



Article scientifique

Article

2021

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität

Nast, Alexander; Altenburg, Andreas; Augustin, Matthias; Boehncke, Wolf-Henning; Härle, Peter; Klaus, Joachim; Koza, Joachim; Mrowietz, Ulrich; Ockenfels, Hans-Michael; Philipp, Sandra; Reich, Kristian; Rosenbach, Thomas; Schlaeger, Martin; Schmid-Ott, Gerhard [and 4 more]

How to cite

NAST, Alexander et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. In: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2021, vol. 19, n° 7, p. 1092–1117. doi: 10.1111/ddg.14507_g

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159844>

Publication DOI: [10.1111/ddg.14507_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14507_g)



Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität

German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm – Part 2: Treatment monitoring and specific clinical or comorbid situations

Basierend auf:

A Nast, C Smith, PI Spuls, G Avila Valle, Z Bata-Csörgö, H Boonen, E De Jong, I Garcia-Doval, P Gisondi, D Kaur-Knudsen, S Mahil, T Mäliköinen, JT Maul, S Mburu, U Mrowietz, K Reich, E Remenyik, KM Rønhoft, PG Sator, M Schmitt-Egenolf, M Sikora, K Strömer, O Sundnes, D Trigos, G Van Der Kraaij, N Yawalkar, C Dressler

Beim Verfassen dieser Leitlinie haben die Autoren auf einer Vorversion (vor dem Peer Review) der folgenden Publikation aufgebaut und diese außerdem adaptiert, neu zusammengesetzt und übersetzt: „EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris“ von Nast A et al., deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/jdv.16915> und <https://doi.org/10.1111/jdv.16926> veröffentlicht ist und zudem auf der Webseite des *European Dermatology Forum* (<https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Adaptierte Leitlinien durchlaufen kein Freigabeverfahren des European Dermatology Forum. Die vorliegende Leitlinie wurde von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. freigegeben.

Alexander Nast¹, Andreas Altenburg², Matthias Augustin³, Wolf-Henning Boehncke⁴, Peter Härle⁵, Joachim Klaus⁶, Joachim Koza⁶, Ulrich Mrowietz⁷, Hans-Michael Ockenfels⁸, Sandra Philipp⁹, Kristian Reich¹⁰, Thomas Rosenbach¹¹, Martin Schlaeager¹², Gerhard Schmid-Ott¹³, Michael Sebastian¹⁴, Ralph von Kiedrowski¹⁵, Tobias Weberschock¹⁶, Corinna Dressler¹

- (1) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin
- (2) Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau
- (3) Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg
- (4) Service de dermatologie et vénéréologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genf
- (5) Katholisches Klinikum Mainz
- (6) Deutscher Psoriasis Bund e.V
- (7) Psoriasis-Zentrum, Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- (8) Haut- und Allergieklinik, Klinikum Hanau
- (9) Hautarztpraxis, Oranienburg
- (10) Zentrum für Translationale Forschung bei entzündlichen Hauterkrankungen, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, Universitätsmedizin Hamburg-Eppendorf
- (11) Hautarztpraxis, Osnabrück
- (12) Hautarztpraxis, Oldenburg
- (13) Berolina Klinik, Löhne
- (14) Hautarztpraxis, Mahlow
- (15) Hautarztpraxis, Selters
- (16) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main und Arbeitsgruppe EbM Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt

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

Therapie Besondere Situationen	Konventionelle Systemtherapeutika			
	Acitretin	Ciclosporin	Fumarate	Methotrexat
Psoriasis Arthritis				↑↑ periphere aktive Gelenkbeteiligung
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis			↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ insbesondere Fälle mit leichter paradoxer Psoriasis	↑ 2. Wahl (bei Präferenz für orale Einnahme)		
Diabetes mellitus/metabolisches Syndrom		↓		↓
Dyslipidämie	↓	↓		
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑	↓		↑
Herzkrankheit: ischämische Herzerkrankung	↓	↓		↑
latente/behandelte Tuberkulose	↑		↑	
Schwangerschaft	↓↓		↓	↓↓

Symbole	Bedeutung
↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen und können diese Zeit stattdessen für die Überwindung von Barrieren bei der Implementierung und der Therapieadhärenz einsetzen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden.

	Kliniker und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen sich mehr Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Interessengruppen.
	Siehe Hintergrundtext und spezifische Empfehlungen im jeweiligen Kapitel
↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden.
↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

Tabelle 2 Entscheidungsmatrix (II) zu den Biologika mit Expertenkonsens zu deren Eignung in besonderen klinischen Situationen.

Besondere Situationen \ Therapie	Small molecules	TNF-Inhibitoren				Anti-IL12 /23p40				Anti-IL17				Anti-IL23		
	Apremilast		Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab				Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab
Psoriasis-Arthritis			↑↑ bei Nichtansprechen auf MTX													
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Morbus Crohn			↑↑ 1. Wahl						↓					↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF-alpha nicht geeignet		
Chronisch entzündliche Darmerkrankung: Colitis ulcerosa	↑ 2. Wahl orale Behandlung		↑↑ 1. Wahl				↑↑ 1. Wahl		↓					↑ 2. Wahl, wenn anti-TNF-alpha nicht geeignet		
Diabetes mellitus/ metabolisches Syndrom																
Dyslipidämie																
Fortgeschrittene Herzinsuffizienz	↑		↓↓							↑						
Herzkrankheit: ischämische Herzerkrankung							↑									
latente/behandelte Tuberkulose	↑		↓↓						↑						↑	
Schwangerschaft	↓					↑										

Für die Kapitel 1 (Hinweise zur Anwendung der Leitlinie/ Haftungsausschluss), 3 (Finanzierung), 4 (Gegenstand und Ziele der Leitlinie), 5 (Patientenzielgruppe und zu behandelnde Fragestellungen), und 6 (Zielgruppe dieser Leitlinie) siehe Langfassung der Leitlinie.

Ergänzende Dokumente

- Langfassung der Leitlinie
- Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen
- Appendix: Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition
- Leitlinienreport und Evidenzbericht (in englischer Sprache)
- PowerPoint-Präsentationen zur Leitlinienimplementierung

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

Leitlinientext und Empfehlungen

Hilfestellungen für besondere klinische Situationen und bei Vorliegen von Komorbidität

Psoriasis-Arthritis: Wie sollten Psoriasis-Patienten mit begleitender Psoriasis-Arthritis behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie [1, 2]. Eine bestehende systematische Übersicht und Meta-Analyse wurde aktualisiert; Einzelheiten dazu finden sich im Leitlinienreport.

Empfehlungen [3–6]

Es wird empfohlen, die Diagnosestellung und Therapieauswahl bei einer Psoriasis-Arthritis interdisziplinär in Kooperation mit einem Rheumatologen durchzuführen, wann immer dies erforderlich ist.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
--	----	---------------------------------

Die Therapieoptionen werden üblicherweise in nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)/Coxibe, (z.B. Diclofenac/Etoricoxib), konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD, z.B. Methotrexat (MTX)), zielgerichtete synthetische Antirheumatika (tsDMARD, z.B. Apremilast), und biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD, z.B. TNF-Alpha-Antagonisten) unterteilt.

Vergleichende Head-to-Head-Studien, die einen direkten Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen oder zwischen den einzelnen Medikamenten erlauben, sind äußerst selten. Indirekte Vergleiche, zum Beispiel Netzwerk-Metaanalysen, sind durch die geringe Anzahl von Studien zur Psoriasis-Arthritis eingeschränkt. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die aus klinisch kontrollierten Studien vorhandenen Daten zur Psoriasis-Arthritis.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die Rolle der NSAR-Therapie besteht in der Regel in der Linderung der Symptomatik einer Psoriasis-Arthritis, bei Patienten mit einer leichten und nicht erosiven artikulären sowie paraartikulären Beteiligung. Die Behandlung mit NSAR sollte sich je nach Bedarf auf die niedrigste erforderliche Dosis und den minimal erforderlichen Zeitraum beschränken [8].

Konventionelle synthetische DMARDs (zum Beispiel MTX)

Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und einer trotz des Einsatzes von NSAR/Coxiben oder gegebenenfalls Glukokortikosteroidinjektionen aktiven peripheren Gelenkbeteiligung (PsA), und/oder bei einer potenziell schlechteren Prognose aufgrund von Polyarthritiden, erhöhten Entzündungsmarkern und erosiven Veränderungen sowie extraartikulären, enthesitischen muskuloskelettalen Manifestationen wird eine frühzeitige Einleitung der Therapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD (MTX) empfohlen, um ein Vorschreiten der Erkrankung und eine erosive Zerstörung der Gelenke zu verhindern.	↑↑	Starker Konsens, evidenz- und konsensbasiert (siehe Tabelle 3)
---	----	--

Methotrexat wird hierbei unter Berücksichtigung der Zulassung, der Wirksamkeit an Haut und peripheren Gelenken, des Sicherheitsprofils und der verfügbaren Langzeiterfahrungen in der Behandlung rheumatischer Gelenkerkrankungen empfohlen [8].

Es wird empfohlen, synthetischen Monotherapie-DMARDs (MTX) zur Behandlung einer axialen Beteiligung oder einer Enthesitis nicht einzusetzen, da diese bei diesen Patienten nicht ausreichend wirksam zu sein scheinen.	↓↓	Starker Konsens, konsensbasiert
--	----	---------------------------------

Biologische DMARDs

Es wird empfohlen, bei nach mindestens einer synthetischen DMARD-Behandlung unzureichend ansprechenden Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer Psoriasis und einer aktiven Gelenkbeteiligung (PsA) biologische DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit synthetischen DMARDs anzuwenden.	↑↑	Starker Konsens, evidenz- und konsensbasiert (siehe Tabelle 3)
Es wird empfohlen, bei der Auswahl eines bDMARD für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und einer aktiven Gelenkbeteiligung (PsA) Aspekte der Wirksamkeit in Bezug auf Haut und Gelenke, Komorbidität, Praktikabilität und Sicherheit zu berücksichtigen.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

In früheren Leitlinien wurde TNF α -Antagonisten gegenüber anderen bDMARDs der Vorzug gegeben. Die Leitliniengruppe ist aber der Ansicht, dass eine Bevorzugung von TNF α -Antagonisten bei PsA nicht mehr zwingend geboten ist, da Ustekinumab (Enthesitis) und die IL-17A-Antikörper-Behandlungen gleich wirksam sein könnten; zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit, Sicherheit und Komedikation sind jedoch noch mehr Daten erforderlich.

Die Behandlung mit einem biologischen DMARD kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem konventionellen synthetischen DMARD durchgeführt werden.

Tabelle 3 Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassenen Medikamente (Dressler et al. [7] aktualisiert, siehe Leitlinienreport).

