X in Form von Kaplan- Meyer- Kurven dargestellt.



- Abbildung 4: Drug survival aller Medikamente

4.3 Gründe für Therapieabbrüche

Von den 1104 Behandlungen wurden insgesamt 803 abgebrochen, 301 waren zensiert. Die Abbruchraten aufgrund von Adverse Events betragen 86,6% bei MTX, 93,9% bei FSE, 91,8% bei CYA, 55,0% bei ADA, 69,0% bei ETA, 18,2% bei UST und 25,0% bei ADA+MTX. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war ein Wirkungsverlust (55,4% insgesamt), gefolgt von Erkrankungen des GI- Traktes (10,1%). Eine Aufzählung der Abbruchgründe für jedes Medikament zeigt Tabelle X. Die Biologika ADA, ETA und UST sowie die Kombinationstherapie von ADA und MTX wurden im Vergleich zu konventionellen Medikamenten häufiger wegen Wirkverlust und seltener wegen Nebenwirkungen abgesetzt. Von 301 zensierten Fällen wurden 26 zensiert aufgrund Lost-to-follow-up, 254 erreichten das Ende der Beobachtungszeit und in 21 Fällen wurde die Therapie aufgrund von Remission der Psoriasis abgesetzt. Das Ende der Beobachtungszeit erreichten unter MTX 15 (7,1%) Patienten, unter FSE1 (0,9%) Patient, unter CYA 6 (2,5%) Patienten, unter ADA 98 (42,8%) Patienten, unter ETA 47 (24,7%) Patienten und unter UST 63 (81,8%) Patienten.

	Alle	MTX	FSE	CYA	ADA	ETA	UST	ADA+MTX
Adverse Event*	23 (2,9%)	11 (6,0%)	2 (1,8%)	9 (3,9%)		1 (0,8%)		
Keine Angabe	71 (8,8%)	23 (12,5%)	11 (10,1%)	18 (7,9%)	5 (4,0%)	12 (9,2%)	1 (7,1%)	1 (10%)
Wirkverlust	445 (55,4%)	81 (44,0%)	41 (37,6%)	98 (42,8%)	103 (81,7%)	105 (80,2%)	9 (64,3%)	8 (80%)
Medizinische Eingriffe	3 (0,4%)			2 (0,9%)	1 (0,8%)			
Schwangerschaft	2 (0,2%)					2 (1,5%)		
Infektionen	13 (1,6%)	3 (1,6%)	1 (0,9%)		5 (4,0%)	1 (0,8%)		
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	11 (1,4%)	4 (2,2%)	7 (6,4%)					
Erkrankungen des GI- Traktes	81 (10,1%)	24 (13,0%)	38 (34,9%)	20 (8,7%)		1 (0,8%)		
Gefäßerkrankungen	49 (6,1%)		5 (4,6%)	42 (18,3%)		2 (1,5%)		
Erkrankungen des Immunsystems	3 (0,4%)		2 (1,8%)			1 (0,8%)		
Erkrankungen des Nervensystems	10 (1,2%)			5 (2,2%)	3 (2,4%)	2 (1,5%)		
Atemwegserkrankungen	1 (0,1%)				1 (0,8%)			
Erkrankungen der Niere	29 (3,6%)	6 (3,3%)	1 (0,9%)	22 (9,6%)				
Leber- und Gallenerkrankungen	26 (3,2%)	20 (10,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)	3 (2,4%)			
Allergien	1 (0,1%)						1 (7,1%)	
Gut- und bösartige Neubildungen	2 (0,2%)						2 (14,3%)	
Erkrankungen der Haut	13 (1,6%)	5 (2,7%)		4 (1,7%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)		
Herzerkrankungen	3 (0,4%)	2 (1,1%)						1 (10%)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,2%)	1 (0,5%)			1 (0,8%)			
Muskel-, Knochen-, und Bindegewebserkrankungen	9 (1,1%)	2 (1,1%)		3 (1,3%)		3 (2,3%)	1 (7,1%)	
Beschwerden am Verabreichungsort	5 (0,6%)	2 (1,1%)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,1%)			1 (0,4%)				

- Tabelle 4: Gründe für Therapieabbruch

*Adverse Events, welche nicht weiter spezifiziert wurden

4.4 Einflussfaktoren auf Drug survival

Mittels COX- Regression wurden untersucht, ob das Geschlecht, das Vorhandensein einer Psoriasisarthritis, der BMI, der PASI und die Anzahl der antipsoriatischen Vortherapien einen Einfluss auf Drug survival haben. Tabelle X zeigt die Hazard Ratio der einzelnen Einflussfaktoren bei jedem Medikament. In Klammern dahinter sind die jeweiligen p- Werte angezeigt. Statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben.

