

Diplomarbeit

**Etanercept-Langzeittherapie bei Patienten mit chronisch  
stationärer Plaque-Psoriasis: Eine Analyse an Daten des  
Psoriasis-Registers Graz**

eingereicht von

**Isabel-Sharina Roschatt**

Geb.Dat.: 03.03.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Peter Wolf**

**und**

**Dr. Martin Inzinger**

Ort, Datum 08.10.2013

(Unterschrift)

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Die Statistische Analyse der vorliegenden Arbeit wurde von Dipl.Ing. Dr. Franz Quehenberger durchgeführt. Die Ergebnisse der Arbeit wurden in Form eines Posters und eines Vortrages mit dem Titel "Intermediate to Long-term Efficacy and Safety of Etanercept: Report from the Psoriasis Registry Austria" (Autoren: M. Inzinger, I. Roschatt, W. Weger, W. Salmhofer, F. Quehenberger, P. Wolf) beim Pfizer European Dermatology Forum in Amsterdam am 18. Oktober 2012 vorgestellt.*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit ansonsten selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, Oktober 2013*

*Unterschrift*

## **Danksagung**

Die Etablierung der Datenbank des Psoriasis-Registers Graz wurde durch ein projektunabhängiges Sponsoring der Firma Pfizer an die Medizinische Universität Graz unterstützt, wofür nochmals gedankt sei.

An dieser Stelle möchte ich mich insbesondere bei meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. Peter Wolf und bei meinem Zweitbetreuer Dr. Martin Inzinger für deren Unterstützung sehr herzlich bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine Familie und an alle meine Freunde, die mich während meines ganzen Studiums unterstütz haben und stets an mich glaubten und auch in schwierigen Situationen mir Mut machten.

### **Anmerkung**

Um das Lesen der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, wurde aus praktischen Überlegungen das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich sowohl auf männliche als auch auf weibliche Personen.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** In den westlichen Ländern leiden ca. 2% der Bevölkerung an der Hauterkrankung Psoriasis. Die Krankheit ist dominiert von T-Zell-gesteuerten kutanen Entzündungsreaktion mit Hyperkeratose und Parakeratose. Etanercept ist ein TNF- $\alpha$  Fusionsprotein und stellt eine effiziente Therapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ dar. Inhalt dieser Arbeit waren Untersuchungen zu Wirksamkeit, Drug-Survival-Rate und Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil von Etanercept bei Langzeittherapie.

**Methodik:** Evaluiert wurden Patienten, welche an chronischer Psoriasis vulgaris litten und im Zeitraum von 2003-2012 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz mit Etanercept therapiert worden waren. Alle für diese retrospektive Kohorten-Studie verwendeten Daten wurden dem etablierten Register „Psoriasis Registry Austria“ entnommen. Als Wirksamkeitsendpunkte wurden „Complete Remission“ (CR), die Reduktion des PASI um 90% (PASI90), PASI75, PASI50 und PASI<50 verwendet.

**Ergebnisse:** Insgesamt flossen die Daten von 77 Patienten in die Analyse ein. Die deutlichste PASI-Reduktion war zwischen 3 und 6 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Etanercept festzustellen. Eine Per-Protokoll-Analyse ergab zum Zeitpunkt 6 Monate CR, PASI90, PASI75 und PASI50 für 18%, 39%, 71% und 89% der Patienten. Die mittlere Etanercept-Drug-Survival-Rate war 48 Monate (95%-Konfidenzintervall, -24.3 Monate bis unendlich). Eine Kaplan-Meier Analyse zeigte, dass die Drug-Survival-Rate nach 12, 24, 36 bzw. 48 bis 72 Monaten 69%, 57%, 53% und 39% betrug. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die während der Therapie mit Etanercept auftraten, waren: Erkältungen, lokale Reaktionen an der Einstichstelle und Infektionen.

**Diskussion:** Etanercept ist ein sehr gut wirksames und gut verträgliches Biologikum für die Therapie der chronischen Psoriasis vulgaris. In unserer Analyse zeigte sich, dass bezogen auf die Response-Rate, die besten Ergebnisse zwischen 3 bis 6 Monaten nach Therapiebeginn zu beobachten waren.

## Abstract

**Background:** In the Western world 2% of the population is suffering from psoriasis. The disease is characterized by a cutaneous inflammatory reaction dominated from T cells and presents with hyperkeratosis and parakeratosis. Etanercept is a TNF- $\alpha$  fusion protein and offers an efficient therapy for patients who are suffering from medium to severe plaque type psoriasis vulgaris.

**Objective:** This analysis evaluated the efficiency, the drug survival rate and the safety of etanercept on long-term therapy.

**Methods:** All patients of this analysis were suffering from psoriasis vulgaris and were treated with etanercept at the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Graz between 2003 and 2012. The data for this retrospective cohort study were extracted from the Psoriasis Registry Austria. The efficacy endpoints of the study were complete remission (CR), 90 percent reduction in PASI from baseline (PASI90), PASI75, PASI50, and PASI<50.

**Results:** In total 77 patients were enrolled in the analysis. The statistically most significant PASI reduction was observed between 3 and 6 months after start of therapy with etanercept. An analysis at 6 months showed that CR and PASI90 was present in 18 % and 39 %, respectively, of all patients. PASI75 was observed in 71 % whereas a PASI50 outcome was present in 89 % of all patients. The median etanercept drug survival rate was 48 months (95 % confidence interval, -24.3 months to infinity). Using Kaplan-Meier analysis, the drug survival rate was 69 % at 12 months, 57 % at 24 months, 53 % at 36 months, and 39 % for the time period between 48 and 72 months. The most common side effects observed during the therapy were common colds, local reactions, and infections.

**Conclusion:** Etanercept is an efficient and safe biological agent for the treatment of chronic psoriasis vulgaris. This analysis revealed that the best response rate was seen 3 to 6 month after start of etanercept treatment.

