

# Überarbeitete Guideline zur Psoriasisarthritis

Aktualisierte Therapieempfehlungen der EULAR

**Im Jahr 2015 hat die European League Against Rheumatism (EULAR) eine überarbeitete Fassung ihrer Empfehlungen zum Management der Psoriasisarthritis mit nicht topischen Medikamenten herausgegeben. Als Behandlungsziel wird die Remission angestrebt. Dazu sind konventionelle erkrankungsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat und Biologika wie Tumornekrosefaktorhemmer weiterhin die Optionen der ersten Wahl. Neue Medikamente wie Interleukin-(IL-)12/23-Hemmer, IL-17-Hemmer oder Phosphodiesterasehemmer erweitern das therapeutische Spektrum.**

## Annals of the Rheumatic Diseases

Die Psoriasisarthritis (PsA) ist eine heterogene Erkrankung mit einem breiten Spektrum an muskuloskeletalen Erscheinungsformen (periphere Arthritis, Daktylitis, Enthesitis, axiale Erkrankung) und extraartikulären Manifestationen unter Beteiligung der Haut, der Nägel und anderer Organe. Erkrankungsmodifizierende Medikamente (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) verbessern die Symptomatik und wirken der Gelenkschädigung entgegen. DMARD können in konventionelle synthetische DMARD (csDMARD) wie Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und Leflunomid, biologische DMARD (bDMARD) wie Tumornekrosefaktor-

hemmer (TNFi) und gezielte synthetische DMARD (tsDMARD) wie Phosphodiesterase-(PDE-)Hemmer unterteilt werden (*Kasten*).

Seit Herausgabe der letzten EULAR-Empfehlungen im Jahr 2012 wurden neue therapeutische Strategien entwickelt und neue Medikamente zur Behandlung der PsA zugelassen. Deshalb wurden die Empfehlungen für das Management der PsA mit nicht topischen Medikamenten im Jahr 2015 unter Berücksichtigung der neuen Daten aktualisiert. Anhand einer systematischen Literaturrecherche und eines Gruppenabstimmungsprozesses erarbeitete eine internationale Task-Force mit 34 Experten fünf übergeordnete Prinzipien und zehn Empfehlungen.

### Übergeordnete Prinzipien

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine heterogene und potenziell schwer verlaufende Erkrankung, die häufig eine interdisziplinäre Behandlung erfordert. Die Behandlung soll die bestmögliche Versorgung gewährleisten und beruht auf gemeinsamen Entscheidungen des Rheumatologen und des Patienten bezüglich der Wirksamkeit, der Sicherheit und der Kosten. Für die muskuloskeletalen Manifestationen ist vor allem der Rheumatologe zuständig. Bei Hautmanifestationen sollte zur Diagnose und zum Management ein Dermatologe hinzugezogen werden. Das oberste Behandlungsziel ist die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Symptomkontrolle, der Prävention struktureller Schäden sowie einer Normalisierung der körperlichen Funktionsfähigkeit und der sozialen Teilhabe. Die vollständige Beseitigung der Entzündung ist für das Erreichen dieser Ziele eine entscheidende Komponente. Beim Management der PsA sind extraartikuläre Manifestationen, das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und andere Komorbiditäten zu berücksichtigen.

## MERKSÄTZE

- ❖ Nach einem Fehlschlag mit NSAR und lokalen Therapien sind csDMARD die Medikamente der ersten Wahl.
- ❖ Bei unzureichender Wirksamkeit von csDMARD werden bDMARD in Betracht gezogen.
- ❖ Als erstes bDMARD sollte ein TNFi gegeben werden.
- ❖ Patienten, die nicht mit TNFi behandelt werden können, erhalten einen IL-12/23- oder IL-17-Hemmer.
- ❖ Bei unzureichender Wirksamkeit von bDMARD sind tsDMARD eine geeignete Option.

### Empfehlung 1 – Ziel ist die Remission

*Mit der Behandlung sollte das Ziel einer Remission oder – wenn dies nicht erreicht werden kann – einer möglichst geringen Krankheitsaktivität angestrebt werden.*

Diese Empfehlung wurde neu formuliert. Bei einer PsA ist eine Remission erreicht, wenn keine signifikante klinische und laborchemische entzündliche Krankheitsaktivität nachgewiesen werden kann und auch keine Enthesitis und/oder Daktylitis vorhanden ist.