	MTX	FSE	CYA	ADA	ETA	UST	ADA+MTX
Männliches Geschlecht	1,12 (0,45)	0,86 (0,14)	0,68 (0,01)	0,81 (0,24)	0,58 (0,01)	0,64 (0,44)	0,40 (0,65)
Diagnostizierte Psoriasisarthritis	1,02 (0,89)	0,81 (0,38)	0,64 (0,01)	0,98 (0,91)	0,85 (0,41)	0,50 (0,25)	1,22 (0,79)
Hoher BMI	0,98 (0,78)	1,00 (0,95)	0,93 (0,32)	1,27 (0,01)	1,05 (0,64)	1,11 (0,71)	1,20 (0,65)
Hoher PASI	1,04 (0,01)	0,98 (0,23)	1,01 (0,53)	1,02 (0,06)	1,03 (0,06)	1,02 (0,67)	1,02 (0,71)
Hohe Anzahl an Therapien	1,33 (0,01)	1,14 (0,14)	1,13 (0,03)	1,14 (0,02)	0,91 (0,12)	0,90 (0,54)	0,69 (0,13)

- Tabelle 5: Hazard Ratios verschiedener Einflussfaktoren pro Medikament

5. Diskussion

5.1 Drug survival im Vergleich mit anderen Studien

In den letzten Jahren untersuchten viele Studien die Drug survival Raten von Biologika bei Psoriasis, jedoch wurden nur selten Biologika und konventionelle Antipsoriatika verglichen. In diesen Studien gibt es jedoch ebenso wie in der hier vorliegenden Hinweise darauf, dass Biologika bezüglich Drug survival den konventionellen Therapien überlegen sind (2, 95). Mögliche Gründe dafür sind eine bessere Wirkung bei geringeren Nebenwirkungen. So zeigt sich zum Beispiel ADA in einer randomisierten und doppelt verblindeten Studie überlegen gegenüber MTX bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil (59).

Eine multizentrische spanische Studie kommt ebenso wie diese Arbeit zu dem Schluss, dass Biologika im Schnitt häufiger durch Wirkverluste abgesetzt werden, wohingegen bei konventionellen Medikamenten häufiger Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie führen (95). Während die Datenlage zu DS bei konventionellen Antipsoriatika eher schwach ist, sind DS Raten der Biologika wesentlich besser erforscht. Vergleicht man die DS der Biologika in dieser Arbeit untereinander, so scheint UST den Biologika ADA und ETA überlegen zu sein. Zu diesem Ergebnis kommen auch andere, größer angelegte Studien (77, 96). Im Folgenden werden die Ergebnisse für jedes untersuchte Medikament im Detail diskutiert.

Methotrexat

MTX wies in dieser Arbeit eine mittlere DS von 23,5 (18,2-28,7) Monaten auf. Dieser Zeitrahmen ist ähnlich in anderen Studien, beispielsweise einer Israelischen aus dem Jahre 2015 mit 2632 Patienten. Die mittlere DS bei MTX betrug dort ca. 25,6 Monate (96). Häufige Gründe für Therapieabbruch waren neben Wirkverlusten (44% der Fälle) auch Leberschädigungen (10,9%), sowie gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen (10,1%). Die beschriebenen Nebenwirkungen decken sich mit der Literatur (54), lediglich die Rate der dokumentierten Wirkverluste fällt in dieser Arbeit etwas höher aus [zum Vergleich: 35,1% Wirkverlust in einer deutschen Studie (2)].

Fumarsäureester

Die mittlere Drug survival Zeit von FSE betrug in dieser Arbeit 14,4 (9,5 – 19,2) Monate. In der Literatur wurden höhere Überlebensraten von 28 oder 35,6 Monaten dargestellt (2, 65). Ein Review über FSE in der Psoriasis-therapie von 2016 beschreibt, dass Patienten, die eine geringere Dosis FSE zur Kontrolle der Psoriasis benötigten, das Medikament länger einnahmen (64). In der hier vorliegenden Arbeit wurden Dosierungen nicht berücksichtigt, was das Ergebnis auf eine niedrigere durchschnittliche DS Zeit verfälscht haben könnte. Insgesamt wurden 94% der FSE-Therapien aufgrund von AEs abgesetzt. 37,6 % der Therapien wurden wegen Wirkverlustes beendet, 34,9 % wegen gastrointestinaler Beschwerden wie Übelkeit und 6,4% wegen Leukozytopenien. Auch die Gesamtrate von 94% von Adverse Events unter FSE stimmt nicht mit denen der Literatur überein. Das eben genannte Review von 2016 beschreibt AEs unter FSE in 6 – 40 Prozent der Fälle. Es findet sich dort also schon eine hohe Streuung der Ergebnisse, die jedoch immer noch deutlich von dem Ergebnis dieser Arbeit abweicht. Alle im Review einbezogenen Daten wurden im Gegensatz zu dieser Arbeit unter Studienbedingungen erhoben. Die Einnahme von FSE unter Studienbedingungen könnte dazu geführt haben, dass Nebenwirkungen länger toleriert wurden und das Medikament so seltener abgesetzt wurde.