# Inhaltsverzeichnis

|  |             |
|--|-------------|
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>                    | <b>VIII</b> |
| <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>                   | <b>IX</b>   |
| <b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>                      | <b>IX</b>   |
| <b>1 EINLEITUNG.....</b>                             | <b>1</b>    |
| 1.1 Allgemein .....                                  | 1           |
| 1.2 Entdeckung und Geschichte der Psoriasis.....     | 1           |
| 1.3 Entwicklung der Psoriasis-Therapie .....         | 2           |
| 1.4 Erstzulassung von Etanercept.....                | 2           |
| <b>2 GRUNDLAGEN DER PSORIASIS.....</b>               | <b>3</b>    |
| 2.1 Definition .....                                 | 3           |
| 2.2 Epidemiologie .....                              | 3           |
| 2.3 Ätiologie.....                                   | 3           |
| 2.3.1 Genetik.....                                   | 3           |
| 2.3.2 Umweltfaktoren.....                            | 4           |
| 2.4 Komorbiditäten.....                              | 5           |
| 2.5 Pathogenese .....                                | 6           |
| 2.6 Klassifikation .....                             | 7           |
| 2.7 Klinik .....                                     | 8           |
| 2.8 Diagnose .....                                   | 13          |
| <b>3 THERAPIE.....</b>                               | <b>15</b>   |
| 3.1 Biologika .....                                  | 15          |
| 3.1.1 Etanercept.....                                | 15          |
| 3.1.1.1 Aufbau und Wirkmechanismus .....             | 16          |
| 3.1.1.2 Kombinationstherapien (mit Etanercept) ..... | 17          |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.1.1.3  | Nebenwirkungen .....                            | 17        |
| <b>4</b> | <b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>               | <b>19</b> |
| 4.1      | Studiendesign.....                              | 19        |
| 4.2      | Studienaufbau.....                              | 19        |
| 4.3      | Studienpopulation.....                          | 19        |
| 4.3.1    | Einschlusskriterien .....                       | 19        |
| 4.4      | Wirksamkeitsuntersuchung und Datenanalyse ..... | 20        |
| 4.5      | Statistische Analyse.....                       | 20        |
| <b>5</b> | <b>ERGEBNISSE.....</b>                          | <b>22</b> |
| 5.1      | Patientencharakteristik .....                   | 22        |
| 5.1.1    | Demografische Daten .....                       | 22        |
| 5.1.2    | Krankheitsdauer .....                           | 23        |
| 5.1.3    | Komorbiditäten .....                            | 23        |
| 5.1.4    | Vorthérapien .....                              | 24        |
| 5.2      | Drug-Survival-Rate .....                        | 25        |
| 5.3      | Response Rate.....                              | 26        |
| 5.4      | Therapieende und Sicherheit .....               | 27        |
| <b>6</b> | <b>DISKUSSION .....</b>                         | <b>28</b> |
|          | <b>LITERATUR-UND QUELLENVERZEICHNIS .....</b>   | <b>33</b> |
|          | Literatur.....                                  | 33        |
|          | Abbildungen .....                               | 36        |

## Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Erklärung</b>                                    |
|------------------|---|
| APC              | Antigen-Presenting Cell                             |
| BSA              | Body surface area                                   |
| CCR10            | Chemokine receptor10                                |
| CDR              | Complementarity determining regions                 |
| CHO              | Chinese hamster ovarian cell line                   |
| CLA              | Cutaneous lymphocyte-associated antigen             |
| ELAM             | Endothelial-leukocyte-adhesion molecule             |
| EMA              | European medicine Agency                            |
| FDA              | Food and drug association                           |
| ICAM             | Intercellular Adhesion Molecule                     |
| HLA              | Human leukocyte antigen                             |
| LFA              | Lymphocyte function associated antigen              |
| MED              | Minimal Erythematous Dose                           |
| MOP              | Methoxypsoralen                                     |
| PASI             | Psoriasis area severity index                       |
| TNF              | Tumor necrosis factor                               |
| Typ2-DC          | Typ 2 dentritic Cell                                |
| UDV              | Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie |
| VCAM-1           | Vascular cell adhesion molecule                     |
| -umab            | human monoclonal antibody                           |
| -ximab           | chimeric monoclonale antibody                       |
| -zumab           | humanized monoclonal antibody                       |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Plaque Psoriasis mit beidseitigem Befall der Handflächen ..... | 8  |
| Abbildung 2: Plaque Psoriasis auf untere Extremitäten .....                 | 9  |
| Abbildung 3: Psoriasis guttata .....  | 10 |
| Abbildung 4: Psoriasis pustulosa .....                                      | 11 |
| Abbildung 5: Acrodermatitis continua suppurativa –Hallopeau .....           | 12 |
| Abbildung 6: Psoriatische Erythrodermie .....                               | 13 |
| Abbildung 7: Das Fusionsprotein Etanercept .....                            | 16 |
| Abbildung 8: Familienanamnese .....   | 23 |
| Abbildung 9: Begleiterkrankungen .....                                      | 24 |
| Abbildung 10: Vortherapien mit anderen Biologika .....                      | 25 |
| Abbildung 11: Drug-Survival-Rate .....                                      | 26 |
| Abbildung 12: Response-Rate .....   | 26 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Geschlechterdarstellung .....   | 22 |
| Tabelle 2: Patientenalter .....  | 22 |
| Tabelle 3: Krankheitsdauer .....   | 23 |
| Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte von Etanercept von mehreren Studien nach 12 Wochen .....                  | 28 |
| Tabelle 5: Wirksamkeitsendpunkte von Etanercept bei van de Kerkhof und unserer Studie nach 24 Wochen ..... | 29 |

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemein

Das Wort Psoriasis stammt vom griechischen Psòra ab und bedeutet Krätze, fälschlicherweise wurde lange Zeit angenommen, dass Krätze und Schuppenflechte ein und dieselbe Krankheit seien(1, 2).

Psoriasis (im Deutschen auch Schuppenflechte genannt) ist eine Volkskrankheit mit globaler Verbreitung. Während im Altertum und Mittelalter Menschen, die von der „weißen Lepra“ befallen waren, noch als Außenseiter galten sind heutzutage Patienten, die an Psoriasis leiden, gut in die Gesellschaft integriert. Dessen ungeachtet existiert bis zum aktuellen Zeitpunkt keine Therapie, die zu einer vollständigen Heilung führt, es gibt lediglich Therapien, welche die Symptome vorübergehend beseitigen oder zumindest bessern. Die Krankheit zeigt deshalb stets einen chronischen Verlauf und geht häufig einher mit einer physischen und psychischen Belastung für den Patienten(3, 4).

Mit der Entwicklung und der Zulassung der Biologika gelang es erst vor wenigen Jahren einen Meilenstein in der Behandlung der Psoriasis zu setzen(5).

## 1.2 Entdeckung und Geschichte der Psoriasis

Die Krankheit Psoriasis existiert schon seit dem Altertum. Beweise dafür wurden bei Ausgrabungen in Ägypten entdeckt, wo bei 1000 Jahre alten Mumien Anzeichen von Psoriasis festgestellt wurden. Zum ersten Mal beschrieben wurde die Krankheit jedoch erst von Hippokrates (460-377 v. Chr.), der jedoch nicht zwischen Krätze und Psoriasis unterscheiden konnte. Der Arzt Aelius Galen (133-200 n. Chr.) war der Erste, welcher der Krankheit den Namen Psoriasis gab, während der Arzt Dr. Robert William um 1809 in England den „spezifischen Krankheitsverlauf“ der Psoriasis beschrieb. Mitte des 19. Jh. (1856) erschien in Wien der Atlas der Hautkrankheiten verfasst von Ferdinand Hebra, der zum ersten Mal die Krankheit Psoriasis als eigenständige Krankheit definierte und diese nicht mehr mit Lepra assoziierte. In seinem Lehrbuch wird die Krankheit wie folgt beschrieben: „die sich durch Bildung von weissen, über einander gehäuften Schuppen auszeichnet, welche sich in Gestalt von hirsekorn bis linsengrossen Häufchen, scheibenförmigen Platten oder in Form von Kreisen und Kreissegmenten der Beobachtung darbieten und auf rothem, etwas erhabenem Grunde aufsitzen.“(6).