	Patients achieving ACR20			Patients with at least one adverse event		
	RR	95 % CI	Quality of the Evidence (GRADE)	RR	95 % CI	Quality of the Evidence (GRADE)
Head-to-head comparisons						
ETA 50 mg + MTX vs. MTX 20 mg QW	1.28	1.11 to 1.48	LOW	1.01	0.92 to 1.11	MODERATE
INF 5 mg/kg W o, 2, 6, 14 + MTX vs. MTX 15 mg QW	1.40	1.07 to 1.84	VERY LOW	1.65	1.08 to 2.52	VERY LOW
IXE 80 mg Q2W vs. ADA 40 mg Q2W	1.08	0.86 to 1.36	LOW	1.02	0.83 to 1.25	MODERATE
IXE 80 mg Q4W vs. ADA 40 mg Q2W	0.96	0.86 to 1.06	LOW	1.14	1.01 to 1.28	VERY LOW
Placebo comparisons						
ADA 40 mg EOW vs. PBO	3.35	2.24 to 4.99	MODERATE	0.67	0.50 to 0.89	VERY LOW
APR 30 mg BID vs. PBO	1.94	1.59 to 2.38	MODERATE	1.24	1.12 to 1.36	LOW
APR 20 mg BID vs PBO	1.86	1.49 to 2.31	MODERATE	1.27	1.15 to 1.41	LOW
CZP 400 mg Q4W vs. PBO	2.36	1.68 to 3.31	MODERATE	1.05	0.90 to 1.23	MODERATE
CZP 200 mg Q2W vs. PBO	2.71	1.95 to 3.76	MODERATE	1.01	0.86 to 1.19	MODERATE
ETA 25 mg BIW vs. PBO	4.05	2.56 to 6.40	LOW	n.d.		
INF 5 mg/kg W o, 2, 6, 14 vs. PBO	4.38	2.24 to 8.56	MODERATE	1.13	0.87 to 1.47	LOW
IXE 80 mg Q2W vs. PBO	2.21	1.71 to 2.86	MODERATE	1.39	1.09 to 1.78	LOW
IXE 80 mg Q4W vs. PBO	2.25	1.59 to 3.18	MODERATE	1.41	1.10 to 1.79	LOW
MTX 7.5 mg QW vs. PBO	1.82	0.97 to 3.40	LOW	n.d.		
SEC 150 mg Q4W vs. PBO	2.44	2.10 to 2.84	HIGH	1.03	0.95 to 1.12	HIGH
SEC 150 mg Q4W + LD vs. PBO	2.06	1.70 to 2.49	HIGH	1.01	0.89 to 1.15	MODERATE
SEC 300 mg Q4W + LD vs. PBO	2.28	1.87 to 2.80	MODERATE	1.02	0.89 to 1.16	MODERATE
UST 45 mg W o, 4 and Q12W vs PBO	1.95	1.52 to 2.50	HIGH	n.d.		
UST 90 mg W o, 4 and Q12W* vs PBO	2.26	1.80 to 2.82	MODERATE	0.96	0.75 to 1.24	VERY LOW

*One study (Gottlieb et al. 2009) reported induction dose of QW (weeks 0–3).
Abbr.: ACR20, 20% improvement in American College of Rheumatology response criteria; RR, risk ratio; 95 % CI, 95 % confidence interval; ETA, Etanercept; MTX, Methotrexate; mg, milligrams; QW, once a week; INF, Infliximab; kg, kilograms; IXE, Ixekizumab; ADA, Adalimumab; Q2W, once every 2 weeks; EOW, every other week; PBO, placebo; APR, Apremilast; BID, twice a day; CZP, Certolizumab pegol; Q4W, once every 4 weeks; BIW, twice a week; W, week; Sec, Secukinumab; LD, loading dose; UST, Ustekinumab; Q12W, every 12 weeks.

Andere Behandlungsoptionen

Unter Berücksichtigung der Evidenz zu Haut- und Gelenkbeteiligung und der Erfahrungen der Expertengruppe kann Apremilast in erster Linie für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und gleichzeitig vorliegender Psoriasisarthritis mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens einen csDMARD in Betracht gezogen werden, bei denen biologische Behandlungen nicht geeignet sind.

Die lokale Injektion von Glukokortikosteroiden kann bei Patienten mit aktiver Mono- oder Oligoarthritis, Daktylitis mit Enthesitis oder Tendosynovitis empfohlen werden.

Die systemische Anwendung von Glukokortikosteroiden sollte bei der Behandlung der psoriatischen Arthritis nicht Standard sein, aber es können Glukokortikosteroide bei Bedarf, zum Beispiel bei einer akuten Verschlechterung, in der niedrigsten wirksamen Dosis mit Vorsicht eingesetzt

werden [9]. Das Ausschleichen von Glukokortikosteroiden sollte, wenn möglich, langsam und schrittweise erfolgen.

Entzündliche Darmerkrankungen: Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt werden?

Es wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur und eine Bewertung des Zulassungsstatus von Psoriasis-Therapien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durchgeführt. Bestehende Leitlinien wurden konsultiert [10–12].

Wahrscheinlich aufgrund einer Überschneidung der Pathophysiologie und des genetischen Hintergrundes von Psoriasis und Morbus Crohn ist das Risiko von Psoriasis-Patienten, an Morbus Crohn zu erkranken, etwa zwei- bis dreimal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung [13, 14].

Der IL-17A-Antikörper Secukinumab und der IL-17RA-Antikörper Brodalumab waren in Studien zum Morbus Crohn nicht erfolgreich, wobei bei einigen Patienten während der Behandlung sogar eine Verschlechterung der Krankheit auftrat [15, 16]. Bei der Behandlung von Psoriasis-Patienten mit IL-17-Hemmern wurden Fälle von neu ausgebrochenem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beobachtet. Das beobachtete Signal ist jedoch schwach, und es ist derzeit unklar, ob die Rate die in einer Psoriasis-Population zu erwartende Rate übersteigt [17]. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Im Gegensatz dazu sind Ustekinumab, Adalimumab, Infliximab und Certolizumab allesamt zielgerichtete Therapien, die nicht nur für die Behandlung der Psoriasis, sondern auch für die Behandlung des Morbus Crohn und – im Fall von Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab – der Colitis ulcerosa zugelassen sind (Dosierungen können in der Behandlung von Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen variieren). Bemerkenswert ist, dass das Anti-TNF-Fusionsprotein Etanercept in klinischen Studien bei Morbus Crohn versagte [18].

Für die IL-23p19-Inhibitoren Guselkumab und Risankizumab bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa läuft ein klinisches Entwicklungsprogramm der Phase 2/3. Im Falle von Risankizumab sind positive klinische Effekte für die Induktion und Langzeitbehandlung von Patienten mit Morbus Crohn veröffentlicht worden [19, 20] und werden durch immunologische Befunde in der Darmschleimhaut von Patienten mit Morbus Crohn, die das Medikament erhalten [21], unterstützt. Es gibt mehrere veröffentlichte Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Guselkumab bei Patienten mit Morbus Crohn [22, 23].

Aufgrund ihres intestinalen Nebenwirkungsprofils mit einer relativ häufigen Induktion von Bauchschmerzen, wei-

chem Stuhlgang und Durchfall sollten Fumarate bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen nicht eingesetzt werden. Schwere gastrointestinale Erkrankungen sind in den Fachinformationen von Fumaderm® und Skilarence® als Kontraindikation aufgeführt.

Die Hemmung von PDE4 mit Apremilast hat in einer Phase-2-Studie mit Colitis ulcerosa positive Wirkungen gezeigt [24].

Methotrexat hat eine begrenzte Wirksamkeit bei Morbus Crohn [25, 26] und ist wahrscheinlich bei Colitis ulcerosa noch weniger wirksam [27, 28], aber es gibt eine breite Grundlage an Erfahrungen und kein Signal für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen.

Acitretin kann bei Patienten mit Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen als „neutral“ betrachtet werden und wurde bei der Behandlung von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt, die während der Behandlung mit TNF-Antagonisten [29] psoriasiforme Läsionen (einschließlich Fälle von so genannter paradoxer Psoriasis) entwickelten.

Ciclosporin (CsA) wird häufig zur Behandlung von Glukokortikosteroid-refraktärer Colitis ulcerosa eingesetzt und hat langfristige Ergebnisse gezeigt, die denen von Infliximab [30] ähnlich sind.

Empfehlungen

Bei einer systemischen Behandlung der Psoriasis bei Patienten mit einer begleitenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung <i>wird</i> eine Zusammenarbeit mit dem behandelnden Gastroenterologen <i>empfohlen</i> .	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Es <i>wird empfohlen</i> , bei Psoriasis-Patienten und einer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) oder einer CED in der Vorgeschichte vorzugsweise zugelassene zielgerichtete Therapien mit dokumentierter Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen einzusetzen: <i>Morbus Crohn</i> : Anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) und Anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab). <i>Colitis ulcerosa</i> : anti-TNF (Infliximab, Adalimumab) und anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab).	↑↑	

Es kann empfohlen werden, wenn diese Behandlungen der ersten Wahl nicht eingesetzt werden können, die folgenden Therapien als zielgerichtete Behandlungsoptionen der zweiten Wahl bei Patienten mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen: <i>Morbus Crohn</i> : Anti-IL-23p19 (bevorzugt Risankizumab, Guselkumab; auch möglich: Tildrakizumab) <i>Colitis ulcerosa</i> : Anti-IL-23p19 (bevorzugt Risankizumab, Guselkumab; auch möglich: Tildrakizumab)	↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Es kann empfohlen werden, wenn diese Behandlungen der ersten Wahl nicht eingesetzt werden können, die folgenden Behandlungen als orale Behandlungsoptionen der zweiten Wahl bei Patienten mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen: <i>Morbus Crohn</i> : Methotrexat <i>Aktive Colitis ulcerosa</i> : Ciclosporin (bevorzugt), Apremilast (auch möglich)	↑	
Es kann empfohlen werden, in Kombination mit anderen Behandlungen, Acitretin als Zusatztherapie für Patienten mit CED und Psoriasis einzusetzen, insbesondere bei Fällen mit leichter paradoxer Psoriasis.	↑	
Der Einsatz von Anti-IL-17-Antikörpern bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen <i>kann nicht empfohlen werden</i> .	↓	

Krebs: Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie [1, 2]. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlichen Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Assoziation von Therapie und neu auftretenden Krebsfällen bei Psoriasis und anderen immunvermittelten Krankheiten

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

Ein systematischer Review von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und Beobachtungsstudien, die das Krebsrisiko bei mit Biologika behandelten Psoriasis-Patienten untersuchten, beschrieb ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs bei den mit TNF α -Antagonisten behandelten Patienten. In den eingeschlossenen Studien fehlte jedoch eine Kontrolle bezüglich relevanter Störfaktoren wie eine vorherige Photo(chemo)therapie. Daten zu anderen Krebsarten zeigen kein Risiko im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Medikamenten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Studien nicht ausreichend aussagekräftig sind, um das Risiko einzelner Krebsarten zu ermitteln [31]. Vaengebjerg et al. stellten bei Patienten mit Psoriasis und psoriatischer Arthritis kein erhöhtes Krebsrisiko durch Biologika im Vergleich zu anderen systemischen Therapien fest [32].

Es gibt auch einige Studien, die das mit einer systemischen Therapie verbundene Krebsrisiko für andere immunvermittelte Erkrankungen beschreiben, vor allem für die rheumatoide Arthritis, andere rheumatische Erkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen. Die Ergebnisse für diese Erkrankungen lassen sich möglicherweise nicht angemessen auf Psoriasis-Patienten übertragen, da Psoriasis-Patienten weniger immunsuppressive Therapie (insbesondere weniger Glukokortikosteroide) erhalten und die damit verbundenen Erkrankungen unterschiedlich sind [33].

Die meisten Studien implizieren Sicherheit und haben keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Anti-TNFs und einem erhöhten Krebsrisiko bei rheumatoider Arthritis und psoriatischer Arthritis gefunden [34]. Luo et al., die Daten aus neun Kohorten analysierten, beschrieben ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten mit psoriatischer Arthritis, die mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt wurden, was bei Patienten, die Biologika erhielten, aber nicht beobachtet wurde. Dieser Anstieg war jedoch auf nichtmelanozytären Hautkrebs zurückzuführen, und die eingeschlossenen Studien haben den wahrscheinlichen Bias auf die Ergebnisse, zum Beispiel durch den Einfluss einer früheren PUVA-Therapie, nicht berücksichtigt [35]. Die Fachinformation von TNF α -Antagonisten enthalten Informationen über das Risiko von Lymphomen/Leukämie. Es handelt sich jedoch um seltene Ereignisse und die Daten, die diese Assoziation stützen, sind widersprüchlich. Bislang wurde kein solcher Zusammenhang bei Psoriasis-Patienten nachgewiesen [31].