Ciclosporin A

CYA wurde im Schnitt 19,1 (19,2- 22,0) Monate verabreicht. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit der Literatur. CYA wies in einer vergleichbaren Arbeit eine mittlere DS von 8,4 Monaten auf (2). Zudem wird CYA von der deutschen Leitlinie zur Psoriasis eher zur Induktionstherapie und nicht zur Erhaltungstherapie empfohlen (5). Dies wird dadurch begründet, dass Nebenwirkungen wie Kreatininerhöhung und Hypertonie bei CYA signifikant häufiger vorkommen. Jedoch wurden die Patienten der Psoriasisambulanz Mainz engmaschig bezüglich ihrer Blutdruck- und Laborwerte kontrolliert. Eventuelle Blutdruckerhöhungen wurden zügig medikamentös behandelt. Bei erhöhten Kreatinin- Werten wurde z. T. primär die CYA- Dosis verringert, anstatt das Medikament direkt abzusetzen. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass CYA im Schnitt länger eingenommen wurde. Des Weiteren werden in der Psoriasisambulanz Mainz häufig Patienten behandelt, die nur unzureichend auf

diverse systemische Therapien ansprechen. Dies könnte dazu geführt haben, dass CYA als Ultima Ratio zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurde. Abgesetzt wurde CYA am häufigsten aufgrund von Wirkverlust (42,8%), Hypertonie (18,3%), Kreatininerhöhung (9,6%) und gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit (8,7%).

Adalimumab

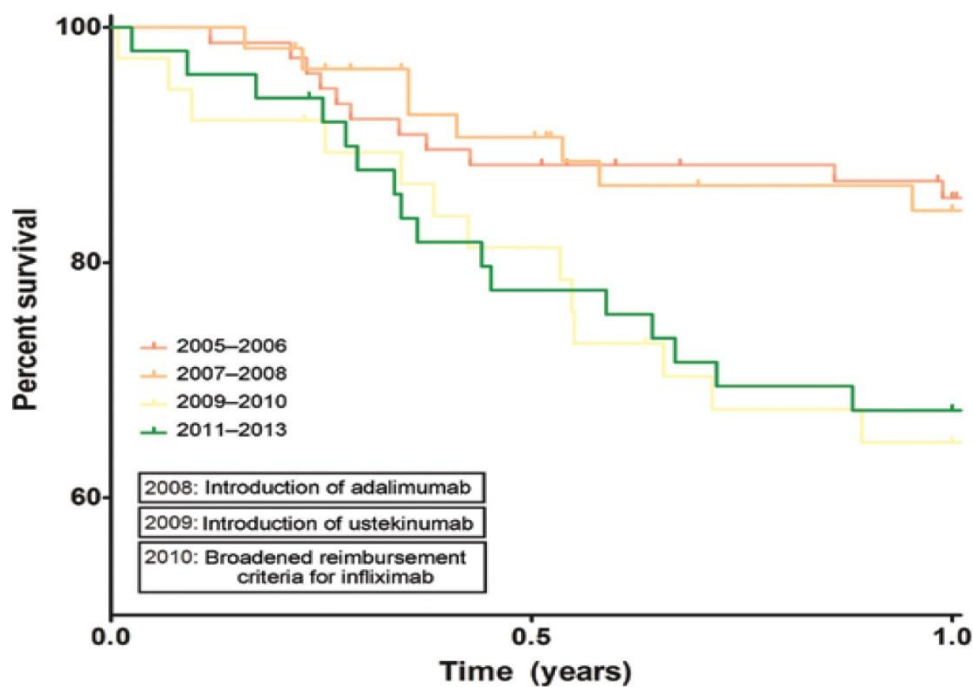
Patienten nahmen ADA im Schnitt 65,7 (55,5- 75,8) Monate ein. ADA zeigt sich somit den konventionellen Medikamenten überlegen bezüglich DS. Dies wird in der Literatur ähnlich dargestellt (2, 59, 97). Der häufigste Grund für einen Abbruch der Therapie war ein Wirkverlust (81,7%). Seltener kamen vor Infektionen (4,0%), v.a. des oberen Respirationstraktes, erhöhte Leberwerte (2,4%) und Hauterkrankungen wie Urtikaria und Dermatitis (2,4%). Diese Ergebnisse sind deckungsgleich mit der Literatur (98). Ein Unterschied ist, dass die Rate an Tuberkulose- Ausbrüchen unter ADA sowie den beiden anderen Biologika ETA und UST in dieser Arbeit geringer ist als in älteren Untersuchungen (nur 1 Patient unter ADA, wahrscheinlich neu aufgetretene Infektion). Dies ist damit erklärt, dass in der Psoriasisambulanz Mainz vor jeder Therapie mit einem Biologikum eine vorbestehende Tuberkulose ausgeschlossen wurde.

Etanercept

ETA wurde im Schnitt 54,8 (47,6- 62,0) Monate eingenommen und zeigt sich somit tendenziell unterlegen gegenüber ADA, UST und ADA + MTX. Diese Tendenz konnte auch in einer größeren britischen Studie von 2015 gezeigt werden (77). Schaut man sich die Gründe für einen Therapieabbruch an, so gleicht ETA anderen Biologika: 80,2% der Ereignisse waren Abbrüche aufgrund von Wirkverlust. Andere Abbruchgründe waren Myalgien (2,3%), Hypertonie (1,5%) und ein Fall von Lupus-like- Syndrome (0,8%). Dies sind alles bereits bekannte Nebenwirkungen von ETA (78).