Im 20. Jh. gelang es die Pathogenese der Psoriasis zumindest teils zu verstehen und dementsprechend konnte mit der Entwicklung gezielter Therapien begonnen werden(3, 6).

### **1.3 Entwicklung der Psoriasis-Therapie**

Da die Ätiologie und die Pathogenese der Psoriasis bis Mitte des 20. Jh. unbekannt war, konnte lange Zeit keine gezielte Therapie gegen die Psoriasis entwickelt werden. Die Therapie bis zur Neuzeit bestand hauptsächlich aus topischen Behandlungen, wie z. B. Teer, Arsen, Gänseöl und Hundekot. Im 20.Jh. wurden dann evidenzbasierte Therapien wie die Phototherapie, orale antipsoriatische Medikamente und spezielle Kortisonsalben angewandt. Der Durchbruch gelang jedoch erst Ende des 20.Jh. mit der Einführung von Biologika(3).

### **1.4 Erstzulassung von Etanercept**

1992 wurde mit der Forschung am Tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$ -Blocker Etanercept begonnen. Nach vielen klinischen Studien erhielt am 2. November 1998 die Firma Immunex von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Erstzulassung für das Medikament Etanercept. Etanercept kam in Amerika unter dem Handelsnamen Enbrel auf den Markt und durfte vorerst lediglich für die rheumatoide Arthritis angewandt werden. Am 3. Februar 2000 bewilligte schließlich auch die European Medicine Agency (EMA) die Zulassung von Enbrel in Europa. In Folge erhielt Enbrel in den USA und Europa auch die Zulassung für die Behandlung der mittelschweren und schweren Plaque Psoriasis bei Erwachsenen(7–10).

## **2 Grundlagen der Psoriasis**

### **2.1 Definition**

Psoriasis ist eine genetisch-geprägte, chronisch-rezidivierende, entzündlich-proliferative Erkrankung(11).

### **2.2 Epidemiologie**

Die Krankheit tritt global mit einer ethnisch und geografisch ungleichen Verteilung auf. In den westlichen Ländern leidet ca. 2 % bis 3% der Bevölkerung an Psoriasis, während die Prävalenz bei gewissen Indianervölkern und der Bevölkerung in Taiwan bei fast 0 % liegt einfügen. (11–13).

Das Auftreten der Psoriasis weist keinen geschlechterspezifischen Unterschied auf, Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Der Inzidenzgipfel liegt bei der Typ-1-Psoriasis (frühen Psoriasis, <40 Jahre) im Alter von 22,5 Jahren, während bei der Typ-2-Psoriasis (späten Psoriasis) das Durchschnittsalter bei Krankheitsausbruch 55 Jahre beträgt. Bei Kindern liegt der Inzidenzgipfel der Erstmanifestation im Alter von acht Jahren (14, 15).

### **2.3 Ätiologie**

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle, polygene Krankheit, die durch verschiedene Triggerfaktoren, wie z. B. Arzneimittel, Stress, Trauma, Umweltfaktoren und Streptokokken ausgelöst werden kann. Bei ca. 60-70 % der Patienten ist zudem eine genetische Prädisposition nachweisbar (5, 11).

#### **2.3.1 Genetik**

Bis jetzt wurden mehr als 30 verschiedene Genloci auf unterschiedlichen Chromosomen beschrieben, welche im Zusammenhang mit der Krankheit Psoriasis stehen. Einige dieser Gene wie z. B. das Gen CDKAL1 können mit mehreren Krankheiten verknüpft werden. So konnte für das Gen CDKAL1 ein Zusammenhang zu Psoriasis wie auch Diabetes Mellitus 2 festgestellt werden, während das Gen PTPN22 eine Assoziation zu Psoriasis und Diabetes Mellitus 1 aufweist. Ähnliches gilt auch für die Genregion NOD2 auf dem

Chromosom 16, die sowohl im Zusammenhang mit Morbus Crohn wie auch mit Psoriasis steht (11, 16, 17).

Der bekannteste Suszeptibilitätslocus ist PSORS1 mit dem Allel Human leukocyte antigen-Cw6 (HLA-Cw6). Es gilt seit 25 Jahren als das größte Risikoallel für Psoriasis und lässt sich bei ca. zwei Drittel der Psoriasis-Patienten in Nordeuropa und den USA nachweisen. Bei einer Studie im Jahre 2003 an der Universität von Reykjavik wurde entdeckt, dass Personen welche das Allel HLA-Cw6 tragen, ein 10 bis 20-fach höheres Inzidenzrisiko für Psoriasis aufweisen als die Normalbevölkerung und homozygote Anlageträger ein fast dreifach höheres Risiko besitzen als heterozygote Anlageträger. Bei homozygoten Patienten findet der Krankheitsausbruch im jüngeren Alter statt, hier ist eine positive Familienanamnese zu meist nachweisbar. Heterozygote Anlageträger erkranken öfters an Psoriasis Arthritis und weisen vermehrt Nagelveränderungen auf. Beim Krankheitsverlauf, Schweregrad und der Klinik konnten keine Unterschiede zwischen homo- und heterozygoten Anlageträger nachgewiesen werden (5, 11, 12, 16, 18, 19).

### **2.3.2 Umweltfaktoren**

Zweidrittel der Patienten mit akut-exanthematischer Psoriasis erkranken ca. ein bis zwei Wochen vor dem Auftreten von Hautveränderungen an einem durch Streptokokken verursachten respiratorischen Infekt. Dies betrifft aber fast ausschließlich Typ-1-Psoriasis-Patienten mit positiven HLA-Cw6 Nachweis und positiver Familienanamnese. Bei Patienten mit negativer Familienanamnese und Typ-2-Psoriasis haben Streptokokken keine große Bedeutung(20).

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Genuss von Alkohol und/oder Zigaretten und Psoriasis besteht. Ob diese Gewohnheiten jedoch tatsächlich Triggerfaktoren darstellen oder ob aufgrund der psychischen Belastung durch die Erkrankung viele Patienten erst zu diesen Genussmitteln greifen, bedarf noch der endgültigen Bestätigung (14, 21).