Im Rahmen der zielgerichteten Behandlung sollten Patienten mit aktiver Erkrankung alle ein bis drei Monate evaluiert und die Behandlung gegebenenfalls angepasst werden. Zur Eva-

Kasten:

**Medikamente zur Behandlung der Psoriasisarthritis**

**csDMARD**

- ❖ Methotrexat (Methrexx®, Metoject®, Methotrexat® Pfizer und andere Generika)
- ❖ Leflunomid (Arava® und Generika)
- ❖ Sulfasalazin (Salazopyrin®)

**bDMARD**

- ❖ TNFi
  - Adalimumab (Humira®)
  - Certolizumab (Cimzia®)
  - Etanercept (Enbrel®)
  - Golimumab (Simponi®)
  - Infliximab (Remicade®);
  - Biosimilars: Remsima®, Inflectra®
- ❖ IL-12/23-Antikörper
  - Ustekinumab (IL-23 und IL-12; Stelara®)
- ❖ IL-17-Antikörper
  - Secukinumab (Cosentyx®, zur Behandlung der Plaque-Psoriasis)

**tsDMARD**

- ❖ PDE-4-Inhibitoren
  - Apremilast (Otezla®)

luierung der gelenkbezogenen Krankheitsaktivität empfehlen die Experten Scores wie den Disease Activity Score, den Simplified Disease Activity Index oder den Clinical Disease Activity Index, die ursprünglich für die rheumatoide Arthritis (RA) entwickelt wurden. Zur spezifischen Evaluierung der PsA empfehlen sie den Composite Psoriatic Disease Activity Index, den Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) oder den Psoriatic Arthritis Disease Activity Score.

**Empfehlung 2 – NSAR bei muskuloskelettalen Beschwerden**

*Bei Patienten mit PsA können nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur Linderung muskuloskelettaler Beschwerden angewendet werden.*

Diese Empfehlung wurde unverändert aus der Fassung von 2012 übernommen. NSAR haben sich zur Linderung von Gelenksymptomen als wirksam erwiesen. Bei Hautläsionen sind diese Medikamente allerdings nicht wirksam. Der Nutzen der NSAR sollte sich innerhalb weniger Wochen zeigen, und bei aktiver Erkrankung sollten sie nicht länger als drei Monate die einzige Therapie bleiben.

**Empfehlung 3 – frühzeitig csDMARD**

*Bei PsA-Patienten mit peripherer Arthritis, vor allem bei solchen mit fünf oder mehr geschwollenen Gelenken, Strukturschäden bei vorhandener Entzündung, einer hohen Erythrozytensedimentationsrate/einer hohen Serumkonzentration an C-reaktivem Protein und/oder klinisch relevanten extraartikulären Manifestationen sollten frühzeitig csDMARD in Erwägung gezogen werden. Bei vorwiegender Hauterkrankung empfehlen die Experten MTX als erste Wahl.*

In den neuen Empfehlungen von 2015 wurde der früher verwendete Begriff der «aktiven Erkrankung», der sich bei der PsA auch auf eine aktive Hauterkrankung beziehen könnte, durch die präzisere Beschreibung «periphere Arthritis» ersetzt. Für den Beginn mit einem csDMARD reicht das Vorhandensein eines der oben genannten Faktoren aus. Auch bei leichteren Erkrankungsformen sollte früh mit csDMARD begonnen werden, wenn die Arthritis trotz NSAR und Glukokortikoidinjektionen persistiert. In neueren Studien war eine Verzögerung des Behandlungsbeginns mit csDMARD mit ungünstigeren klinischen Ergebnissen verbunden. Trotz der nicht überzeugenden Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien empfehlen die EULAR-Experten MTX aufgrund der langjährigen guten klinischen Erfahrungen auch weiterhin als csDMARD der ersten Wahl. Während der MTX-Behandlung ist auf eine ausreichende Folsäuresubstitution zu achten.

**Empfehlung 4 – behandlungsbegleitende Glukokortikoidinjektionen**

*Lokale Glukokortikoidinjektionen sollten als unterstützende Behandlung der PsA in Betracht gezogen werden. Systemische Glukokortikoide können vorsichtig in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden.*

Diese Empfehlung wurde unverändert aus der Fassung von 2012 übernommen. Glukokortikoidinjektionen sind vor allem für Patienten mit Mono- oder Oligoarthritis sowie bei Daktylitis oder Enthesitis geeignet. Eine langfristige Anwendung systemischer Glukokortikoide sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils vermieden werden.