Ustekinumab

UST zeigte die höchste mittlere DS Zeit von 84,6 (75,6- 93,5) Monaten. Diese Überlegenheit gegenüber anderen Biologika konnte auch in anderen Studien gezeigt werden. (77) Ein Grund für die verlängerte DS Zeit von UST könnte sein, dass die Immunogenität der Biologika eine Rolle für DS spielt. Das Auftreten von Anti- Drug Antibodies ist mit einer verringerten Wirkung der Biologicals assoziiert. Ein systematisches Review von 2014 beschreibt, dass Anti- Drug Antibodies bei ADA und ETA im Vergleich zu UST erhöht sind (99). Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass die Therapieadhärenz ein Grund für die verlängerte DS Zeit von UST ist. Es wurde im Gegensatz zu anderen Biologika regelmäßig alle 90 Tage ambulant als Infusion verabreicht. ADA und ETA wurden vom Patienten selbst subkutan injiziert. Eine Studie, welche die Therapieadhärenz von Patienten mit rheumatoider Arthritis unter TNF- alpha Blockern (unter anderem ADA und ETA) untersuchte, fand heraus, dass ca. 27% aller Patienten ihre Medikamente nicht zum vorgeschriebenen Zeitpunkt einnahmen. Diese Patienten wiesen auch ein erhöhtes Risiko auf, ihre Therapie aufgrund von Wirkverlust abzubrechen (100). Die erhöhte Therapieadhärenz von UST durch regelmäßige Infusionen in der Psoriasisambulanz könnte also dazu beitragen, die DS Zeit zu erhöhen. Ein weiterer Einflussfaktor könnte sein, dass UST in einem Großteil des Beobachtungszeitraumes das neueste Biologikum gegen Psoriasis auf dem Markt war und dass dieser Umstand sich positiv auf die DS Zeit von UST ausgewirkt hat. Eine Studie über DS in der Dermatologie von 2015 (6) beschreibt DS Raten von ETA zu verschiedenen Zeitintervallen. In der Abbildung kann man erkennen, dass die DS Raten von ETA in den Jahren 2005 bis 2013 deutlich gefallen sind. Die Einführung neuer Medikamente könnte dazu beigetragen haben. So wäre es auch möglich, dass die DS rate von UST in den kommenden Jahren durch die Einführung neuerer Antipsoriatika noch einmal abfällt. Die Therapie mit UST wurde am häufigsten abgebrochen aufgrund von Wirkverlust (64,3%). Weitere Gründe waren gut- und bösartige Neubildungen (14,2%) und eine allergische Reaktion (7,1%). Die Prozentzahl von 14,2% scheint auf den ersten Blick hoch zu sein. Es handelt sich hier in absoluten Zahlen jedoch um nur zwei Fälle. Hier zeigt sich eine Schwäche dieser Arbeit: aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Patienten unter UST (77 Patienten) ist die Verteilung der Gründe für Therapieabbrüche nur wenig repräsentativ.



- Abbildung 5: Drug survival Raten von Etanercept in verschiedenen Jahresintervallen (6)

Adalimumab in Kombination mit Methotrexat

Die Kombination von ADA und MTX wies die zweithöchste mittlere DS Rate von 78,5 (60,6 – 96,4) auf. Aufgrund einer geringen Fallzahl (40 Patienten) hat dieses Ergebnis jedoch nur eine geringe Aussagekraft. Nichtsdestotrotz kommen auch Studien mit größeren Fallzahlen zu dem Schluss, dass die Zugabe von MTX einen positiven Effekt auf die DS Zeit von ADA hat. (77, 96) Eine Kombination von Biologika und konventionellen Medikamenten scheint die Bildung von Anti- Drug Antibodies zu verringern. (99) Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Kombination von ADA und MTX im Vergleich zu ADA alleine eine erhöhte DS Zeit aufweist (99). 80% aller Therapieabbrüche ereigneten sich aufgrund von Wirkverlusten. Bei einem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz abgesetzt. Es ist bekannt, dass ADA einen negativen Einfluss auf eine bestehende Herzinsuffizienz haben kann. Es ist deswegen bei einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/ IV kontraindiziert. (75)

5.2 Einflussfaktoren auf Drug survival

Die Auswertung des Einflusses von Geschlecht, vorhandener Psoriasisarthritis, BMI, PASI und Anzahl der Vortherapien auf Drug survival mittels Cox-Regression ergab leider wenig signifikante Ergebnisse. Hauptgrund dafür ist wahrscheinlich eine zu geringe Anzahl an Patienten. Gerade in den drei Medikamentengruppen mit den wenigsten Fällen, nämlich Fumarsäureester, Ustekinumab und Adalimumab in Kombination mit Methotrexat, konnten keine signifikanten Korrelationen erarbeitet werden. Tabelle X zeigt die Hazard Ratio für Therapieabbruch des jeweiligen Medikaments für einzelne Einflussfaktoren. Die Datenlage zu Einflussfaktoren auf konventionelle Antipsoriatika wie MTX, CYA und FSE ist insgesamt schwach. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden primär verglichen mit den Ergebnissen einer deutschen Drug survival Studie von Arnold et al von 2016 mit 373 Patienten. Die Datenlage bei Biologika ist im Vergleich wesentlich besser. Zum Vergleich der Daten von ADA, ETA und UST wurde primär eine multizentrische, internationale Studie von Menter et al. mit ca. 12.000 Patienten benutzt (101).