Psoriasis kann aber auch durch eine Reihe von Medikamenten ausgelöst werden:  $\beta$ -Blockers, ACE-Hemmer, Clonidine, Digoxin, Amiodaron, Quinidin, Cimetidin, Lithium, Antimalaria-Medikamente, systemische Glukokortikoide, NSAR's, Tetrazykline, Makrolide, Imiquimod, Fluoxetine, Gemfibrozil, TNF $\alpha$ -Inhibitoren und Gold-Präparate.

Dabei sind Medikamente, wie  $\beta$ -Blocker, Lithium und NSAR's, die Psoriasis auslösen können, von Medikamenten, welche die Psoriasis "nur" verschlimmern oder Medikamenten wie Glukokortikoide, welche die Krankheit erst durch ihr Absetzen auslösen, zu unterscheiden (22–24).

## **2.4 Komorbiditäten**

Psoriasis scheint ein Risikofaktor für unterschiedliche andere Begleitkrankheiten (Komorbiditäten) zu sein. Insbesondere Patienten, die an einer mittel bis schweren Psoriasis leiden, weisen ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten auf. Zu diesen zählen: Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt und/oder apoplektischer Insult bei Arteriosklerose), Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes Mellitus (Insulinresistenz), Morbus Crohn und psychische Erkrankungen (25).

Die "Immunerkrankung" Psoriasis weist eine durch Th1-Lymphozyten gesteigerte Zytokinaktivität und einen TNF $\alpha$ -Spiegel auf, was zu verstärkten Entzündungsreaktionen im Endothel von Blutgefäßen und zu entzündlichen Plaques führen kann. Diese Plaques erhöhen das Risiko für Arteriosklerose und folglich auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und apoplektischem Insult. Vor allem jüngere Patienten, die an einer schweren Psoriasis leiden, zeigen ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko (25). Zusätzlich zu dem genetischen Zusammenhang (siehe 2.3.1 Genetik) der zwischen Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) und Psoriasis festgestellt wurde, belegten wissenschaftliche Studien, dass TNF $\alpha$  über Steuerung von Endothelenzymen eine Insulinresistenz hervorrufen kann (12).

Psoriasis stellt somit auch ein erhöhtes Risiko dar an Diabetes mellitus Typ2 zu erkranken. Des Weiteren zählen das metabolische Syndrom und die Adipositas zu den häufigsten Begleiterkrankungen von Psoriasis, welche wiederum mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. Adipositas beeinflusst ferner den Therapieerfolg von Psoriasis, speziell den der Therapie mit Biologika. Eine Reduzierung des Body Mass Index (BMI) führt gewöhnlich zu einem besseren Therapieergebnis und teilweise sogar zu einer kompletten Abheilung(12, 25).

Eine amerikanische Studie setzte sich mit der Frage auseinander, ob und zu welchem Ausmaß der BMI Einfluss auf die *Psoriasis area severity index* (PASI)-Reduktion hat und ob bei fettleibigen Patienten eine Kombinationstherapie von Etanercept mit UVB 311 nm gegenüber der Monotherapie mit Etanercept wirksamer ist. Dabei fiel auf, dass kein Patient mit einem BMI > 35, der nur mit Etanercept behandelt wurde, in der 24. Woche einen PASI90 erreichte. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass der BMI bei der Wahl der Therapie und Dosierung berücksichtigt werden sollte, insbesondere wenn die Zielwerte PASI90 und PASI100 angestrebt werden(26).

Auch für Morbus Crohn konnte ein genetischer Zusammenhang mit Psoriasis festgestellt werden(siehe 2.3.1 Genetik). Patienten, welche an Morbus Crohn leiden weisen ein 7-mal höheres Risiko als gesunde Menschen auf an Psoriasis zu erkranken und oft tritt die Psoriasis vor dem Morbus Crohn auf (11, 27).

Abschließend sei noch erwähnt, dass bei Psoriasis-Patienten gehäuft psychische Krankheiten auftreten, vor allem Depressionen, Phobien, Angststörungen und Suchterkrankungen (25).

## **2.5 Pathogenese**

Die Pathogenese der Psoriasis ist ein komplexer Entzündungsprozess, welcher durch Hyperkeratose, Parakeratose (schlecht differenzierte Keratinozyten) und eine kutane Entzündungsreaktion charakterisiert ist. Dabei komme es zur vermehrten Anhäufung von Keratinozyten, Mastzellen, Monozyten, Makrophagen, Langerhans-Zellen, Endothelzellen, T-Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten. Insbesondere T-Lymphozyten haben eine Schlüsselfunktion in der Pathogenese der Psoriasis (14).

Durch mehrere Glykoproteinliganden, dem Chemokinrezeptor 10 (CCR10) und dem *Cutaneous lymphocyte-associated antigen* (CLA-Antigen) kommt es zur Anhäufung von CD4+ T-Lymphozyten in der Dermis und CD8+ T-Lymphozyten in der Epidermis von psoriatischen Läsionen, dabei ist vor allem die Subpopulation Th17, welche von IL23 geregelt wird, von großer Wichtigkeit. Th17 produziert die Botenstoffe IL-17, IL22, INF- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , welche gemeinsam mit anderen Mediatoren die epidermale Hyperplasie, Akanthosis und Hyperparakeratosis in psoriatischen Läsionen verursachen (12, 14, 16).

Ebenso wird der Zellzyklus der Keratinozyten durch die T-Zell vermittelte Entzündungsreaktion beeinträchtigt. Keratinozyten in psoriatischen Läsionen durchlaufen ca. 8-mal schneller (36 Stunden) ihren Zellzyklus als normale Keratinozyten (311 Stunden). Dies führt zu einer erhöhten Zahl an minderproliferierten Zellen (Parakeratosis), welche für die gesteigerte Schuppenbildung verantwortlich sind. Psoriatische Keratinozyten weisen ebenfalls vermehrt HLA-Klasse-II-Moleküle auf, welche wiederum die Antigenpräsentation und die T-Zell-Aktivierung unterstützen (14, 15).

Zytokine fördern ferner die Migration von neutrophilen Granulozyten in die Epidermis (Munrosche Mikroabszesse). In Folge dieses Entzündungsprozesses kommt es zu einer Endothelzellproliferation in der Dermis, was zu einer ausgeprägten (Neo-)Angiogenese führt, die wiederum von der Überexpression des TNF $\alpha$  angeregt wird. Des Weiteren exprimieren die Endothelzellen die Adhäsionsmoleküle *endothelial-leukocyte adhesion molecule-1* (ELAM-1) und *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), welche die extravasale Immigration von Leukozyten unterstützen (14).

## **2.6 Klassifikation**

Die Psoriasis kann in drei Haupttypen eingeteilt werden: Psoriasis vulgaris sowie psoriatische Erythrodermie und Psoriasis pustulosa. Im ICD-Code wird die Psoriasis in folgende zehn Untergruppen unterteilt (14).