Risiko eines Malignomrezidivs bei Patienten, die eine systemische Therapie der Psoriasis erhalten haben

Nur wenige Studien liefern Informationen, die für die Beantwortung dieser Frage relevant sind. In Bezug auf Patientinnen mit Präkanzerosen (Daten nur für zervikale Dysplasie verfügbar) beschreibt eine Studie, die Routinedaten von Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) verwendet, dass der Beginn einer Therapie mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) mit einem erhöhten, aber statistisch nicht signifikanten Risiko für eine hochgradige zervikale Dysplasie oder Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zum Beginn einer Therapie mit einem nichtbiologischen (nb) DMARD [36] assoziiert war. Im Gegensatz dazu wurde in einer Übersichtsarbeit, in der 238 Frauen mit RA und einer Vorgeschichte von einem Zervixkarzinom *in situ* analysiert wurden, in der TNFi-behandelten Gruppe über einen Median von 5,2 Jahren Nachbeobachtung kein Genitalkrebs beobachtet, verglichen mit zwei Vorfällen von Genitalkrebs in der nbDMARD-behandelten Gruppe über einen Median von 3,9 Jahren [37].

In einem systematischen Review von Studien zu Patienten mit einer Krebsvorgeschichte, die eine TNF α -Antagonisten-Therapie erhielten, wurde das Risiko eines neuen Malignoms oder eines Krebsrezidivs im Vergleich zu Patienten, die ein nbDMARD erhielten, untersucht. Der Review schloss neun Studien mit 11 679 Patienten ein. Keine dieser Studien war eine Psoriasis-Studie. Die Endpunkte waren heterogen, wobei sich viele Studien auf die Beschreibung von nichtmelanozytären Hautkrebs konzentrierten. Insgesamt fand die Studie im Vergleich zu nbDMARD kein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten, die mit TNF α -Antagonisten behandelt wurden [38].

In einer retrospektiven Studie, die auf Routinedaten von Patienten mit einer RA oder einer CED sowie einem früheren nichtmelanozytären Hautkrebs basierte, wurde bei Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko einer zweiten Erkrankung an nichtmelanozytären Hautkrebs beschrieben, das sich bei längerer Exposition weiter erhöhte. Die Anwendung von TNF α -Antagonisten war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden, vor allem in der Untergruppe der Patienten mit RA bei gleichzeitiger MTX-Einnahme [39].

Eine weitere systematische Übersicht analysierte das Rezidivrisiko von Krebs bei Patienten mit immunvermittelten Krankheiten, die immunsuppressive Therapien erhalten hatten. Es wurden 16 Beobachtungsstudien mit 11 702 Teilnehmern nach einer Krebsdiagnose, unter denen 1698 Fälle einer erstdiagnostizierten oder rezidivierenden Krebserkrankung auftraten, in den Review eingeschlossen. Nur eine sehr kleine Studie, die nicht zur abschließenden Analyse beitrug,

betrachtete hierbei fokussiert Psoriasis-Patienten. Insgesamt waren die Rezidivraten des Krebses bei den Teilnehmern, die eine Anti-TNF α -Therapie, eine immunmodulierende Therapie oder gar keine Immunsuppression erhielten, ähnlich. Höher waren sie jedoch bei Patienten, die eine Kombination von immunsuppressiven Therapien erhielten [40]. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Es wird empfohlen, die Beeinträchtigung des Patienten durch die Psoriasis gegen das Risiko eines Voranschreitens oder Wiederauftretens der Krebserkrankung (Berücksichtigung: Präkanzerose vs. Low-Risk-Malignom vs. High-Risk-Malignom) bei der gemeinsamen therapeutischen Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Es wird empfohlen bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Malignom, topische Therapien, Phototherapien (Schmalband-UV-B)* und/oder Acitretin anzuwenden. *Ausgenommen Patienten mit kutanem Malignom oder hohem Risiko einer kutanen Malignität.	↑↑	
Bei Psoriasis-Patienten mit einer aktuellen oder innerhalb der letzten fünf Jahren erfolgten Krebsdiagnose wird empfohlen, die Entscheidung zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit einem auf die Krebsart spezialisierten Arzt zu besprechen und mit dem Patienten eine gemeinsame, informierte Entscheidung zu treffen, die die Präferenz des Patienten respektiert.	↑↑	
Es kann empfohlen werden, MTX im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf topische Therapien, Phototherapien (Schmalband-UV-B) und/oder Acitretin, bei Psoriasis-Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte anzuwenden.* *Bezüglich Patienten mit vordiagnostizierten epithelialen Tumoren siehe Hintergrundtext.	↑	

Aufbauend auf pathophysiologischen Überlegungen <i>kann</i> eine Therapie der Psoriasis mit Apremilast bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte trotz des Mangels von Langzeiterfahrungen in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt <i>empfohlen werden</i> .	↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Eine Therapie mit Ciclosporin <i>kann</i> bei Psoriasis-Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte <i>nicht empfohlen werden</i> .	↓	
Aufbauend auf den vorhandenen Daten zur Sicherheit <i>kann</i> eine Therapie der Psoriasis mit TNF α -Antagonisten oder Ustekinumab bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt <i>empfohlen werden</i> . Aufbauend auf pathophysiologischen Überlegungen <i>kann</i> eine Therapie der Psoriasis mit IL17- oder IL23-Antagonisten bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte trotz des Mangels von Langzeiterfahrungen in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt <i>empfohlen werden</i> .	↑	

Depression: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie [1, 2]. Es wurde eine systematische Recherche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport zu finden sind.

Empfehlungen

Psoriasis ist mit einem höheren Risiko für psychiatrische Komorbidität einschließlich Angstzuständen und Depressionen

verbunden, während die Ergebnisse zu Suizidvorstellungen und Suizid eher unklar sind [12, 41–44]. Im Allgemeinen verbessern Interventionen, die bei Psoriasis wirksam sind, entsprechend auch die Symptome der Depression. Klinische Studien mit Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, Ixekizumab, Guselkumab oder Fumaraten zur Behandlung der Psoriasis haben gezeigt, dass all diese entzündungshemmenden Medikamente nicht nur die Manifestationen der Psoriasis, sondern auch die Symptome der Depression [43, 45–50] verbessern. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in Langfassung der Leitlinie.)

Acitretin

Es wurde berichtet, dass Acitretin in einigen Fallberichten mit Depressionen in Verbindung gebracht wird [51, 52]. Neuere Literaturübersichten kommen jedoch zu dem Schluss, dass es mit Ausnahme sehr weniger Fälle von Depression und Suizidvorstellungen keine überzeugenden Daten gibt, die einen Zusammenhang zwischen Acitretin und Depression/Suizidalität belegen [53, 54]. Eine vom Pharmakovigilanz-Risikobewertungsausschuss (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC) der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 2018 [55] durchgeführte formelle Überprüfung von Retinoiden (einschließlich Acitretin und Isotretinoin) kam zu dem Schluss, dass es nicht möglich war, einen deutlichen Anstieg des Risikos neuropsychiatrischer Störungen bei Patienten, die orale Retinoide einnahmen, im Vergleich zu denen, die keine oralen Retinoide einnahmen, festzustellen. Die EMA beschloss jedoch, eine Warnung über das mögliche Risiko in die Produktinformation für orale Retinoide aufzunehmen, da der Pharmakovigilanz-Risikobewertungsausschuss feststellte, dass schwere Hautstörungen selbst das Risiko psychiatrischer Störungen erhöhen [56]. Auf der Grundlage der obigen Ausführungen war die Leitliniengruppe der Ansicht, dass es keine ausreichenden Belege für eine spezifische Empfehlung gegen die Anwendung von Acitretin bei Patienten mit Gemütsstörungen gibt, dass jedoch, wie bei allen systemischen Therapien, die Kliniker auf Stimmungsänderungen achten sollten, da Menschen mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko für Angstzustände und Depressionen haben.

Brodalumab

In zwei von drei Phase-3-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis (AMAGINE 1–3) wurden Fälle von Suizid gemeldet (jeweils zwei Patienten in den Studien 1 und 2) [57, 58]. Ein Expertengutachten (2019), in dem diese beobachteten Suizid diskutiert wurden, hob die folgenden Aspekte hervor [59]: Eine weitere Überprüfung der Suizide durch den *Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment Review Board* bestätigte

nur drei der Fälle als Suizide. Alle hatten zugrundeliegende psychiatrische Störungen oder Stressoren und alle drei Suizide ereigneten sich in einem Zentrum. Sowohl die Symptome der Depression als auch die der Angst nahmen während der Behandlung mit Brodalumab [58] ab.

In der europäischen Fachinformation wurde das Auftreten von Suizidgedanken und -verhalten, einschließlich des vollendeten Suizids, bei den mit Brodalumab behandelten Patienten erwähnt. Es wurde jedoch auch festgestellt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Brodalumab und einem erhöhten Risiko für Suizidvorstellungen und -verhalten nicht nachgewiesen werden konnte. In der Fachinformation wird empfohlen, dass Risiko und Nutzen der Behandlung mit Brodalumab bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Depressionen und/oder Suizidvorstellungen sorgfältig abgewogen werden sollten. Patienten, Betreuer und Familien sollten darauf hingewiesen werden, dass sie auf neu auftretende oder sich verschlechternde Depressionen, Suizidvorstellungen, Angstzustände oder anderen Stimmungsschwankungen achten müssen. Und sie sollten sich mit ihrem Arzt in Verbindung setzen, wenn solche Ereignisse eintreten. Wenn ein Patient unter neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder suizidale Vorstellungen oder Verhaltensweisen festgestellt werden, wurde empfohlen, die Behandlung mit Brodalumab [60] abzubrechen.

Apremilast

Ergebnisse aus zwei Phase-3-Studien mit Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis (ESTEEM 1 und ESTEEM 2) und einer offenen Verlängerungsstudie über bis zu vier Jahre zeigten, dass bei 1,4 % der mit Apremilast behandelten Patienten und bei 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Depression auftrat. Die Inzidenz von Depressionen nahm im Laufe der Zeit nicht zu. Es gab einen Suizidversuch und keine vollendeten Suizide mit Apremilast [61]. Ähnliche Raten (1,2 %) wurden in einer offenen Verlängerungsstudie (für bis zu vier weitere Jahre) von drei Phase-3-Studien mit Patienten mit Psoriasis-Arthritis berichtet, die mit Apremilast behandelt wurden, und 0,8 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Es gab zwei Suizidversuche und keine vollendeten Suizide mit Apremilast [62]. Über Erfahrungen nach der Markteinführung, darunter fünf Fälle von vollendeten Suiziden, wurde berichtet, und es wurde eine neue Sicherheitsinformation für Apremilast veröffentlicht, die von Celgene im Einvernehmen mit der EMA und der UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2016 [63] zur Verfügung gestellt wurde. Darin wurde festgestellt, dass es Hinweise aus klinischen Studien und Erfahrungen aus der Zeit nach der Markteinführung auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Suizidvorstellungen

und Suizidverhalten bei der Anwendung von Apremilast gibt. Die Fachinformation und die Packungsbeilage für Apremilast wurden aktualisiert, um eine Warnung vor Depressionen (häufige Nebenwirkung $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und suizidalem Verhalten und Suizidvorstellungen (unkommentierte Nebenwirkung $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) hinzugefügt [64]. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Es wird empfohlen, bei Patienten mit Psoriasis auf Zeichen und Symptome von Angst und Depression und während einer systemischen Behandlung auf Symptome von Depressionen bzw. Suizidgedanken oder Angstzustände zu achten, insbesondere bei Patienten mit einer entsprechenden Vorgeschichte.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken in der Anamnese kann die Bevorzugung anderer Therapien gegenüber Apremilast oder Brodalumab empfohlen werden.	↑	

Diabetes: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Diabetes mellitus behandelt werden?