In der Literatur gibt es generell Hinweise darauf, dass männliches Geschlecht ein positiver prädiktiver Faktor für Drug survival ist. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit signifikant reproduziert werden für CYA und ETA. Eine diagnostizierte Psoriasisarthritis scheint ebenfalls einen positiven Effekt auf Drug survival zu haben. Dieser Effekt konnte hier für CYA signifikant erarbeitet werden. Möglicherweise haben Patienten mit einer zusätzlichen Psoriasisarthritis ein höheres Krankheitsgefühl und sind deshalb geneigt, die Nebenwirkungen eines Medikaments länger zu tolerieren. Patienten mit einem BMI über 25 scheinen die Therapie im Schnitt früher abbrechen. Dies zeigt sich hier signifikant für ADA. Bei übergewichtigen Patienten herrscht eine im Schnitt erhöhte Inflammation vor (102). Diese erhöhte Grundinflammation könnte die psoriatische Inflammation noch weiter verstärken und sich somit negativ auf den Therapieerfolg auswirken. Ein hoher PASI zu Beginn der Therapie scheint einen sehr geringen Einfluss auf Drug survival zu haben. Dies konnte hier nur signifikant für MTX gezeigt werden. Auch in der Literatur konnte bisher kein signifikanter Einfluss des PASI zu Beginn der Therapie auf Drug survival nachgewiesen werden. Anders verhält sich dies bei Patienten mit einer hohen Anzahl an Vortherapien: diese Patienten brechen ihre Behandlung im Schnitt früher ab. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass diese Patienten an einer therapieresistenteren Psoriasis leiden. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass das

Immunsystem dieser Patienten auf vorhergehende Therapien reagiert hat, z.B. durch die Bildung von Anti- Drug- Antibodies nun resistenter gegen die Therapie ist (2, 97, 101).

	MTX	FSE	CYA	ADA	ETA	UST	ADA+MTX
Männliches Geschlecht	1,12 (0,45)	0,86 (0,14)	0,68 (0,01)	0,81 (0,24)	0,58 (0,01)	0,64 (0,44)	0,40 (0,65)
Diagnostizierte Psoriasisarthritis	1,02 (0,89)	0,81 (0,38)	0,64 (0,01)	0,98 (0,91)	0,85 (0,41)	0,50 (0,25)	1,22 (0,79)
Hoher BMI	0,98 (0,78)	1,00 (0,95)	0,93 (0,32)	1,27 (0,01)	1,05 (0,64)	1,11 (0,71)	1,20 (0,65)
Hoher PASI	1,04 (0,01)	0,98 (0,23)	1,01 (0,53)	1,02 (0,06)	1,03 (0,06)	1,02 (0,67)	1,02 (0,71)
Hohe Anzahl an Therapien	1,33 (0,01)	1,14 (0,14)	1,13 (0,03)	1,14 (0,02)	0,91 (0,12)	0,90 (0,54)	0,69 (0,13)

- Tabelle 5: Hazard Ratios verschiedener Einflussfaktoren pro Medikament

5.3 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Eine Schwäche liegt im monozentrischen Design dieser Arbeit, was die Generalisierung der Ergebnisse schwierig macht. Das Verschreibungsverhalten einzelner Ärzte kann von Region zu Region schwanken (103). Dies kann in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Zudem handelt es sich bei der Psoriasisambulanz Mainz um ein spezialisiertes Zentrum, welches vor allem Patienten behandelt, die unter schwerer Psoriasis leiden, beziehungsweise die nicht gut auf die initiale Therapie ansprechen. Dies könnte zu Selektionsbias führen. Patienten mit leichteren Formen der Psoriasis oder Patienten, die gut auf eine initiale Therapie mit MTX z.B. ansprechen, werden möglicherweise häufiger bei niedergelassenen Dermatologen behandelt. Dies könnte dazu führen, dass die Drug survival Raten von konventionellen Medikamenten, welche laut Leitlinie für die Initialtherapie empfohlen sind, schlechter dargestellt werden als sie in der Realität sind.(5) Eine weitere Schwäche ist das kleine Patientenkollektiv. Dies fiel vor allem bei den Behandlungen mit UST und ADA + MTX ins Gewicht. Dort waren einige Ergebnisse wie zum Beispiel Einflussfaktoren auf Drug survival nicht signifikant. Durch das retrospektive Design konnten viele Patienten nicht mit in die Studie einbezogen werden, da Daten wie BMI, PASI oder Endzeitpunkt der Behandlung fehlten.

Medikamentendosierungen konnten nicht berücksichtigt werden. Dies könnte die Ergebnisse verzerrt haben, da die Dosierung über die Wirkungsstärke und die Rate von Nebenwirkungen indirekt einen Einfluss auf die DS Rate hat.