### **L40-L45 Papulosquamöse Hautkrankheiten**

#### **L40.-Psoriasis**

L40.0 Psoriasis vulgaris

Inkl: Psoriasis nummularis

L40.1 Generalisierte Psoriasis pustulosa

Inkl: Impetigo herpetiformis

Psoriasis pustulosa, Typ Zumbusch

L40.2 Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]

L40.3 Psoriasis pustulosa palmoplantaris

L40.4 Psoriasis guttata

L40.5 Psoriasis-Arthropathie (M07.0-M07.3\*, M09.0-\*)

L40.8 Sonstige Psoriasis

Inkl.: Psoriasis inversa

L40.9 Psoriasis, nicht näher bezeichnet

(28)

## 2.7 Klinik

Die Krankheit ist nicht selten durch einen Juckreiz charakterisiert, der sich oft besonders stark auf der Kopfhaut und in der anogenitalen Region bemerkbar macht. Bei den pustulösen Formen der Psoriasis leiden Patienten am Anfang manchmal an einem Brennen der Haut, welches im Lauf der Krankheit in Juckreiz übergeht (15). In bis zu 30 % der Fälle tritt bei Patienten auch eine psoriatische Arthropathie auf. Diese tritt meist asymmetrisch auf und die betroffenen Gelenke sind sehr schmerzhaft (14, 29).

Von allen Psoriasis-Formen ist die **Psoriasis vulgaris** die häufigste, klinisch anzutreffende Form. Dieser Typ von Psoriasis verläuft meist chronisch und schubweise d. h. es kommt immer wieder zu stärkeren und schwächeren Krankheitsphasen. Die Primäreffloreszenz ist eine erythematöse, scharfbegrenzte Papel, die sich im Verlauf der Krankheit zu einer Plaque mit silbriger Schuppung umwandeln kann. Meist treten die Plaques vereinzelt an den Streckenseiten der Extremitäten auf und konfluieren mit der Zeit zu annulären oder landkartenartigen Effloreszenzmustern (siehe Abb. 1 +2) (11, 14, 15).



*Abbildung 1: Plaque Psoriasis mit beidseitigem Befall der Handflächen  
[Aus dem Archiv der UDV Graz]*



*Abbildung 2: Plaque Psoriasis auf untere Extremitäten  
[Aus dem Archiv der UDV Graz]*

Die **Psoriasis guttata** (siehe Abb. 3.) tritt vornehmlich im Kinder- und Jugendalter auf und zeigt sich häufig nach Infekten mit Streptokokken (beispielweise Angina tonsillaris). Meist geht diese Form der Erkrankung mit akuten, kurzen Krankheitsschüben einher, die damit verbundenen Hautveränderungen heilen manchmal spontan ab, jedoch sind oft von Rezidivschüben gefolgt. Die Hauteffloreszenzen der Psoriasis guttata sind kleine, lachsrosa Papeln mit oder ohne Schuppen, welche vor allem auf dem Körperstamm auftreten. Gesicht und Kopfhaut sind weniger von dieser Art der Psoriasis betroffen und Handflächen und Fußsohlen weisen meistens keine Hautläsionen auf (5, 15, 15, 20).



*Abbildung 3:Psoriasis guttata [Aus dem Archiv der UDV Graz]*

Die **pustulöse Psoriasis** (siehe Abb. 4) ist eine seltene Form der Psoriasis, welche insbesondere bei Erwachsenen und nur selten bei Kindern ausbricht. Der Krankheitsverlauf ist rasant und binnen eines einzigen Tages kann ein generalisiertes Erythem mit Pusteln am ganzen Körper auftreten. Die oberflächlichen, gelben Pusteln sind am Anfang vorwiegend vereinzelt vorhanden und konfluieren mit der Zeit zu runden Läsionen (Pustelseen). Zudem kann es zu einer Verdickung der Nägel und Haarausfall kommen. Auch können bei dieser Form der Erkrankung die Schleimhäute betroffen sein. Sie kann überdies mit systemischen Krankheitssymptomen wie Fieber und Lymphadenopathie einhergehen und in einzelnen Fällen lebensbedrohlich sein. Eine besondere Form der pustulösen Psoriasis ist Impetigo herpetiformis. Diese Form betrifft schwangere Frauen, ist verbunden mit Hypokalzämie und kann zu tetanischen Krämpfen führen (5, 15).



*Abbildung 4: Psoriasis pustulosa [Aus dem Archiv der UDV Graz]*

Eine sehr seltene Form der Psoriasis ist die **Acrodermatitis continua suppurativa - Hallaupeau** (siehe Abb. 5). Sie hat einen chronisch rezidivierenden Verlauf und betrifft nur die Finger- und Zehennägel. Auf den Nagelbetten und Nagelfalzen treten Pusteln auf, welche sich zu Pustelseen vereinigen und zu Nagelverlust oder sogar zur Zerstörung der Endphalangen führen können(5, 15).



*Abbildung 5: Acrodermatitis continua suppurativa –Hallaudeau  
[Aus dem Archiv der UDV Graz]*

Die **Psoriasis pustulosis palmoplantar** ist eine chronische, rezidivierende Krankheit, von der viermal häufiger Frauen als Männern betroffen sind. Die Krankheit ist charakterisiert durch erythematöse Plaques mit weiß-gelblichen Pusteln und dyshidrotischen Bläschen, die palmar und plantar auftreten (15, 30).

Weitere Formen der Psoriasis sind die **Psoriasis intertriginosa** und die **Psoriasis inversa**, wobei die letztgenannte Form ca. 5 % aller Psoriasisfälle ausmacht und vorwiegend die Beugeflächen befällt. Schuppen sind bei dieser Form der Psoriasis meistens nicht vorhanden, da solche durch den Feuchtigkeitszustand der Beugen sich kaum ausbilden (11).

Die **psoriatische Erythrodermie** (siehe Abb. 6) kann sowohl bei der Psoriasis vulgaris als auch bei der Psoriasis pustulosa auftreten. Bei gesicherter Diagnose sollten insbesondere begleitende, mögliche Komplikationen wie Eiweißverlust, Temperaturregulationsstörungen und Elektrolytstörungen kontrolliert werden (11).



*Abbildung 6: Psoriatische Erythrodermie [Aus dem Archiv der UDV Graz]*

Bei den Patienten der vorliegenden Analyse handelt es sich ausschließlich um Patienten mit prädominanter chronischer-stationärer Plaque-Psoriasis, der Form der Erkrankung, für die die Therapie mit Etanercept zugelassen ist, sofern ein gewisser Krankheitsschweregrad erreicht wird und andere Bedingungen gegeben sind.