Es wurde ein systematischer Review durchgeführt, der vier prospektive Studien (Oxford Level 2) und vier retrospektive Studien (Oxford Level 3) einschließen konnte. Einzelheiten hierzu entnehmen Sie bitte dem Leitlinienreport und Appendix 5 des Evidenzberichts.

Empfehlungen

(Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.) Eine Kurzzeitbehandlung mit Methotrexat scheint bei Patienten mit Psoriasis oder psoriatischer Arthritis keinen negativen Einfluss auf Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels zu haben [65–67]. Allerdings sollte MTX bei Diabetes und Adipositas wegen des erhöhten Risikos einer Leberfibrose insbesondere bei einer kumulativen Dosis von mehr als 1,5 g mit Vorsicht verabreicht werden [68, 69].

Ciclosporin kann die Insulinresistenz erhöhen, den Fettsäurestoffwechsel stören und die Entwicklung einer Dyslipidämie und die Erhöhung der Serum-Harnsäure begünstigen [70]. Es wird angenommen, dass die diabetogene Wirkung von CsA mit der Hemmung der Insulinsekretion aus den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse zusammenhängt

[71], ein Effekt, der bei adipösen Psoriatikern möglicherweise noch bedeutsamer ist.

Auswirkungen von Acitretin auf die Insulinresistenz sind nicht eindeutig nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fumarate und Apremilast die Insulinresistenz beeinflussen könnten. Darüber hinaus ist Diabetes keine Kontraindikation für die Verwendung von Apremilast oder Fumaraten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen einer diabetischen Nephropathie gelten für Fumarate die entsprechenden Einschränkungen der Fachinformation.

Klinisch bedeutsame Dyslipidämien sind bei Patienten, die TNF α -Antagonisten erhalten haben, vereinzelt berichtet worden. In der klinischen Praxis zeigt sich dies nicht als eine häufiges Problem [72]. Eine Gewichtszunahme kann bei Patienten auftreten, die mit TNF α -Antagonisten behandelt wurden [73, 74]. Im Gegensatz dazu führen Ustekinumab und IL-17-Antagonisten bei Patienten mit chronischer Psoriasis vulgaris in der Regel nicht zu einer Zunahme des Körpergewichts [75, 76]. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Apremilast zu einer Gewichtsabnahme führen kann [76]. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Schließlich sind Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Kandidaten für Interventionen, die auf eine Senkung ihres kardiovaskulären Risikoprofils abzielen. Ein Screening auf kardiovaskuläre Risiken wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Dyslipidämie sollte für alle Psoriasis-Patienten empfohlen werden [12]. Nichtpharmakologische Interventionen, wie zum Beispiel Gewichtsabnahme, sollten adipösen Patienten empfohlen werden. Es wurde in der Tat berichtet, dass eine kalorienarme Ernährung, die eine moderate Gewichtsabnahme (5–10 % des Körpergewichts) bewirkt, die Ansprechbarkeit adipöser Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis auf systemische Behandlungen erhöht [77–80]. Darüber hinaus könnte eine Abnahme des Körpergewichts bei adipösen Patienten mit Psoriasis auch die Insulinsensitivität erhöhen.

Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass eine diabetische Nephropathie, die bei Patienten mit Psoriasis auftritt, die Clearance aller systemischen Behandlungen der Psoriasis einschließlich MTX und CsA verringern könnte [81, 82]. Ciclosporin sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus mit Vorsicht betrachtet werden, da eine signifikant erhöhte Serumkreatinin-Konzentration beobachtet werden konnte [83].

Eine Therapie mit Ciclosporin oder Methotrexat als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Merkmalen des metabolischen Syndroms *kann nicht empfohlen werden.*



Konsens, konsensbasiert

Eine Therapie mit Acitretin oder Ciclosporin als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Dyslipidämie *kann nicht empfohlen werden.*



Starker Konsens, konsensbasiert

Herzkrankheit: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und/oder kongestiver Herzinsuffizienz behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie [1, 2]. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

Empfehlungen

Ischämische Herzkrankheit/Atherosklerose

Zusammenfassung: (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

- ▶ Patienten mit Psoriasis haben ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu Personen ohne Psoriasis. Das kardiovaskuläre Risiko scheint mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren. Der Zusammenhang zwischen Psoriasis und kardiovaskulären Erkrankungen wird wahrscheinlich durch eine erhöhte Prävalenz klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit Psoriasis, wie zum Beispiel die Komponenten des metabolischen Syndroms, bedingt sein. Es gibt auch Hinweise auf ein unabhängiges Risiko, das durch die systemisch entzündliche Natur der Krankheit bedingt ist.
- ▶ Bei allen Patienten sollte eine sorgfältige Anamnese durchgeführt werden, um festzustellen, ob kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bekannt sind. Entsprechende Untersuchungen und Behandlungen sollten in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie [84] der European Society of Cardiology eingeleitet werden.
- ▶ Bei Patienten ohne Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren beurteilt werden, und es sollten Ratschläge für die Lebensführung erteilt werden, einschließlich der Vermeidung des Rauchens, der Einhaltung einer gesunden Ernährung, der Steigerung der körperlichen Aktivität und der optimalen Einstellung des Blutdrucks in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology [85, 86].

- ▶ Mit Ausnahme von Methotrexat gibt es keine Studien, welche die Wirkung einer antipsoriatischen Therapie als Behandlung der koronaren Herzkrankheit formal bewerten. Im Allgemeinen scheint die Verringerung der psoriatischen Entzündung bei Psoriasis-Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität (indirekte Wirkung) vorteilhaft zu sein, aber auch direkte Auswirkungen von Psoriasis-Behandlungen auf die atherosklerotische Entzündung können eine Rolle spielen [87].
- ▶ Mehrere Studien mit verschiedenen Therapien haben Hinweise auf Parameter des kardiovaskulären Risikos erbracht und/oder kardiovaskuläre Ereignisse während der Behandlung von Psoriasis-Patienten bewertet.
- ▶ Aus diesen Studien geht hervor, dass Methotrexat, die TNF α -Antagonisten (insbesondere Studien zu Adalimumab vorhanden), Ustekinumab und die IL-17-Antagonisten (insbesondere Studien zu Secukinumab vorhanden) die Parameter des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Psoriasis verbessern.
- ▶ Während IL-17 in einigen experimentellen Modellen mit stabilisierenden Effekten auf instabile atherosklerotische Plaques assoziiert wurde [88], wurde die Behandlung mit IL-17-Hemmern nicht mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse in Verbindung gebracht. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Hemmung von IL-17 (insbesondere Studien zu Secukinumab vorhanden) Surrogatmarker der endothelialen Dysfunktion und computertomografisch erfasste Zeichen einer Koronarsklerose verbessern kann [89, 90].
- ▶ Die verfügbaren Daten zu Inhibitoren von IL-23p19 deuten darauf hin, dass sie bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität sicher sind, doch sind die Informationen über ihre potenziellen Auswirkungen auf das Risiko kardiovaskulärer Faktoren begrenzt.
- ▶ Die Behandlung mit Apremilast ist bei einigen Patienten mit einer Gewichtsabnahme verbunden. Experimentelle Studien weisen auf potenziell vorteilhafte Wirkungen von Apremilast in Modellen der Atherosklerose hin. Weder Daten aus klinischen Studien noch Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Apremilast bei Psoriasis-Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.
- ▶ Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fumarate bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind.
- ▶ Ciclosporin kann eine arterielle Hypertonie, eine Erkrankung, die häufig bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit auftritt, induzieren oder verschlechtern und eine Dyslipidämie verschlimmern. Der Metabolismus von Ciclosporin kann mit Medikamenten wie Betablockern oder Kalziumantagonisten, die bei Patienten

mit ischämischer Herzkrankheit eingesetzt werden, interferieren.

- ▶ Acitretin hat ein sehr begrenztes entzündungshemmendes Potenzial und kann eine Hyperlipidämie auslösen oder verschlechtern.

Es kann nicht empfohlen werden, Ciclosporin oder Acitretin als bevorzugte Behandlungen bei Patienten mit Psoriasis und ischämischer Herzkrankheit anzuwenden.	↓	Starker Konsens, konsensbasiert
Es kann empfohlen werden, Methotrexat als bevorzugte Erstlinientherapie bei Patienten mit Psoriasis und ischämischer Herzkrankheit* einzusetzen, wenn andere Patientencharakteristika die Anwendung nicht ausschließen. *Bei komitierender kongestiver Herzinsuffizienz beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem jeweiligen Abschnitt.	↑	
Es kann empfohlen werden, TNF α -Antagonisten, Ustekinumab und IL-17-Antagonisten als bevorzugte zielgerichtete Therapien bei Patienten mit Psoriasis und ischämischer Herzkrankheit* anzuwenden. *Bei komitierender kongestiver Herzinsuffizienz beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem jeweiligen Abschnitt.	↑	

Herzinsuffizienz

Zusammenfassung: (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

- ▶ Die Herzinsuffizienz (HI) ist ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome (zum Beispiel Atemnot, Knöchelschwellung und Müdigkeit) gekennzeichnet ist, die von Anzeichen (zum Beispiel erhöhter jugulärer Venendruck, Rasselgeräuschen in der Lunge und periphere Ödeme) begleitet sein können, die durch eine strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalie verursacht werden und zu einer verminderten Herzleistung und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung führen [85].

- ▶ Häufige Ursachen sind koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte), arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien. Die Erkrankung kann daher mit einer ischämischen Herzerkrankung koexistieren.
- ▶ Patienten mit Verdacht auf oder bestätigter Herzinsuffizienz sollten zur Untersuchung und Behandlung in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie [91] der European Society of Cardiology an einen Kardiologen überwiesen werden.
- ▶ Die funktionelle Klassifikation der NYHA (New York Heart Association) wird allgemein zur Beschreibung des Schweregrades der Symptome und der Belastungsunverträglichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz verwendet (<https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0439.html>):
 - **Klasse I:** keine Symptome und keine Einschränkung bei normaler körperlicher Aktivität, zum Beispiel Kurzatmigkeit beim Gehen und Treppensteigen.
 - **Klasse II:** leichte Symptome (leichte Kurzatmigkeit und/oder Angina pectoris) und leichte Einschränkung bei normaler Aktivität.
 - **Klasse III:** deutliche Einschränkung der Aktivität aufgrund von Symptomen, auch bei weniger als normaler Aktivität, zum Beispiel Gehen auf kurzen Strecken (20–100 m). Frei von dieser Symptomatik nur in Ruhe.
 - **Klasse IV:** Starke Einschränkungen. Symptome auch in Ruhe. Meist bettlägerige Patienten.
- ▶ Es gibt Hinweise darauf, dass TNF α -Antagonisten, insbesondere Adalimumab, Certolizumab pegol und Infliximab, die fortgeschrittene Herzinsuffizienz verschlechtern, und beide Medikamente sind bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz NYHA III/IV kontraindiziert und müssen darüber hinaus bei Patienten mit milderen Formen der Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (NYHA I/II). Etanercept muss bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.
- ▶ Die Anwendung anderer zielgerichteter Therapien bei Patienten mit Psoriasis und kongestiver Herzinsuffizienz scheint in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache (*Cave:* Infektion) ohne Einfluss auf die Herzinsuffizienz zu sein.
- ▶ Die Anwendung von Methotrexat, Acitretin und Apremilast bei Patienten mit Psoriasis und Herzinsuffizienz scheint in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache ohne Einfluss auf die Herzinsuffizienz zu sein.
- ▶ Ciclosporin kann den Blutdruck erhöhen und die Nierenfunktion bei Patienten mit Psoriasis und Herzinsuffizienz verringern und mit vielen Medikamenten, die zur Behandlung dieser Erkrankung eingesetzt werden, interferieren.
- ▶ Fumarate können die Nierenfunktion bei Patienten mit Psoriasis und Herzinsuffizienz verringern.