Die größten Stärken dieser Arbeit liegen in dem langen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren unter alltäglichen klinischen Bedingungen. In diese Arbeit wurden keine Studienpatienten mit einbezogen. Auch gibt es bisher wenige Arbeiten, welche konventionelle Antipsoriatika mit moderneren Biologika vergleichen. Es ist eine der ersten Arbeiten, die klinische Langzeitdaten zur DS von UST liefern kann. Es wurde strikt unterschieden, ob Patienten nur ein immunsupprimierendes Medikament gegen Psoriasis einnehmen oder eine Kombination daraus. Andere, zum Teil auch groß angelegte Studien werten z.B. Patienten mit ADA und ADA + MTX in einer Gruppe aus (77). Dies könnte die Ergebnisse verfälschen, da Patienten mit ADA + MTX im Schnitt wohl eine höhere DS Rate aufweisen. Auch Therapieintervalle, in denen zeitgleich mit Cortisonpräparaten behandelt wurde, wurden nicht in die Beobachtung mit aufgenommen.

5.4 Ausblick

Die Behandlungsmöglichkeiten der Psoriasis wurden durch die Entwicklung von Biologika deutlich erweitert. Längere Drug survival Zeiten und geringere Raten von Nebenwirkungen machen es wahrscheinlich, dass Biologika den konventionellen Therapien überlegen sind. Eines der größten Probleme der moderneren Therapien sind die Wirkverluste. Diesen wird zurzeit öfter durch die Kombination eines Biologikums mit einem konventionellen Medikament begegnet. Diese und andere Arbeiten geben Hinweise darauf, dass dies durchaus ein probates Mittel ist, Drug survival zu verlängern. Ein weiterer möglicher Schritt wäre die Kombination zweier Biologika, beispielsweise UST und ADA. Es gibt einzelne Fälle in der Literatur, bei denen dies mit Erfolg angewendet wurde (104). Größer angelegte Studien zu diesem Thema könnten zeigen, ob dies ein geeignetes Mittel zur Langzeittherapie ist. Es sei noch darauf hingewiesen, dass die Kombination zweier Biologika deutlich höhere Behandlungskosten mit sich bringt. Möglicherweise können die Herstellungskosten durch modernere Verfahren in Zukunft gesenkt und so ein kostengünstigerer Zugang zu Biologika geschaffen werden.

6. Zusammenfassung

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch-entzündliche systemische Erkrankung, bei der am häufigsten die Haut betroffen ist. Betroffene werden topisch oder systemisch behandelt. Zur systemischen Therapie stehen ältere Medikamente wie Methotrexat, Ciclosporin A und Fumarsäureester zur Verfügung. In den letzten Jahrzehnten wurde das medikamentöse Spektrum um sogenannte Biologicals wie Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab erweitert.

Ziel dieser Arbeit war es, die gängigen Medikamente miteinander zu vergleichen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Dazu wurden die Drug survival Raten der Medikamente erhoben und miteinander verglichen. Der Begriff Drug survival bezeichnet den Zeitraum, in dem Patienten ein bestimmtes Medikament einnehmen. Statistisch wurde dies mit den Methoden der Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Drug survival Raten verschiedener Medikamente wurden in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und verglichen. Gründe für einen Therapieabbruch, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen, wurden eingeteilt anhand der MedDRA-Klassifikation, sowie Abbruch aufgrund von Wirkverlust. Mittels Cox-Regression wurden weiterhin verschiedene Einflussfaktoren auf Drug survival wie Geschlecht, BMI und bestehende Psoriasisarthritis untersucht. Die Daten wurden retrospektiv im Zeitraum von 2005 bis 2017 von 398 Patienten der Psoriasisambulanz der Uniklinik Mainz erhoben.

Es ergaben sich 1104 Behandlungsfälle. In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich Biologika als tendenziell überlegen gegenüber den älteren Medikamenten Methotrexat, Cyclosporin A und Fumarsäureester. So wies das Medikament Ustekinumab die längste mittlere Drug survival Zeit auf (84,5 Monate), gefolgt von der Kombination aus Adalimumab und Methotrexat (78,5 Monate). Das Biologikum Adalimumab wurde im Schnitt 65,7 Monate eingenommen, Etanercept 54,8 Monate. Die älteren Medikamente wurden im Schnitt früher abgesetzt: Methotrexat nach 23,5, Cyclosporin A nach 19,1 und Fumarsäureester nach 14,4 Monaten.

Auch gibt es Hinweise darauf, dass die Therapie mit Biologika besser verträglich ist. Biologika wurden häufiger aufgrund von Wirkverlusten, konventionelle Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die Untersuchung der Einflussfaktoren auf Drug survival ergab nur wenig signifikante Ergebnisse. Männliches Geschlecht scheint sich günstig auf Drug survival auszuwirken, wohingegen eine hohe Anzahl an

Vortheraapien eher ein negativer Prädiktor für Drug survival ist. Weitere Untersuchungen könnten die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination zweier Biologika mit den bisherigen Therapieregimes vergleichen.