## **2.8 Diagnose**

Die Diagnose basiert auf der typischen Morphologie der Erkrankung. Dabei haben sich besonders drei Untersuchungen bewährt um die Diagnose der Psoriasis zu sichern:

- **Kerzenphänomen:** Durch Kratzen mit einem Holzspatel am Psoriasis-Plaue fallen die locker haftenden, silbrig-weißen Schuppen ab, welche an das Geschabbel einer Wachskerze erinnern (31).

- Phänomen des letzten Häutchen: Beim Weiterkratzen lässt sich zuletzt ein lamellenartiges dünnes Häutchen entfernen (31).
- Auspitzphänomen/ Phänomen des blutigen Taus (=Phänomen der punktförmigen Blutungen): Nach Entfernung des Hornmaterials und des letzten Häutchens treten punktartige Blutungen auf (31).

Nur in Einzelfällen muss zur Sicherung der Diagnose eine Biopsie entnommen werden. Andere Hauterkrankungen mit ähnlicher Morphologie wie z. B. nummuläres Ekzem, Tinea corporis, seborrhoische Dermatitis, sekundäre Syphilis und Pityriasis rosea sollten stets ausgeschlossen werden(11, 15).

### **3 Therapie**

Die optimale Therapiewahl erfolgte individuell und sollte folgende Faktoren beachten: Dauer der Krankheit, Schweregrad, Lokalisation der Krankheit, Alter, Geschlecht und Compliance. Die Wahl einer topischen oder systemischen Therapie hängt vom Schweregrad der Krankheit ab, der klinisch durch PASI und Body-Surface-Area (BSA) bestimmt wird. Die Leitlinien der deutschen Dermatologischen Gesellschaft(DDG) empfehlen bis zu einem PASI von 10 und einem BSA  $\leq 10$  % eine topische Therapie wie z.B. Dithranol, Kortikoide, Laser, Teer und Vitamin D3 anzuwenden. Dagegen sollten Patienten mit einem PASI  $>10$  und einem BSA  $> 10$  % mit einer systemischen Therapie behandelt werden wie z.B. Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, PUVA, Retinoide und Biologika(5). In der vorliegenden Analyse wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept, einem Fusionsprotein und einem der ersten verfügbaren Biologikas, bei Patienten unter Alltagsbehandlungen untersucht.

#### **3.1 Biologika**

Biologicals, Biologics (deutsch: Biologika) oder auch Biologic response modifiers genannt, sind eine Gruppe von Medikamenten, welche durch gentechnische Verfahren hergestellt werden. Dabei werden Gene von Menschen, Tieren oder Pflanzen gewonnen und in vitro in Zelllinien eingeschleust, um biologisch wirksame Faktoren zu produzieren. Für die Medikamentengruppe Biologika werden ausschließlich die gewonnenen Produkte verwendet. Dabei unterscheidet man drei Hauptgruppen: Monoklonale Antikörper, Zytokine und Fusionsproteine (14, 32).

##### **3.1.1 Etanercept**

Der Wirkstoff Etanercept (Enbrel®) besitzt seit 2004 in Europa die Zulassung für die Behandlung der Psoriasis vulgaris. Im Jahre 2008 wurde es für die Psoriasis vulgaris bei Kindern zugelassen und war somit das erste Biologikum, dass für die Behandlung der kindlichen Psoriasis ab einem Alter von acht Jahren genehmigt wurde (5, 33).

Die Indikation für Etanercept besteht für Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ leiden und in Fällen bei denen andere systemische Therapien nicht ausreichend wirksam waren (34).

Etanercept ist sowohl als Injektionslösung wie auch als Fertigen oder als Trockensubstanz in einer Durchstechflasche erhältlich (5).

### 3.1.1.1 *Aufbau und Wirkmechanismus*

Etanercept gehört zu der Gruppe der rekombinanten Fusionsproteine, besteht aus 934 Aminosäuren und fungiert als TNF- $\alpha$ -Antagonist. Das Fusionsprotein Etanercept (siehe Abb. 7) besteht aus einem Dimer, welches sich aus dem extrazellulären Teil des humanen p75-TNF-Rezeptors und dem Fc-Fragment des humanen IgG1 zusammensetzt und besitzt zwei Bindungsstellen für den TNF- $\alpha$ . Seine Affinität für den TNF- $\alpha$  ist um ein 50- bis 1000-Faches höher als die des natürlich vorkommenden TNF- $\alpha$  Rezeptors. Etanercept ist ein löslicher Rezeptor und kann deshalb freie, biologisch aktive TNF- $\alpha$  –Trimere binden, allerdings keine membrangebundenen TNF- $\alpha$ - Trimere blockieren(5, 14, 32, 35).

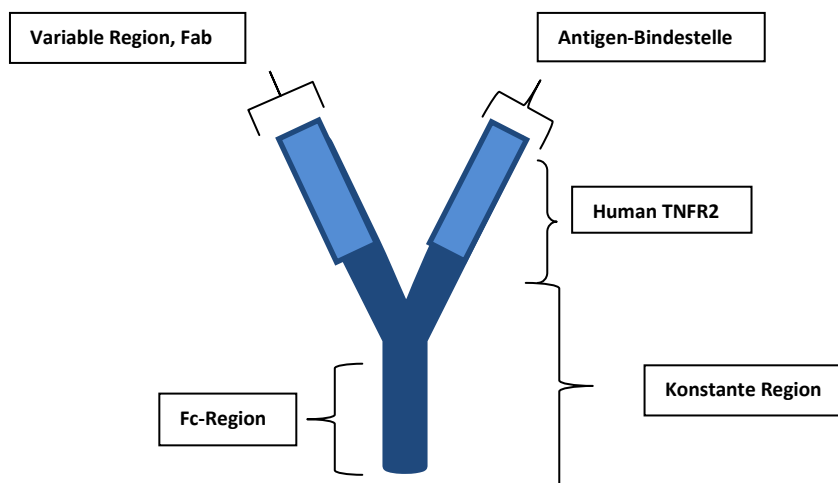


Abbildung 7: Das Fusionsprotein Etanercept [Eigene Darstellung in Anlehnung an (1, 2)]

Etanercept wirkt antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Diese Wirkung erreicht es durch die Bindung an TNF- $\alpha$ . Dadurch kann sich TNF- $\alpha$  nicht an seinen membranständigen Rezeptor binden und folglich werden die proinflammatorischen Effekte

von TNF- $\alpha$  wie z. B. Produktion von Zytokinen und Chemokinen gehemmt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Etanercept beträgt 76 %. Bezüglich der Halbwertszeit von Etanercept variieren die Angaben in den verschiedenen Literaturen zwischen 70 und 150 Stunden (5, 32, 35).