Eine Therapie der Psoriasis mit Ciclosporin <i>kann</i> bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz <i>nicht empfohlen werden</i> .	↓	Starker Konsens, konsensbasiert
Es <i>kann empfohlen werden</i> , eine Therapie der Psoriasis mit Methotrexat, Acitretin und Apremilast bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz zu erwägen*. *Im Falle einer konkomitierenden ischämischen Herzinsuffizienz beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem entsprechenden Abschnitt.	↑	
Es <i>kann empfohlen werden</i> , eine Therapie der Psoriasis mit Ustekinumab, Inhibitoren von IL-17 und IL-23 bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz in zu erwägen*. *Im Falle einer konkomitierenden ischämischen Herzinsuffizienz beachten Sie auch die Empfehlungen aus dem entsprechenden Abschnitt.	↑	
Eine Therapie der Psoriasis mit TNF α -Antagonisten <i>wird</i> bei Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz <i>nicht empfohlen</i> .	↓↓	
Es <i>wird empfohlen</i> , die Wahl einer systemischen Therapie bei Psoriasis-Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz mit einem Kardiologen zu besprechen.	↑↑	

Nierenerkrankung: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Nierenversagen/Nierenschädigung behandelt werden?

Es erfolgte ein narrativer Review der vorhandenen Literatur.

Empfehlungen

Eine Reihe von Risikofaktoren, die für eine chronische Nierenerkrankung (CKD) prädisponieren, sind besonders häufig bei Patienten mit hoher Komorbidität zu finden, darunter

Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die wiederum mit Medikamenten behandelt werden, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Eine in der britischen Bevölkerung durchgeführte Studie legt nahe, dass das CKD-Risiko bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis erhöht war, unabhängig von diesen Risikofaktoren [92]. Daher ist die Herausforderung der optimalen Auswahl einer systemischen Therapie für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wahrscheinlich ein relativ häufiges klinisches Szenario. Dies wird durch Daten aus dem spanischen Langzeit-Pharmakovigilanzregister unterstützt, wonach bei 13 % der Gesamtkohorte die Nierenfunktion als „chronische Niereninsuffizienz“ eingestuft wurde [93].

Bei Patienten mit etablierter CKD wurden bei der Bewertung der Behandlungsoptionen für Psoriasis die folgenden Faktoren berücksichtigt:

- ▶ die wahrscheinliche Auswirkung der Psoriasis-Behandlung auf die Restfunktion der Nieren,
- ▶ die Auswirkungen der CKD auf die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik der Psoriasis-Behandlung,
- ▶ mögliche Arzneimittelinteraktionen,
- ▶ assoziierte CKD-Komorbidität.

Systemische Therapien

Acitretin

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Acitretin nicht als nephrotoxisch bekannt ist und dass bei chronischer Niereninsuffizienz (in jedem Stadium) keine merklichen Auswirkungen auf die Arzneimitteldisposition vorhergesagt werden können. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Apremilast

Apremilast hat kein bekanntes nephrotoxisches Potenzial. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien gab es keinen Hinweis für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Nierenfunktion [64, 94].

Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² oder Kreatininclearance < 30 ml/min) sollte die Dosis von Apremilast einmal täglich auf 30 mg reduziert werden. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Fumarate

Bei Fumaraten ist eine potenziell Nephrotoxizität bekannt und sie können bei langfristiger Anwendung in seltenen Fällen eine irreversible, proximale renale tubuläre Nephropathie verursachen. Kürzlich durchgeführte Studien [95] zu Dimethylfumarat (bei MS) bestätigen, dass Proteinurie und

eGFR-Reduktion häufiger auftreten als bei Placebo; die deutsche Leitlinie und die Fachinformation schreiben eine sorgfältige Überwachung von Serumkreatinin und die Einstellung der Behandlung bei signifikanten Veränderungen vor. Bei Gesunden werden Fumarate weitgehend durch ubiquitäre Esterasen verstoffwechselt, so dass bei CKD keine signifikanten Auswirkungen auf die Arzneimittelausscheidung angenommen werden können [96, 97].

Ciclosporin

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

Die chronische Nephrotoxizität [98, 99] ist weitgehend irreversibel und durch eine progressive arteriöle Hyalinose, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und glomeruläre Sklerose gekennzeichnet. Chronische Nephrotoxizität tritt wahrscheinlicher bei höheren Tagesdosen, größeren kumulativen Dosen und Langzeittherapie (mehr als 1–2 Jahre) auf. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Methotrexat

Methotrexat wird im Allgemeinen nicht als nephrotoxisch angesehen, wenn es in niedrigen Dosen bei inflammatorischen Erkrankungen eingesetzt wird. Allerdings wurden Fälle von Nierenschädigung unter MTX berichtet [100] und möglicherweise handelt es sich hierbei um ein zu selten berichtetes Ereignis. Methotrexat und 7-Hydroxymethotrexat werden hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktiven Transport ausgeschieden. Daher ist die Methotrexat-Clearance im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz je nach Stadium reduziert (und damit das Risiko einer Toxizität erhöht). (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Biologika-Therapie

Bislang wurde Nephrotoxizität für keiner der Biologika-Gruppen (TNF α -Antagonisten, IL-17A/IL-17RA-Antagonisten, IL-12/23p40-Antagonisten und IL-23p19-Antagonisten) als unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet. Die Clearance der Biologika sollte im Falle einer CKD (unabhängig vom Stadium) nicht beeinträchtigt sein.

Die umfassende Beurteilung der Nierenfunktion <i>wird</i> bei allen Patienten mit Psoriasis mit bekannter oder vermuteter Nierenerkrankung vor einer Therapieeinleitung <i>empfohlen</i> .	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Es <i>wird empfohlen</i> , bei der Therapieauswahl einer systemischen Therapie für einen Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²) oder höher mit einem Nephrologen zusammenzuarbeiten, wenn durch die Therapie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auftreten kann oder das Medikament über die Niere ausgeschieden wird.	↑↑	
Es <i>kann empfohlen werden</i> , dass Acitretin*, Apremilast*, Fumarate*, Methotrexat* bei Psoriasis-Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden können (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²). *Eine vorsichtige Dosierung/ Dosisanpassung kann erforderlich sein; für Apremilast erst bei < 30 ml/min/1,73 m ² .	↑	
Es <i>kann empfohlen werden</i> , Biologika bei Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und allen Stadien der Nierenschädigung einzusetzen.	↑	
Es <i>wird nicht empfohlen</i> , Ciclosporin, Fumarate oder Methotrexat bei Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) anzuwenden.	↓↓	

Neurologische Erkrankungen: Welche Behandlungen sind für Psoriasis-Patienten mit neurologischen Erkrankungen geeignet?

Es wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur durchgeführt. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Zusammenfassung und Synthese der Empfehlungen

Mit Ausnahme der TNF-Antagonisten kann jede der konventionellen oder biologischen Behandlungen bei Patienten mit gleichzeitig bestehender neurologischer Erkrankung eingesetzt werden. Obwohl über Neurotoxizität bei CsA und (selten) bei MTX berichtet wird, gibt es keine Hinweise darauf, dass Personen mit einer bereits bestehenden neurologischen Erkrankung darunter einem erhöhten Risiko ausgesetzt wären. Der kausale Zusammenhang zwischen TNF-Antagonisten und einer Demyelinisierung muss jedoch noch bewiesen werden, obwohl die sich häufenden anekdotischen Berichte, die biologische Plausibilität und der Expertenkonsens darauf hindeuten, dass diese Medikamentenklasse bei Patienten mit einer eindeutigen Vorgeschichte einer zentralen Demyelinisierung vermieden werden sollte. Angesichts des Nachweises einer genetischen Grundlage für die multiple Sklerose (MS) [101] und der Tatsache, dass asymptomatische Verwandte ersten Grades morphologische Hinweise auf eine subklinische Erkrankung und/oder oligoklonale Banden im Liquor haben können (überprüft in [102]), erscheint es ratsam, TNF-Antagonisten auch in dieser Gruppe nur mit Vorsicht einzusetzen. Dimethylfumarat ist für den Einsatz bei MS zugelassen und kann daher eine bevorzugte Erstlinien-Option sein, jedoch wird die Überwachung der peripheren Leukozytenzahl dringend empfohlen, um das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) zu minimieren. Ustekinumab und Anti-IL-17 stellen dabei alternative Behandlungsmöglichkeiten dar.

Die Verwendung von Fumaraten bei Psoriasis-Patienten mit multipler Sklerose <i>kann empfohlen werden</i> .	↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Eine Therapie mit TNF α -Antagonisten bei Psoriasis-Patienten mit der Diagnose multiple Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Krankheit <i>wird nicht empfohlen</i> .	↓↓	
Bei Psoriasis-Patienten mit einem Verwandten ersten Grades mit multipler Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung <i>kann</i> eine Therapie mit TNF-Antagonisten <i>nicht empfohlen werden</i> , wenn andere geeignete Therapieoptionen verfügbar sind.	↓	

Virushepatitis: Wann und wie sollten Psoriasis-Patienten auf Virushepatitis untersucht werden, und wie sollten Patienten, die positiv getestet werden, behandelt werden?

Es wurde ein systematischer Review zur Behandlung von Psoriasis-Patienten mit viraler Hepatitis durchgeführt, der 22 Studien (Oxford Level 3) einschließen konnte. Einzelheiten hierzu entnehmen Sie bitte dem Leitlinienreport und Appendix 7 des Evidenzberichts.

Empfehlungen

Screening

Ein Screening auf Hepatitis A als Routinemaßnahme vor Beginn einer systemischen Behandlung durchzuführen, wird nicht empfohlen.	↓↓	Starker Konsens, konsensbasiert
---	----	---------------------------------

Wir empfehlen, die Patienten routinemäßig auf Hepatitis B (HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg) zu untersuchen, bevor eine Behandlung mit Ciclosporin, Methotrexat oder Biologika begonnen wird.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Wir empfehlen, bei der Interpretation der Hepatitis-B-Testergebnisse den in Abbildung 1 dargestellten Algorithmus zu befolgen.	↑↑	
Wir empfehlen, Patienten routinemäßig auf Hepatitis C zu untersuchen, bevor eine Behandlung mit Methotrexat oder Biologika begonnen wird.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Bei positiven Befunden für eine Hepatitis C wird eine Überweisung an einen Hepatologen empfohlen.	↑↑	