**Empfehlung 5 – bDMARD – meist TNFi**

*Bei Patienten mit peripherer Arthritis sollte nach unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD mit einem bDMARD, in der Regel mit einem TNFi, begonnen werden.*

Hat sich ein csDMARD wie MTX, Leflunomid oder Sulfasalazin innerhalb eines angemessenen Zeitraums von 3 bis 6 Monaten als unzureichend wirksam erwiesen, kann ein Biologikum in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der Langzeiterfahrung und der gut etablierten Nutzen-Sicherheits-Profile empfehlen die Experten vorzugsweise TNFi wie Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Von der European Medicine Agency (EMA) wurde kürzlich auch ein Infliximab-Biosimilar für alle Anwendungsbereiche von Infliximab zugelassen. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine Fortsetzung der Behandlung mit csDMARD in Kombination mit einem TNFi im Hinblick auf den Behandlungserfolg und die Ansprechraten von Nutzen ist. Allerdings müssen die Effekte der gleichzeitigen Gabe von csDMARD, vor allem bezüglich der Immunogenität, noch weiter untersucht werden.

**Empfehlung 6 – neue bDMARD: IL-12/23- oder IL-17-Hemmer**

*Für Patienten mit peripherer Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD, bei denen TNFi nicht geeignet sind, sollten bDMARD mit dem Ziel Interleukin-(IL-)12/23 oder IL-17 in Betracht gezogen werden.*

Der IL-12/23-Antikörper Ustekinumab wurde mittlerweile zur Behandlung der PsA zugelassen. Der IL-17-Hemmer

Secukinumab war zum Zeitpunkt der Überarbeitung der Empfehlungen nur zur Behandlung der Psoriasis zugelassen, zeigte jedoch in Phase-III-Studien Wirksamkeit bei PsA. Die beiden neuen Medikamente können für Patienten empfohlen werden, bei denen TNFi nicht angewendet werden können – etwa bei Personen mit Komorbiditäten oder vorherigen Infektionen.

#### Empfehlung 7 – tsDMARD

*Bei Patienten mit peripherer Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD, bei denen bDMARD nicht infrage kommen, sollte ein tsDMARD wie ein PDE-4-Inhibitor in Betracht gezogen werden.*

Der PDE-4-Hemmer Apremilast hat sich bei der Behandlung von PsA bezüglich der Gelenke, der Haut und der Entesen als moderat wirksam erwiesen. Nach Meinung der EULAR-Experten sollte dieses Medikament derzeit Patienten vorbehalten bleiben, bei denen mit csDMARD kein Erfolg erzielt werden konnte und für die bDMARD nicht geeignet sind. Dazu gehören Patienten mit Komorbiditäten oder Personen, bei denen bDMARD aufgrund früherer Infektionen kontraindiziert sind.

#### Empfehlung 8 – Enthesitis oder Daktylitis

*Bei Patienten mit aktiver Enthesitis und/oder Daktylitis und unzureichendem Ansprechen auf NSAR oder lokale Glukokortikoidinjektionen sollte eine Behandlung mit einem bDMARD in Betracht gezogen werden, vorzugsweise mit einem TNFi.*

Bei Patienten mit prädominanter Enthesitis oder Daktylitis können nach dem Fehlschlag einer lokalen oder nicht spezifischen antientzündlichen Therapie sofort bDMARD gegeben werden, da sich csDMARD bei dieser Untergruppe – und vor allem bei Enthesitis – als nicht wirksam erwiesen haben.

Bis anhin scheinen alle bDMARD bei Enthesitis oder Daktylitis etwa gleich wirksam zu sein. Da für TNFi die längste klinische Erfahrung vorliegt, empfehlen die Experten zunächst einen Versuch mit diesen Substanzen.