### **3.1.1.2 Kombinationstherapien (mit Etanercept)**

Als Kombinationsmedikationen eignen sich topische Kortikosteroide, Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate, Dithranol, UVB311 nm und Methotrexat. Zu der Kombination von Etanercept mit Fumaratsäureester oder Ciclosporin liegen (noch) keine ausreichenden Daten vor (5, 14, 35).

Eine effiziente Kombinationsmöglichkeit stellt die Kombination von Etanercept mit UVB311 nm dar. In einer deutschen Studie, welche die Kombinationstherapie Etanercept mit UVB 311 nm der Monotherapie Etanercept gegenüberstellte, zeigte sich, dass die Patienten nach sechs Wochen Behandlung mit der Kombinationstherapie in der Epidermis weniger CD4- und CD8-Expressionen aufwiesen als Patienten mit der Monotherapie. Ableitend erreichten die Patienten mit der Kombinationstherapie auch eine PASI-Reduktion von 64,7 % vs. 53,7 % in der Gruppe der Monotherapie (36).

Eine andere vielversprechende Kombinationsmöglichkeit ist Etanercept mit Methotrexat. In einer Studie von Gottlieb 2012 mit 478 Patienten, wurden 211 Patienten mit Etanercept und Methotrexat behandelt und 206 Patienten nur mit Etanercept. Dabei zeigte sich sowohl nach 12 wie auch 24 Wochen, dass die Patienten mit der Kombinationstherapie eine stärkere PASI-Reduktion aufwiesen, als die Patienten mit der Monotherapie. Jedoch traten in der Gruppe der Patienten mit der Kombinationstherapie auch öfters unerwünschte Ereignisse auf. Besonders häufig waren Nasopharyngitiden und Kopfschmerzen (37).

Die Patienten der vorliegenden Analyse erhielten ausschließlich eine systemische Monotherapie mit Etanercept; lediglich begleitend erhielten manche Patienten topische Therapieformen.

### **3.1.1.3 Nebenwirkungen**

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Therapie mit Etanercept ist die lokale Reaktion an der Einstichstelle. Daten aus Studien belegen jedoch, dass Etanercept

auch zur Manifestation schwerer Infektionen (Tuberkulose) mit Sepsis und wenn auch nur in sehr seltenen Fällen durch die vorstehend genannten Komplikationen, sogar zum Tode führen kann. Kontraindikationen für Etanercept sind Schwangerschaft-und Stillzeit, vorbestehende schwere Infektion wie z. B. Tuberkulose und schwere Herzinsuffizienz. Vor Beginn einer Etanercept-Therapie ist daher jedenfalls auszuschließen, dass ein Patient an Tuberkulose oder an einer schweren Herzinsuffizienz (New York Heart Association-Stadium III-IV) leidet. Des Weiteren ist die Indikation zur Therapie mit Etanercept bei schweren Lebererkrankungen, Malignomen und demyelinisierenden Erkrankungen zurückhaltend und nur nach sorgfältigem Abwägen des Nutzen-Risikoprofils zu stellen (5, 14, 32, 35).

## **4 Material und Methoden**

Zur Gewinnung von Informationen über die Krankheit Psoriasis und das Medikament Etanercept wurde eine ausgedehnte Literaturrecherche erarbeitet. Speziell ausgewählte Kapitel von Lehrbüchern sowie in der Datenbank PubMed erfasste Veröffentlichungen wurden analysiert.

### **4.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohorten-Studie, deren Patientendaten aus dem „Psoriasis Registry Austria (PsoRA) ([www.psoriasisregistry.at](http://www.psoriasisregistry.at))“ (ursprünglich als Psoriasistherapie-Register Graz geführt) stammen. Die Führung dieses Registers wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz (21-094 ex 09710) genehmigt und wird in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki geführt.

### **4.2 Studienaufbau**

Alle für die vorliegende Studie gesammelten Daten stammen von Patienten, welche an der medizinischen Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie (UDV) Graz zwischen den Jahren 2003 und 2012 behandelt wurden. Folgende Daten wurden für diese Studie erhoben bzw. verwendet: Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, Familienanamnese, Krankheitsdauer, Begleiterkrankungen, Medikamentenanamnese, Vortherapien, aktuelle Therapien, Therapieansprechen, Therapie-Nebenwirkungen (Sicherheit) und Begleittherapien. Das Therapieansprechen wurde im „Psoriasis Registry Austria“ anhand des Psoriasis area severity index (PASI) bzw. der jeweiligen PASI-Reduktionskategorie (komplette Remission (CR), Reduktion des PASI um mindestens 90 % (PASI 90), 75 % (PASI 75), 50 % (PASI 50) und <50 % (PASI <50)) dokumentiert.

### **4.3 Studienpopulation**

#### **4.3.1 Einschlusskriterien**

Für diese retrospektive Studie wurden Patienten unabhängig von Alter und Geschlecht aus dem „Psoriasis Registry Austria“ ausgewählt, die an mittelschwerer bis schwerer Psoriasis

vulgaris leiden bzw. litten und mit dem Fusionsprotein Etanercept an der UDV Graz im Zeitraum von 2003 bis 2012 therapiert worden waren.

#### 4.4 Wirksamkeitsuntersuchung und Datenanalyse

Die Endpunkte der Wirksamkeit waren CR, PASI90, PASI75, PASI50 und PASI<50. Im „Psoriasis Registry Graz“ wurden diese Endpunkte zu Beginn der Therapie, nach drei, sechs, zwölf Monaten und am Therapieende dokumentiert. Der PASI errechnet sich folgendermaßen:

$$\frac{\text{Schweregrad der Symptome für eine Körperregion} \times \text{prozentueller Befall dieser Körperregion}}{\text{X mit dem Gewichtungsfaktor für die jeweilige Körperregion}}$$

Die Berechnung wird dabei vorerst getrennt für die vier Körperregionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine durchgeführt und dann summiert. Der Schweregrad der Symptome wird durch die drei Komponenten Erythem, Schuppung und Induration charakterisiert, wofür bei jeder dieser Komponenten der Schweregrad auf einer Skala von Null (gleichgestellt mit beschwerdefrei) bis zur schwersten Form Stufe 4 bestimmt wird.

Der prozentuelle Befall der einzelnen Körperregionen wird dabei von einem Arzt mit Hilfe einer Stufen-Skala abgeschätzt, wobei die Stufe 0 absolute Erscheinungsfreiheit bedeutet und die Stufe 6 mit 90-100 % den höchstmöglichen Befall definiert. Die erlangten Werte werden anschließend mit dem standardisierten Gewichtungsfaktor der jeweiligen Körperregionen (Kopf = 0.1, Arme = 0.2, Rumpf = 0.3, Beine = 0.4) multipliziert (38, 39).