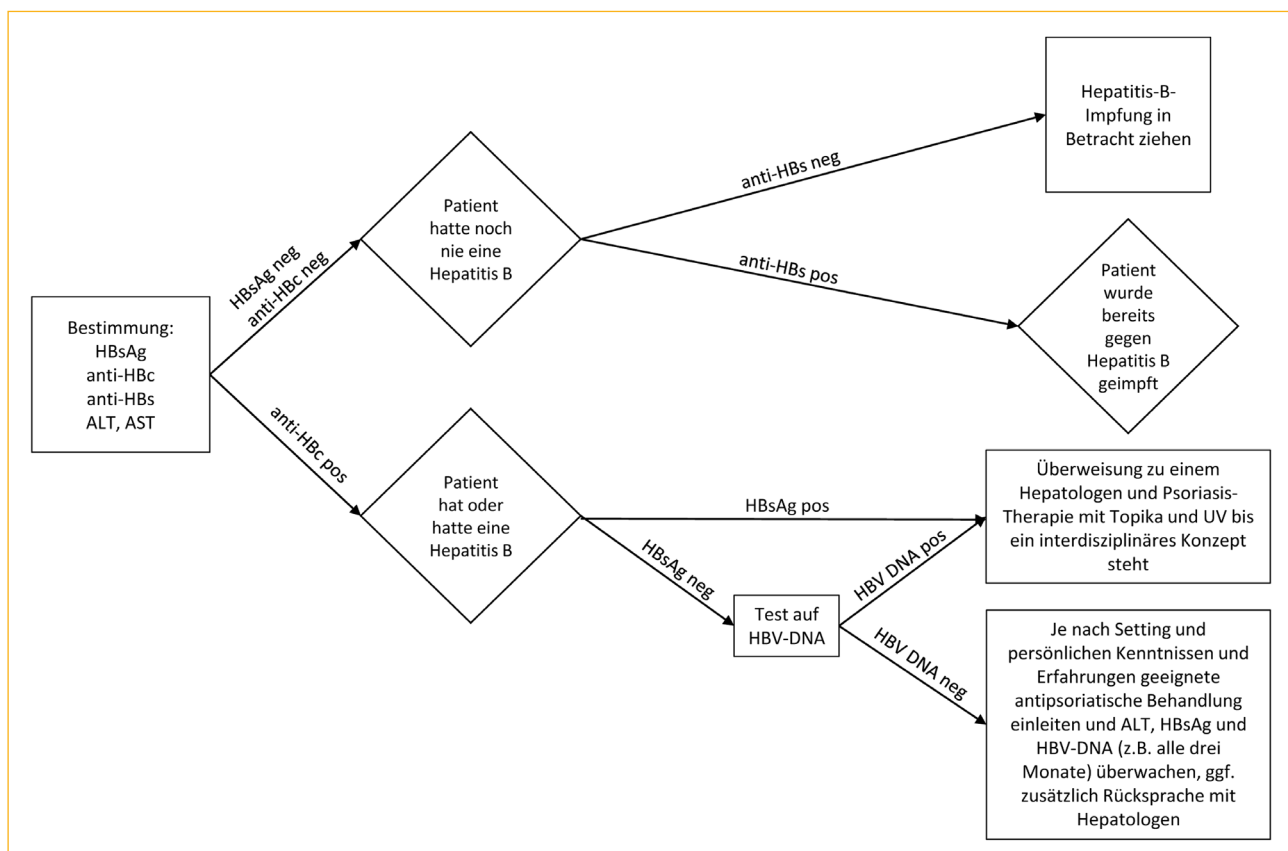


Abbildung 1 Algorithmus für die Interpretation von Hepatitis-B-Testergebnissen.

Behandlung

Wir empfehlen, dass die Behandlungsentscheidung für Patienten mit einem positiven Testergebnis für HBsAg oder positiver HBV-DNA immer zusammen mit einem Hepatologen getroffen werden sollte.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Abhängig von der individuellen Gesundheitsversorgung und der persönlichen Erfahrung und Ausbildung kann bei Patienten mit einem positiven Anti-HBc-Wert und einem negativen HBsAg/HBV-DNA-Test die Beratung durch einen Hepatologen empfohlen werden, um eine systemische Behandlung zu wählen. Für diese Patienten (basierend auf der gängigen Praxis innerhalb der Leitliniengruppe) können Acitretin, Apremilast, Fumarate, MTX, Ustekinumab und die Anti-IL-17- und Anti-IL-23-Antikörper als bevorzugte systemische Behandlungsoptionen empfohlen werden.	↑	Starker Konsens, evidenz- und konsensbasiert (siehe Leitlinienreport und Evidenzbericht)
Wir empfehlen eine regelmäßige Untersuchung auf HBsAg/HBV-DNA (zum Beispiel alle drei Monate) während der systemischen Behandlung.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Wir empfehlen, alle Behandlungseinleitungen und Folgebesuche von Psoriasis-Patienten mit konkomitierender Hepatitis B oder C an entsprechende Register zu melden.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert

Die verfügbaren veröffentlichten Daten reichen nicht aus, um starke Empfehlungen für oder gegen die Verwendung der vorhandenen antipsoriatischen Medikamente bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis und einer konkomitierenden Hepatitis B zu geben. In der Langfassung der Leitlinie findet sich eine Übersichtstabelle der berichteten Fälle von Reaktivierungen. Die gemeldeten Fälle müssen in Korrelation zum Zulassungsdatum gesehen werden, insbesondere mit den Jahren und der Anzahl der Psoriasis-Patienten

mit Hepatitis, die dem jeweiligen Medikament ausgesetzt waren. Detaillierte Informationen dazu finden Sie im Leitlinienreport.

Für einige der Behandlungen wird in den Fachinformationen eine Hepatitis als Kontraindikation genannt, obwohl die klinische Praxis, verfügbare Fallserien oder Registerdaten auf ein Sicherheitsprofil im Einklang mit Behandlungen hinweisen können, bei denen dies nicht als Kontraindikation erwähnt wird. Dies gilt insbesondere für Methotrexat, wobei die Studiendaten zumindest keine Zunahme der Leberfibrose anzeigen [103].

Tuberkulose: Wie soll vor und während einer Behandlung mit Biologika auf Tuberkulose gescreent werden?

Dieses Kapitel basiert auf den Vorversionen der alten Leitlinie [1, 2]. Es wurde zudem eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

In diesem Kapitel wird das Screening und im folgenden Kapitel das Vorgehen bei unklarem Tuberkulose (TB)-Status und/oder Verdacht auf latente Tuberkulose dargestellt.

Der Ausschluss einer TB wird vor Einleitung einer Therapie mit MTX oder einem Biologikum mittels IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assays) und einem Röntgenthorax empfohlen.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Bei Verdacht auf eine TB-Reaktivierung oder bei Risiko für eine Neuinfektion unter Biologika-Therapie wird die Wiederholung von IGRA und Röntgenthorax empfohlen. Hierzu wird eine Risikobewertung für jeden Patienten individuell empfohlen.	↑↑	

IGRA

Der Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) ist ein spezifischer Bluttest. Er wird durch eine BCG-Impfung nicht beeinträchtigt, jedoch kann die Interpretation grenzwertiger Ergebnisse in Hinblick auf die festgelegten Cut-off-Werte sowie aufgrund variabler Konversions- und Reversionsraten über die Zeit und der unterschiedlichen Reproduzierbarkeit der Tests eingeschränkt sein. Der IGRA erlaubt keine Unterscheidung zwischen aktiver oder latenter TB [104]. Durch Immunsuppression (zum Beispiel durch die antipsoriatische Therapie) wird die Empfindlichkeit von T-Zell-Antwort-basierten

Tests reduziert. In diesem Fall sind nur positive Ergebnisse als zuverlässig zu werten, während negative Ergebnisse eine TB-Infektion nicht vollständig ausschließen können. Negative Ergebnisse des Tuberkulin-Hauttests (TST) oder IGRA bei HIV-infizierten Patienten mit niedriger CD4-Zahl können eine TB-Infektion nicht ausschließen.

Screening während der Behandlung mit Biologika

Ausschlaggebend für ein Re-Screening unter Therapie oder nach einer längeren Unterbrechung und Wiederaufnahme der Biologikatherapie sind vor allem die Anamnese und die klinische Untersuchung des Patienten. Die Vorgehensweise unterscheidet sich nicht grundsätzlich vom Erst-TB-Screening. Gesicherte Empfehlungen hinsichtlich der Dauer einer Therapieunterbrechung existieren nicht, entscheidend ist auch hier die Anamnese.

In einigen Zentren erfolgt üblicherweise ein erneutes Screening bei einer Therapie- oder Betreuungs-Unterbrechung von mehr als zwölf Monaten.

Tuberkulose: Wie soll das Management bei Patienten mit Psoriasis und einem positivem Tuberkulose-Testergebnis erfolgen?

Dieses Kapitel basiert auf den Vorversionen der Leitlinie [1, 2]. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

Interpretation positiver Befunde in IGRA/TST

Der IGRA ist ein spezifischer Bluttest. Die Interpretation von IGRA-Testergebnissen (insbesondere von grenzwertigen Ergebnissen) kann aufgrund von Problemen bei den Cut-off-Werten, der Verschiebung von Konversions- und Reversionsraten über die Zeit und der unterschiedlichen Reproduzierbarkeit der Tests eingeschränkt sein. Im Falle von grenzwertigen Testergebnissen kann eine Wiederholung des Tests ratsam sein [104].

Zur Unterscheidung zwischen aktiver und latenter TB wird von den Experten der Leitliniengruppe üblicherweise die Anamnese (Expositionsrisiko), Anzeichen und Symptome (zum Beispiel aktueller Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Thorax-Röntgen [105] und Urinanalyse (Pyurie) [106–108] durchgeführt. Einzelheiten zur Differenzialdiagnose von latenter versus aktiver TB finden Sie in den entsprechenden Leitlinien und Reviews [104, 105, 109].

Risiko der TB-Reaktivierung bei unterschiedlichen Behandlungen

Konventionelle Therapien/small molecules

Es liegen nur wenige Daten über das Reaktivierungsrisiko mit Acitretin, Ciclosporin, Fumaraten, Methotrexat und Apremilast vor. In den meisten veröffentlichten Leitlinien wird ein TB-Screening für diese Medikamente (mit Ausnahme von MTX und CsA) bisher nicht empfohlen [110]. Ein Screening vor der Behandlung mit MTX wird in der Fachinformation empfohlen. Die Sensitivität von IGRA und TST kann durch konventionelle immunsuppressive Behandlungen beeinflusst werden, so dass ein anfängliches IGRA vorteilhaft sein kann, wenn ein späterer Wechsel, insbesondere von MTX zu anderen Medikamentenklassen, wahrscheinlich erscheint [111].

Biologika

Es wurde ein höheres Risiko für eine latente TB-Reaktivierung unter Behandlung mit folgenden Wirkstoffen beobachtet (in absteigender Reihenfolge des Risikos): Infliximab, Adalimumab und Etanercept. Fälle von latenter TB-Reaktivierung unter Ustekinumab wurden in einer Langzeitstudie (bis zu 5 Jahre) berichtet [112]. Das Risiko einer Reaktivierung einer latenten TB scheint bei der Behandlung mit Anti-IL-17- und Anti-IL-23-Antikörpern am geringsten zu sein [34, 113].

In einem systematischen Review von Snast et al. wurden 78 Patienten analysiert, die während einer biologischen Behandlung eine aktive TB entwickelten. Achtzig Prozent aller Fälle wurden mit Adalimumab oder Infliximab behandelt, 12 % wurden mit Etanercept behandelt. Unter den Anti-IL-17-Wirkstoffen (Ixekizumab, Secukinumab, Brodalumab) wurde kein Fall von einer aktiven Tuberkulose berichtet; allerdings waren die gesamten Patientenexpositionsjahre für diese zum Zeitpunkt der Analyse viel kürzer als für die TNF α -Antagonisten. Die in diesem Review eingeschlossenen Patienten waren zunächst alle auf TB untersucht worden. In der Mehrzahl der Fälle hatten die Patienten keine Risikofaktoren für latente TB oder aktive TB und präsentierten sich meist mit extra-pulmonalen Symptomen innerhalb der ersten sechs Monate der Biologika-Therapie [114].