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei für wissenschaftliche und persönliche Unterstützung danken. Ohne wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dank gilt auch, für die Hilfe beim.

danke ich, für viele erbauliche Stunden sowohl innerhalb, als auch neben dem Studium.

Besonderer Dank geht an, für die Unterstützung bei der Organisation dieser Arbeit.

8. Literaturverzeichnis

1. Wang C, Lu Y, Wang H, Gao X, Bai W, Qu J, et al. Transarterial chemoembolization with/without cryotherapy is associated with improved clinical outcomes of sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med*. 2012;4(2):188-96.
2. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerd S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(11):1089-99.
3. al. PGe. Braun-Falco`s Dermatologie und Venerologie 2016 2016. 5 p.
4. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:66-73.
5. Alexander Nast LA, Matthias Augustin, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. 2017.
6. van den Reek J, Kievit W, Gniadecki R, Goeman JJ, Zweegers J, van de Kerkhof PCM, et al. Drug Survival Studies in Dermatology: Principles, Purposes, and Pitfalls. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(7):1-5.
7. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):535-46.
8. 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.
9. Wuepper KD, Coulter SN, Haberman A. Psoriasis vulgaris: a genetic approach. *The Journal of investigative dermatology*. 1990;95(5):2s-4s.
10. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature genetics*. 2010;42(11):985-90.
11. Ford AR, Siegel M, Bagel J, Cordoro KM, Garg A, Gottlieb A, et al. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2018;154(8):934-50.
12. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H, et al. Patient-reported Outcomes and Clinical Response in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Treated with Tonsillectomy: A Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):340-5.
13. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):645-53.
14. Hawkes JE, Gonzalez JA, Krueger JG. Autoimmunity in Psoriasis: Evidence for Specific Autoantigens. *Current Dermatology Reports*. 2017;6(2):104-12.
15. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, Besgen P, Kim SM, Ruhl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*. 2015;212(13):2203-12.
16. Hanley TL, Yiu ZZ. Role of IL-17 in plaque psoriasis: therapeutic potential of ixekizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:315-23.
17. Hehlgans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*. 2005;115(1):1-20.
18. Olejniczak K, Kasprzak A. Biological properties of interleukin 2 and its role in pathogenesis of selected diseases--a review. *Med Sci Monit*. 2008;14(10):Ra179-89.
19. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-89.
20. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S, et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol*. 2015;45(1):203-13.
21. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(9):2175-83.
22. GmbH RL. Fachinfo Ustekinumab. 2017.

23. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):147-51.
24. Liang SE, Cohen JM, Ho RS. Psoriasis and Suicidality: A Review of the Literature. *Dermatologic therapy.* 2018:e12771.
25. Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life. *Actas dermo-sifiliograficas.* 2014;105(2):128-34.
26. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018.
27. Harle P, Letschert K, Wittig B, Mrowietz U. Sensitivity of the GEPARD Patient Questionnaire to Identify Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis in Daily Practice: The GEPARD-Life Study. *Dermatology.* 2016;232(5):597-605.
28. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;73(2):242-8.
29. Kane D, Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(4):641-57.
30. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford, England).* 2003;42(6):778-83.
31. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *The British journal of dermatology.* 2008;159(5):997-1035.
32. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2014;28(7):907-14.
33. Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CE. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999;41(4):581-3.
34. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2017--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2017;29(12):2277-94.
35. al. Ne. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“. 2018:4-45.
36. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38(1):16-24.
37. Chapman BJ, Proudfoot AT. Adult salicylate poisoning: deaths and outcome in patients with high plasma salicylate concentrations. *Q J Med.* 1989;72(268):699-707.
38. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther.* 1998;20(2):283-91.
39. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3):CD005028.
40. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4974-80.
41. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):272-84.
42. Fisher LB, Maibach HI. The effect of anthralin and its derivatives on epidermal cell kinetics. *The Journal of investigative dermatology.* 1975;64(5):338-41.
43. Anderson R, Lukey PT, Dippenaar U, Eftychis HA, Findlay GH, Wooten MW, et al. Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. *The British journal of dermatology.* 1987;117(4):405-18.

44. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, Ganpule M, Griffiths WA, Haydey RP, et al. A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *The British journal of dermatology*. 1992;127(3):266-71.
45. Ingram JT. The approach to psoriasis. *Br Med J*. 1953;2(4836):591-4.
46. Gold LS, Lebwohl MG, Sugarman JL, Pariser DM, Lin T, Martin G, et al. Safety and Efficacy of a Halobetasol/Tazarotene Fixed Combination in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results of two Phase 3 randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018.
47. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *The British journal of dermatology*. 1999;141(2):264-73.
48. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2007;157(5):1005-12.
49. Kubo R, Muramatsu S, Sagawa Y, Saito C, Kasuya S, Nishioka A, et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2017;86(1):46-53.
50. Salem SA, Barakat MA, Morcos CM. Bath psoralen+ultraviolet A photochemotherapy vs. narrow band-ultraviolet B in psoriasis: a comparison of clinical outcome and effect on circulating T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(5):235-42.
51. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(6):589-93.
52. al. MSe. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“. 2017:46-53.
53. Poupard C, Brenaut E, Horreau C, Barnette T, Misery L, Richard MA, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27 Suppl 3:36-46.
54. GmbH RL. Fachinformation Methotrexat. 2018.
55. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(8):1963-70.
56. Otero ME, van den Reek JM, Seyger MM, van de Kerkhof PC, Kievit W, de Jong EM. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *The British journal of dermatology*. 2017;177(2):497-504.
57. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *The British journal of dermatology*. 2011;164(4):855-61.
58. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2008;158(1):116-21.
59. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British journal of dermatology*. 2008;158(3):558-66.
60. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *The British journal of dermatology*. 2011;165(5):1109-17.
61. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R. Dimethyl fumarate - only an anti-psoriatic medication? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(11):793-801.