#### Empfehlung 9 – axiale PsA

*Bei Patienten mit aktiver, vorwiegend axialer Erkrankung und unzureichendem Ansprechen auf NSAR sollte eine Behandlung mit einem Biologikum in Betracht gezogen werden – vorzugsweise mit einem TNFi.*

Bei axialer PsA liegt bei mehr als 4 Punkten auf dem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index eine aktive Erkrankung vor. Patienten mit axialer PsA sollten ebenfalls sofort mit bDMARD behandelt werden, da sich csDMARD bei dieser Untergruppe als nicht wirksam erwiesen haben. Angesichts der begrenzten Daten zur Wirksamkeit von Ustekinumab und den noch fehlenden Daten für Secukinumab empfehlen die Experten auch für diese Patienten TNFi als bDMARD der ersten Wahl.

#### Empfehlung 10 – Wechsel zwischen bDMARD

*Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf einen bDMARD sollte ein Wechsel zu einem anderen bDMARD in Betracht gezogen werden. Auch ein Wechsel zwischen unterschiedlichen TNF ist möglich.*

Diese Empfehlung basiert auf Studien, in denen ein zweiter TNFi eine gute Wirksamkeit aufwies. In randomisierten Studien waren Ustekinumab und Secukinumab bei Patienten, die zuvor einen TNFi erhalten hatten, etwas weniger wirksam als bei Patienten, die noch nicht mit einem Biologikum behandelt wurden. Somit scheinen Therapien mit einem anderen molekularen Ziel nicht besser wirksam zu sein als ein weiterer TNFi. Die Experten können deshalb einen Wechsel innerhalb einer Substanzklasse oder zwischen Vertretern verschiedener Medikamentenklassen empfehlen. ❖

#### Petra Stölting

Quelle: Gossec L et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 499–510.

Interessenkonflikte: Die Erarbeitung der Empfehlungen wurde von der EULAR finanziert. Die meisten der 34 Autoren haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.

#### Kurzfachinformationen

**Norfloracin Helvepharm 400 mg.** W: Norfloracin. I: Komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische Infektionen der Harnwege; akute bakterielle Gastroenteritis, Gonokokken-Urethritis; Sepsis-Prophylaxe bei Patienten mit Neutropenie. D: Vor Therapiebeginn Empfindlichkeit der Keime auf Norfloracin testen! Zusammen mit einem Glas Wasser 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen oder der Einnahme von Milch einnehmen. Übliche Dosierung zur Behandlung von Infektionen bei Erwachsenen 400 mg 2 × täglich. Zur Sepsisprophylaxe empfohlene Dosierung 3 × täglich 400 mg. Bei eingeschränkter Nierenfunktion 400 mg 1 × täglich. Weitere Einzelheiten siehe Fi. KI: Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Medikaments oder chemisch verwandte antibakterielle Chinolone; Azofarbstoffe, ASS oder Prostaglandinhemmer. Anurie. Kinder unter 18 Jahre (Gelenkknorpelschäden im Tierversuch, Wirksamkeit und Sicherheit nicht belegt). VM: Konvulsionen oder andere zu Krampfanfällen prädisponierende Faktoren in der Anamnese. Bei Auftreten von Tendinitis-/Sehnenruptursymptomen sofort absetzen, besonders bei gleichzeitiger Corticosteroidgabe. Patienten mit Myasthenia gravis. Bei Auftreten von Diarrhö auf CDAD untersuchen und ggf. geeignete Therapie einleiten. Extreme Sonnenbestrahlung vermeiden (cave Photosensibilitätsreaktionen). Bei Auftreten von neuropathieartigen Symptomen absetzen. Sollte in der Schwangerschaft nicht gegeben werden. Stillende Mütter nur bei zwingender Indikation. UW: Störungen des Blutbilds, Anorexie, Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle, Magen-Darm Beschwerden, Erhöhung von ALT, AST, Serumkreatinin, AP, LDH. IA: Norfloracin ist ein CYP1A2-Hemmer, Plasmaspiegel anderer Wirkstoffe können beeinflusst werden. Zeitlichen Abstand zur Einnahme von Multivitaminen, Eisen, zinkhaltigen Produkten, Antazida, Sucralfat beachten (Beeinflussung der Absorption von Norfloracin). Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von NSAR (ZNS-Stimulation/Krampfanfälle). Fenbufen. P: Packungen zu 6, 14 und 42 Tabletten. AK: A\*: Zi: Helvepharm AG, Frauenfeld. **Stand der Informationen:** November 2013 (044746). Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).