Die Langfassung der Leitlinie enthält eine Tabelle mit Überblick über die Screening-Empfehlungen laut Fachinformation sowie eine Darstellung der Daten zu Reaktivierungsmeldungen unter antipsoriatischen Behandlungen. Die Risikobewertung kann aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume, in denen die Fälle auftraten, verzerrt sein. Zum Zeitpunkt der Einführung von TNF α -Antagonisten wurde das TB-Screening nicht immer durchgeführt, was dazu führte, dass weniger Tests durchgeführt wurden und mehr Patienten mit einer latenten TB den entsprechenden Medikamenten

ausgesetzt waren. Zusätzlich zu den berichteten Fällen von TB-Reaktivierung sprechen pathophysiologische Überlegungen zur Immunantwort auf TB für die Gruppe der Anti-IL-17- und Anti-IL-23-Wirkstoffe als Behandlungsoptionen. Es wurde berichtet, dass IL-12 bei der TB-Immunantwort eine Rolle spielt.

Es wird empfohlen, die Entscheidung über die Einleitung immunsuppressiver Therapien bei Patienten mit Anzeichen einer latenten Tuberkulose und die Notwendigkeit einer prophylaktischen Anti-TB-Behandlung mit einem Spezialisten für Infektionskrankheiten zu besprechen (Einzelfallbeurteilung).	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Bei Fällen einer latenten Tuberkulose kann als übliche Vorgehensweise die Einleitung einer prophylaktischen Therapie mit Isoniazid 300 mg für neun Monate oder Rifampicin 600 mg für vier Monate empfohlen werden, wobei die Einleitung der antibiotischen Therapie einen Monat vor Beginn der immunsuppressiven Therapie erfolgt.	↑	
TNFα-Antagonisten, als Behandlung für Patienten mit latenter TB, werden nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine anderen geeigneten Behandlungsmöglichkeiten.	↓↓	
Es wird empfohlen, bezüglich der Symptome und Zeichen einer TB-Reaktivierung während der Therapie wachsam zu bleiben.	↑↑	
Für Patienten mit latenter TB, die einer systemischen Therapie bedürfen, kann die Auswahl einer der folgenden Optionen empfohlen werden: Acitretin oder Apremilast oder Fumarsäureester/Dimethylfumarate oder eine Behandlung mit Medikamenten aus der Anti-IL-17- oder Anti-IL-23-Gruppe.	↑	

Kinderwunsch/Schwangerschaft: Wie sollten Psoriasis-Patientinnen und -Patienten mit akutem Kinderwunsch oder während einer Schwangerschaft behandelt werden?

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie [1, 2]. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

Empfehlungen

Eine Psoriasis betrifft vielfach auch Männer und Frauen, die eine Empfängnis planen beziehungsweise Frauen, die bereits schwanger sind. Daher ist das Verständnis der Risiken einer Therapie während Empfängnis und Schwangerschaft von entscheidender Bedeutung. Es gibt keine Hinweise, dass die Psoriasis *per se* einen relevanten Einfluss auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit hat. Obwohl der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Aktivität der Psoriasis individuell nicht vorhersehbar ist, gibt es einige Hinweise darauf, dass sich die Psoriasis in der Regel bessert, so berichten etwa 55 % der Patientinnen von einer Verbesserung während der Schwangerschaft, 25 % berichten von keiner Veränderung und bei 25 % verschlechtert sich die Psoriasis [115, 116]. Eine Verschlechterung der Psoriasis ist demgegenüber in der Zeit nach der Geburt wahrscheinlicher: Etwa 65 % der Patientinnen verschlechtern sich, 25 % zeigen keine Veränderung und 10 % verbessern sich.

Für die Entscheidung bezüglich einer optimalen Behandlung von Psoriasis-Patienten, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, ist der mütterliche und der fetale Gesundheitszustand von entscheidender Bedeutung. Obwohl die Daten begrenzt und nicht immer in allen Studien konsistent sind [117], kann sich eine unbehandelte schwere Psoriasis bei der Mutter nachteilig auf das Wohlbefinden des Fötus und den Schwangerschaftsverlauf auswirken, zum Beispiel kann sie nachweislich mit Frühgeburten und Babys mit geringem Geburtsgewicht in Verbindung gebracht werden [118, 119]. Das Risiko einer unbehandelten Psoriasis der Mutter in der Schwangerschaft muss daher gegen eine mögliche Schädigung des Fötus durch Medikamente abgewogen werden. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Konventionelle Therapien

Siehe zusätzlicher Hintergrundtext zu Acitretin, Apremilast, Ciclosporin, Fumarate und Methotrexat in der Langfassung der Leitlinie.

Empfehlungen (konventionelle Therapien)

Zusätzlich zu den darauf folgenden Leitlinienempfehlungen wird dem Behandler geraten, bei der Beratung zur Anwendung systemischer Therapien bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, auch die jeweilige Fachinformation zu beachten.

Methotrexat und Acitretin sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz <i>wird nicht empfohlen</i> .	↓↓	Starker Konsens, konsensbasiert
Fumarate und Apremilast sind bei Frauen, die eine Empfängnis planen, kontraindiziert und ihr Einsatz <i>kann nicht empfohlen werden</i> .	↓	
Wir <i>empfehlen</i> eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung eines Geburtshelfers/Gynäkologen mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	
Wir <i>empfehlen</i> die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf an ein entsprechendes Register.	↑↑	

Biologika

(Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Alle derzeit für Psoriasis zugelassenen biologischen Wirkstoffe mit Ausnahme von Certolizumab pegol enthalten eine humane IgG1-Fc-Region und werden aktiv über neonatale Fc-Rezeptoren durch die Plazenta transportiert [120, 121]. Man geht davon aus, dass der aktive Plazentatransfer während des ersten Trimesters, wenn die Organogenese stattfindet, sehr gering ist. Daher ist das theoretische Risiko einer Teratogenität von Biologika in dieser Zeit gering. Der aktive Transfer kann jedoch bereits nach etwa 13 Schwangerschaftswochen stattfinden und nimmt nach 20 Schwangerschaftswochen deutlich zu. Es wird angenommen, dass diese zunehmende Exposition gegenüber Biologika während des zweiten und dritten Trimesters die Entwicklung des Fötus

negativ beeinflusst, was zu einem potenziellen Risiko einer neonatalen Immunsuppression und zu einem höheren Risiko neonataler Infektionen führen könnte [122]. Biologische Therapeutika verschwinden typischerweise innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aus dem Serum eines Säuglings.

Im Gegensatz dazu ist Certolizumab pegol das einzige pegylierte humanisierte Antigen-bindende Fragment eines TNF α -Antagonisten, dem eine Fc-Domäne fehlt [123]. Daher bindet Certolizumab pegol nicht an den humanen neonatalen Fc-Rezeptor und es wird nicht aktiv über die Plazenta übertragen. Dies wurde durch eine Analyse von 31 Schwangerschaften, die Infliximab, Adalimumab und Certolizumab pegol (bei entzündlichen Darmerkrankungen) ausgesetzt waren, bestätigt. Dabei lagen der Mittelwert der Konzentrationen von Infliximab bei, Adalimumab und Certolizumab pegol im Nabelschnurblut von Säuglingen im Vergleich zu dem der Mutter bei 160 %, 153 % bzw. 3,9 % [124]. Infliximab und Adalimumab konnten bei den Säuglingen bis zu sechs Monate lang nachgewiesen werden. Prospektive pharmakokinetische Untersuchungen nach der Markteinführung haben bestätigt, dass kein/minimaler Transfer von Certolizumab pegol über die Plazenta (CRIB-Studie, n = 16 [125]) und in die Muttermilch (CRADLE-Studie, n = 19 [126]) stattfindet.

Populationsbasierte Kohortenstudien, die über Schwangerschaftsendpunkte bei Frauen berichten, die während der Empfängnis und/oder Schwangerschaft Biologika ausgesetzt waren, beschränken sich nur auf die Exposition mit TNF α -Antagonisten [127–139] (siehe entsprechende Tabelle im Methods & Evidence Report der EuroGuideDerm-Fassung der Leitlinie). Es wurde keine Evidenz bezüglich des Einsatzes von Biologika gegen IL-12/IL-23p40, IL-17 oder IL-23p19 gefunden. Insgesamt ergaben die verfügbaren Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine medikamentenspezifische Schädigung des Fötus nach Exposition mit TNF α -Antagonisten im Hinblick auf angeborene Fehlbildungen, Lebendgeburten, Frühgeburten oder neonatale Infektionen [127–139]. (Für weitere Informationen siehe auch zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Empfehlungen (Biologika)

Zusätzlich zu den darauf folgenden Leitlinienempfehlungen wird dem Behandler geraten, bei der Beratung zur Anwendung systemischer Therapien bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder schwanger sind, auch die jeweilige Fachinformation zu beachten.

Alle derzeit für Psoriasis zugelassenen biologischen Arzneimittel (mit Ausnahme von Certolizumab pegol) werden während des zweiten und dritten Trimesters aktiv auf den Fötus übertragen: Die Auswirkungen dieser Übertragung auf die Entwicklung des Neugeborenen und das Infektionsrisiko (für Mutter und Kind) sind noch nicht ausreichend untersucht worden.

Es kann empfohlen werden, eine Biologikatherapie im zweiten und dritten Trimester zu unterbrechen (mit Ausnahme von Certolizumab pegol), um die Exposition des Fötus zu minimieren und damit das potenzielle Infektionsrisiko für das Neugeborene begrenzt wird.	↑	Starker Konsens Konsensbasiert
Bei Frauen, die eine Empfängnis planen oder für die eine Therapie im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft erforderlich wird, kann Certolizumab pegol als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden (falls die Behandlung mit einem Biologikum als essenziell erachtet wird).	↑	
Die Verwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Säuglingen (bis zum Alter von 6 Monaten), deren Mütter über die 16. Schwangerschaftswoche hinaus eine biologische Therapie erhalten haben, nicht empfohlen werden, es sei denn, der Nutzen der Impfung überwiegt eindeutig das theoretische Risiko der Verabreichung.	↓	
Wir empfehlen eine interdisziplinäre Beratung und einen Informationsaustausch unter Einbindung eines Geburtshelfers/ Gynäkologen mit Erfahrung in der Betreuung von Schwangeren mit medizinischen Problemen.	↑↑	
Wir empfehlen die Meldung der Daten zur Exposition der Mutter gegenüber Medikamenten und über den Schwangerschaftsverlauf an ein entsprechendes Register.	↑↑	

Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Beendigung der Biologika

(Siehe zusätzlicher Hintergrundtext in der Langfassung der Leitlinie.)

Anwendung beim Mann

Für die Anwendung von Acitretin, Apremilast, Ciclosporin, Fumarate, Methotrexat und Biologika beim Mann siehe zusätzlicher Hintergrundtext in Langfassung der Leitlinie.

Wir empfehlen, dass Männer Methotrexat drei Monate vor dem Versuch der Empfängnis absetzen.* *Die EMA empfiehlt sechs Monate als Vorsichtsmaßnahme, die Praxis der Richtliniengruppe weicht davon ab.	↑↑	Starker Konsens, konsensbasiert
Als Vorsichtsmaßnahme kann empfohlen werden, dass Männer, die Acitretin einnehmen, nach der Empfängnis Barrieremethoden der Empfängnisverhütung verwenden, um die Exposition durch einen direkten Kontakt mit dem Sperma während der Schwangerschaft zu begrenzen.	↑	
Wir empfehlen die Erhebung von Daten über die Exposition von Vätern gegenüber Arzneimitteln während der Empfängnis und über den Schwangerschaftsausgang (so weit verfügbar) in nationalen Sicherheitsregistern.	↑↑	

Für die Kapitel Impfungen und Immunogenität siehe Langfassung der Leitlinie.

Für das Kapitel Covid-19 wurde Ende April 2020 ein narrativer Review der vorhandenen Literatur durchgeführt. Die aktuelle Version dieses Kapitels ist neben dem Hauptleitliniendokument auf der Website des *European Dermatology Forum* zu finden.

Finanzierung

Die Entwicklung der EuroGuiDerm-Leitlinie wurde durch das *European Forum of Dermatology* finanziert. Die deutsche Adaptation wurde durch die *Deutsche Dermatologische Gesellschaft* finanziert.