62. Hoffmann JHO, Schaekel K, Hartl D, Enk AH, Hadaschik EN. Dimethyl fumarate modulates neutrophil extracellular trap formation in a glutathione- and superoxide-dependent manner. *The British journal of dermatology*. 2018;178(1):207-14.
63. Oehrl S, Olaru F, Kunze A, Maas M, Pezer S, Schmitz M, et al. Controlling the pro-inflammatory function of 6-sulfo LacNAc (sIa_N) dendritic cells with dimethylfumarate. *J Dermatol Sci*. 2017;87(3):278-84.
64. Balak DM, Fallah Arani S, Hajdarbegovic E, Hagemans CA, Bramer WM, Thio HB, et al. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. *The British journal of dermatology*. 2016;175(2):250-62.
65. Ismail N, Collins P, Rogers S, Kirby B, Lally A. Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. *The British journal of dermatology*. 2014;171(2):397-402.
66. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today*. 1993;14(2):69-74.
67. GmbH RL. Fachinfo Ciclosporin A. 2016.
68. GmbH RL. Fachinfo Apremilast. 2017.
69. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(3):507-17.
70. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007;317(5835):256-60.
71. Belinchon I, Ramos JM, Carretero G, Ferrandiz C, Rivera R, Dauden E, et al. Adverse events associated with discontinuation of the biologics/classic systemic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: data from the Spanish Biologics Registry, Biobadaderm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(10):1700-8.
72. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(10):875-83.
73. Murdaca G, Spano F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):43-52.
74. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-69.
75. GmbH RL. Fachinfo Adalimumab. 2018.
76. Goldminz AM, Suarez-Farinas M, Wang AC, Dumont N, Krueger JG, Gottlieb AB. CCL20 and IL22 Messenger RNA Expression After Adalimumab vs Methotrexate Treatment of Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):837-46.
77. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *The Journal of investigative dermatology*. 2018;138(4):775-84.
78. GmbH RL. Fachinfo Enbrel. 2018.
79. Foley PA, Quirk C, Sullivan JR, Dolianitis C, Hack SP, Thirunavukkarasu K, et al. Combining etanercept with traditional agents in the treatment of psoriasis: a review of the clinical evidence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(10):1135-43.
80. GmbH RL. Fachinfo Infliximab. 2018.
81. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):525-34.
82. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.

83. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(3):400-9.
84. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *The British journal of dermatology*. 2015;172(5):1371-83.
85. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665-74.
86. Kemeny L, Berggren L, Dossenbach M, Dutronc Y, Paul C. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with plaque psoriasis across different degrees of disease severity: results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3. *J Dermatolog Treat*. 2018:1-27.
87. Gmbh RL. Fachinfo Ixekizumab. 2018.
88. Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1177-88.
89. Armstrong AW, Papp K, Kircik L. Secukinumab: Review of Clinical Evidence from the Pivotal Studies ERASURE, FIXTURE, and CLEAR. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(6 Suppl 1):S7-s12.
90. GmbH RL. Fachinfo Secukinumab. 2017.
91. Bousquet C, Lagier G, Lillo-Le Louet A, Le Beller C, Venot A, Jaulent MC. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2005;28(1):19-34.
92. (ICH) ICfHoTRfPfHU. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®), Leitfaden Version 21.0. 2018:8-14.
93. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch med Wochenschr*. 2002;127(Suppl. Statistik):T 14-T 6.
94. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr*. 2007;132(S 01):e42-e4.
95. Davila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gomez-Garcia FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(11):1942-50.
96. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(4):662-9.e1.
97. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *The British journal of dermatology*. 2015;172(1):244-52.
98. Davila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gomez-Garcia FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(11):1942-50.
99. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2014;170(2):261-73.
100. Bluett J, Morgan C, Thurston L, Plant D, Hyrich KL, Morgan AW, et al. Impact of inadequate adherence on response to subcutaneously administered anti-tumour necrosis factor drugs: results from the Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate cohort. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(3):494-9.
101. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(7):1148-58.
102. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-85.

103. Calara PS, Althin R, Carlsson KS, Schmitt-Egenolf M. Regional Differences in the Prescription of Biologics for Psoriasis in Sweden: A Register-Based Study of 4168 Patients. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2017;31(1):75-82.
104. Torre KM, Payette MJ. Combination biologic therapy for the treatment of severe palmoplantar pustulosis. *JAAD case reports*. 2017;3(3):240-2.