Danksagung

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Für die Autoren der deutschen Version: Siehe Leitlinienreport.
Für die Autoren der EuroGuiDerm Version: Siehe EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Methods & evidence report. Verfügbar unter: <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Alexander Nast
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1
10117 Berlin

E-Mail: debmo1@charite.de

Literatur

- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – pdate 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277–94.
- Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2017; 31: 1951–63.
- Elmamoun M, Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis. *Drugs* 2018; 78: 611–9.
- McInnes IB, Nash P, Ritchlin C et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2018; 7: 1107–23.
- Mease PJ, Smolen JS, Behrens F et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 123–31.
- Nash P, McInnes IB, Mease PJ et al. Secukinumab versus adalimumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness up to 48 weeks using a matching-adjusted indirect comparison. *Rheumatol Ther* 2018; 5: 99–122.
- Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1249–60.
- Murashima A, Watanabe N, Ozawa N et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1793–4.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4–12.
- Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 2 – Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 806–13.
- Amatore F, Villani AP, Tauber M et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 464–83.
- Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1073–113.
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010; 162: 633–6.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147–51.
- Targan SR, Feagan B, Vermeire S et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1599–607.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693–700.
- Armstrong A, Paul C, Puig L et al. Safety of ixekizumab treatment for up to 5 years in adult patients with moderate-to-severe psoriasis: results from greater than 17,000 patient-years of exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10(1): 133–50.
- Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 383–94.
- Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017; 389: 1699–709.
- Feagan BG, Panes J, Ferrante M et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(10): 671–80.
- Visvanathan S, Baum P, Salas A et al. Selective IL-23 inhibition by risankizumab modulates the molecular profile in the colon and ileum of patients with active Crohn's disease: results from a randomised phase II biopsy sub-study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1170–9.
- Grossberg LB. A case report of successful treatment of crohn's disease and psoriasis with guselkumab. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: e84.
- Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *J Dermatolog Treat* 2019: 1–3.
- Danese S, Neurath M, Kopon A et al. OP006 Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: S004–S04.

- 25 Patel V, Wang Y, MacDonald JK et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cdo06884.
- 26 McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cdo03459.
- 27 Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cdo06618.
- 28 Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF et al. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1098–108.e9.
- 29 Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol* 2018; 57: 1521–32.
- 30 Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018; 67: 237–43.
- 31 Peleva E, Exton LS, Kelley K et al. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018; 178: 103–13.
- 32 Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, incidence, and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020; 156(4): 421–9.
- 33 Garcia-Doval I, Hernandez MV, Vanaclocha F et al. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *Br J Dermatol* 2017; 176: 643–9.
- 34 Holroyd CR, Seth R, Bukhari M et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: e3–e42.
- 35 Luo X, Deng C, Fei Y et al. Malignancy development risk in psoriatic arthritis patients undergoing treatment: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 626–31.
- 36 Kim SC, Schneeweiss S, Liu J et al. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2106–13.
- 37 Mercer LK, Low AS, Galloway JB et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 143–4.
- 38 Micic D, Komaki Y, Alavanja A et al. Risk of cancer recurrence among individuals exposed to antitumor necrosis factor therapy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: e1–e11.
- 39 Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM et al. Risk of nonmelanoma skin cancer associated with the use of immunosuppressant and biologic agents in patients with a history of autoimmune disease and nonmelanoma skin cancer. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 164–72.
- 40 Shelton E, Laharie D, Scott FI et al. Cancer recurrence following immune-suppressive therapies in patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 151: 97–109.e4.
- 41 Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the risk of depression in the us population: national health and nutrition examination survey 2009–2012. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 73–9.
- 42 Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ, Skov L. Risk of first-time and recurrent depression in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2019; 180: 116–21.
- 43 Fleming P, Roubille C, Richer V et al. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1063–70.
- 44 Tribo MJ, Turroja M, Castano-Vinyals G et al. Patients with moderate to severe psoriasis associate with higher risk of depression and anxiety symptoms: results of a multivariate study of 300 spanish individuals with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 417–22.
- 45 Abbott R, Whear R, Nikolaou V et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res* 2015; 79: 175–84.
- 46 Carrascosa JM, Rebollo F, Gomez S, De-la-Cueva P. Effects of etanercept on the patient-perceived results (PROs) in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: systematic review of the literature and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2018; 29: 806–11.
- 47 Gordon KB, Armstrong AW, Han C et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1940–9.
- 48 Griffiths CEM, Fava M, Miller AH et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis of three phase 3 clinical studies. *Psychother Psychosom* 2017; 86: 260–7.
- 49 Schmieder A, Poppe M, Hametner C et al. Impact of fumaric acid esters on cardiovascular risk factors and depression in psoriasis: a prospective pilot study. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 413–24.
- 50 Kim SJ, Park MY, Pak K et al. Improvement of depressive symptoms in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with ustekinumab: an open label trial validated using beck depression inventory, Hamilton depression rating scale measures and (18)fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET). *J Dermatolog Treat* 2018; 29: 761–8.
- 51 Arican O, Sasmaz S, Ozbulut O. Increased suicidal tendency in a case of psoriasis vulgaris under acitretin treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 464–5.
- 52 Henderson CA, Highet AS. Depression induced by etretinate. *BMJ* 1989; 298: 964.
- 53 Hayes J, Koo J. Depression and acitretin: a true association or a class labeling? *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 409–12.
- 54 Starling J 3rd, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 690–6.
- 55 European Medicines Agency. Retinoid-containing medicinal products. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/>

- medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products [Last accessed May 20, 2021].
- 56 European Medicines Agency. Acitretin SmPC and Patient Leaflet. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10247/smpc> [Last accessed May 20, 2021].
- 57 Lebwohl M, Strober B, Menter A et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *New Engl J Med* 2015; 373: 1318–28.
- 58 Papp KA, Reich K, Paul C et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 273–86.
- 59 Beck KM, Koo J. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 287–92.
- 60 European Medicines Agency. Kyntheum SmPC and Patient Leaflet. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_en.pdf [Last accessed May 20, 2021].
- 61 Crowley J, Thaci D, Joly P et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 310–7 e1.
- 62 Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 118.
- 63 European Medicines Agency. Otezla (apremilast): New important advice regarding suicidal ideation and behaviour. Celgene Europe Limited, 2016.
- 64 European Medicines Agency. Otezla SmPC and Patient Leaflet. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10709/smpc> [Last accessed May 20, 2021].
- 65 Dehpouri T, Rokni GR, Narenjbon NA et al. Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. *Dermatology reports* 2019; 11: 7965.
- 66 Owczarczyk-Saczonek A, Drozdowski M, Maciejewska-Radomska A et al. The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients – preliminary report. *Postepy dermatologii i alergologii* 2018; 35: 53–9.
- 67 Wu JJ, Liu L, Asgari MM et al. Initiation of TNF inhibitor therapy and change in physiologic measures in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1380–7.
- 68 Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007; 46: 1111–8.
- 69 Singh JA, Guyatt G, Ogdie A et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 2–29.
- 70 Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 30–41.
- 71 Sato T, Inagaki A, Uchida K et al. Diabetes mellitus after transplant: relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy. *Transplantation* 2003; 76: 1320–6.
- 72 Lestre S, Diamantino F, Veloso L et al. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 916–20.
- 73 Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 341–4.
- 74 Renzo LD, Saraceno R, Schipani C et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatol Ther* 2011; 24: 446–51.
- 75 Gisondi P, Conti A, Galdo G et al. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1124–7.
- 76 Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 27–40.
- 77 Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1242–7.
- 78 Jensen P, Zachariae C, Christensen R et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 795–801.
- 79 Naldi L, Conti A, Cazzaniga S et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 170: 634–42.
- 80 Ford AR, Siegel M, Bagel J et al. Dietary recommendations for adults with psoriasis or psoriatic arthritis from the medical board of the national psoriasis foundation: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 934–50.
- 81 Balato N, Patruno C, Napolitano M et al. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31: 233–8.
- 82 Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 943–9.
- 83 Hong JR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice. *Dermatol Ther* 2019; 32: e12875.
- 84 Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
- 85 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.

- 86 Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
- 87 Aksentijevich M, Lateef SS, Anzenberg P et al. Chronic inflammation, cardiometabolic diseases and effects of treatment: Psoriasis as a human model. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30: 472–8.
- 88 Chen S, Crother TR, Arditi M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *J Innate Immun* 2010; 2: 325–33.
- 89 von Stebut E, Reich K, Thaçi D et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol* 2019; 139: 1054–62.
- 90 Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res* 2019; 115: 721–8.
- 91 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2016; 69: 1167.
- 92 Wan J, Wang S, Haynes K et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5961.
- 93 Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol* 2012; 148: 463–70.
- 94 Chimenti MS, Gramiccia T, Saraceno R et al. Apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2083–94.
- 95 Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Dimethyl fumarate. *Hosp Pharm* 2013; 48: 668–79.
- 96 Rostami-Yazdi M, Clement B, Mrowietz U. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 531–8.
- 97 Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ et al. Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 231–4.
- 98 Maza A, Montaudie H, Sbidian E et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (Suppl 2): 19–27.
- 99 Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013; 37: 602–12.
- 100 Kremer JM, Pettillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatol* 1995; 22: 38–40.
- 101 Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986; 315: 1638–42.
- 102 Siva A. Asymptomatic MS. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(Suppl 1): S1–5.
- 103 Tang KT, Chen YM, Chang SN et al. Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: Real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 652–8.
- 104 Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 111–5.
- 105 World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization World Health Organization 2018.
- 106 Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1761–8.
- 107 Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 377–90.
- 108 Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS et al. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410–20.
- 109 National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011. PMID: 22720337.
- 110 Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 209–17.
- 111 Arias-Guillen M, Sanchez Menendez MM, Alperi M et al. High rates of tuberculin skin test positivity due to methotrexate therapy: False positive results? *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 538–46.
- 112 Papp KA, Griffiths CE, Gordon K et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013; 168: 844–54.
- 113 Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 8909834.
- 114 Snast I, Bercovici E, Solomon-Cohen E et al. Active tuberculosis in patients with psoriasis receiving biologic therapy: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 483–91.
- 115 Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996; 35: 169–72.
- 116 Murase JE, Chan KK, Garite TJ et al. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005; 141: 601–6.
- 117 Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K et al. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol* 2016; 175: 464–72.

- 118 Yang Y-W, Chen C-S, Chen Y-H, Lin H-C. Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 71–7.
- 119 Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 85–91.
- 120 Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 228–33.
- 121 Malek A, Sager R, Kuhn P et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 248–55.
- 122 Pottinger E, Woolf RT, Exton LS et al. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018; 178: 95–102.
- 123 Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 255–66.
- 124 Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–92; quiz e24.
- 125 Mariette X, Förger F, Abraham B et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 228–33.
- 126 Clowse ME, Förger F, Hwang C et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1890–6.
- 127 Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS et al. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 1109–18.
- 128 Burmester GR, Landewé R, Genovese MC et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 414–7.
- 129 Bröms G, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Preterm birth in women with inflammatory bowel disease – the association with disease activity and drug treatment. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1462–9.
- 130 Bröms G, Granath F, Ekbom A et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(2): 234–41.e1–5.
- 131 Luu M, Benzenine E, Doret M et al. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. a retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018; 113(11): 1669–77.
- 132 Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(3): 433–40.
- 133 Cooper WO, Cheetham TC, Li D-K et al. Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(2): 444–50.
- 134 Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 727–39.
- 135 Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* 2014; 43: 78–84.
- 136 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1846–54.
- 137 Seirafi M, de Vroey B, Amiot A et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 363–73.
- 138 Verstappen SMM, King Y, Watson KD et al. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 823–6.
- 139 Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1399–407.