#### 4.5 Statistische Analyse

Das Ansprechen auf die Therapie wurde anhand der PASI-Reduktion der behandelten Patienten gemessen. Die statistische Auswertung der PASI-Reduktion wurde zu den folgenden Zeitpunkten:

- bei Therapiebeginn,
- nach drei Monaten,
- nach sechs Monaten,
- nach zwölf Monaten,

- bei Therapieende

durchgeführt, wobei der paired Wilcoxon-Tests zur Anwendung kam.

Für die graphische Darstellung der Drug-Survival-Rate bezogen auf Patientenalter, Geschlecht, Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer wurde eine COX- Regression und eine Kaplan-Meier-Analyse verwendet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientencharakteristik

#### 5.1.1 Demografische Daten

Von den 1.192 im „Psoriasis Registry Austria“ mit Jahresende 2012 dokumentierten Patienten erfüllten insgesamt 77 Patienten die Einschlusskriterien für diese retrospektive Datenanalyse.

Aus den demografischen Daten kann abgelesen werden, dass die Mehrheit der Studienteilnehmer Männer waren. Von den 77, an dieser Studie teilnehmenden Patienten waren 48 Männer und 29 (siehe Tab. 1).

| Geschlecht |                     |
|------------|---------------------|
| Männer     | 48 Patienten (62 %) |
| Frauen     | 29 Patienten (38 %) |

*Tabelle 1: Geschlechterdarstellung [Eigene Darstellung]*

Patienten waren in fast allen Altersklassen vertreten – mit einem mittleren Patientenalter von 49 Jahren, einem Minimum von 15 Jahren und einem Maximum von 79 Jahren (siehe Tab. 2).

| Alter      |          |
|------------|----------|
| Mittelwert | 49 Jahre |
| Minimum    | 15 Jahre |
| Maximum    | 79 Jahre |

*Tabelle 2: Patientenalter [Eigene Darstellung]*

Von den 77 Patienten wiesen 22 Patienten (29 %) eine positive Familienanamnese auf. Bei 17 Patienten (22 %) war die Familienanamnese negativ und bei 38 Patienten (49 %) standen aufgrund der retrospektiven Analyse keine Daten zur Verfügung (siehe Abb. 8).

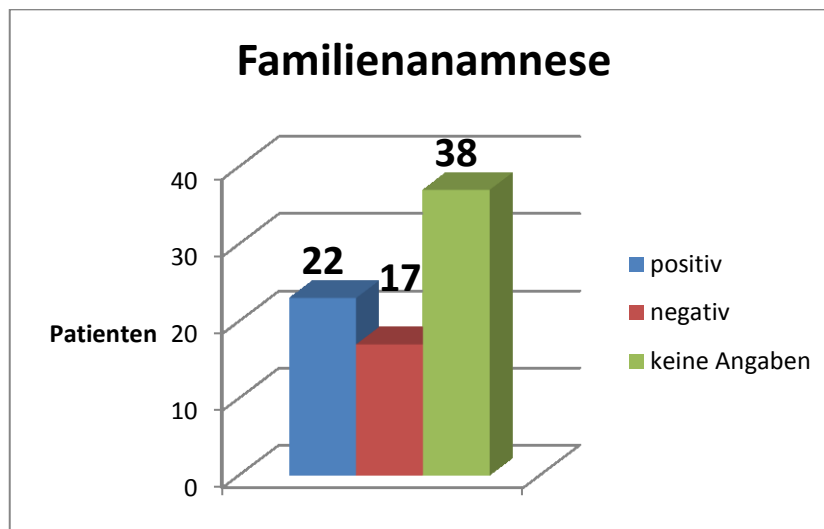


Abbildung 8: Familienanamnese [Eigene Darstellung]

### 5.1.2 Krankheitsdauer

Die mittlere Krankheitsdauer zu Beginn der Therapie betrug 19 Jahre mit einem Minimum von einem Jahr und einem Maximum von 49 Jahren (siehe Tab.3).

| Krankheitsdauer |          |
|-----------------|----------|
| Mittelwert      | 19 Jahre |
| Minimum         | 1 Jahr   |
| Maximum         | 49 Jahre |

Tabelle 3: Krankheitsdauer [Eigene Darstellung]

### 5.1.3 Komorbiditäten

Bei 45 Patienten konnte mindestens eine Begleiterkrankung dokumentiert werden. Zu den häufigsten Begleiterkrankungen zählten: arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 2, Hyperlipidämie, Adipositas und Lebererkrankungen (siehe Abb. 9).

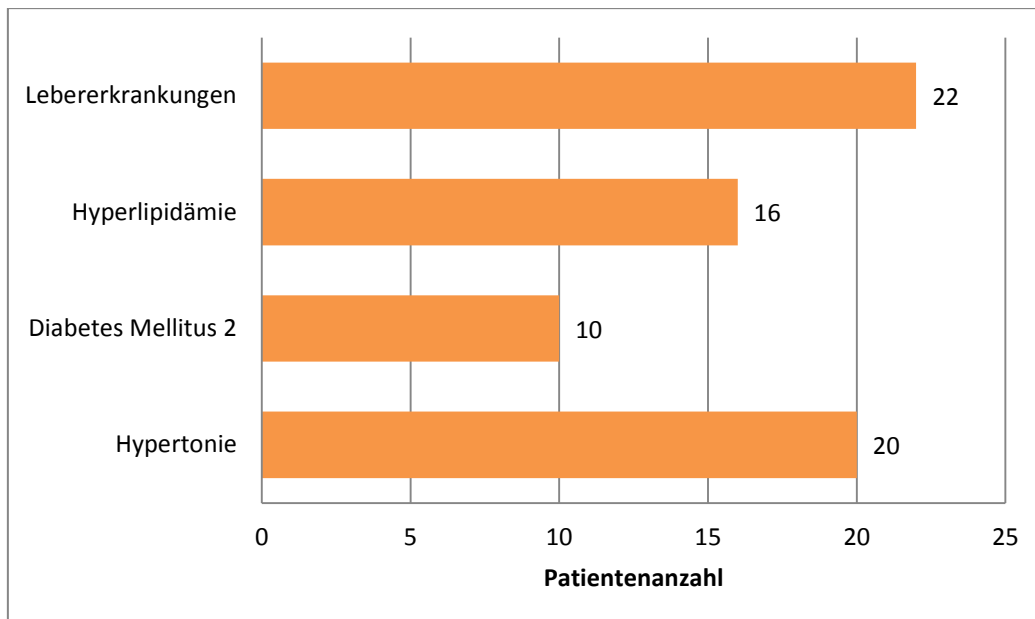


Abbildung 9: Begleiterkrankungen [Eigene Darstellung]

#### 5.1.4 Vortherapien

Bei 73 Patienten wurde mindestens eine systemische Vortherapie dokumentiert. Davon hatten 24 Patienten (31 %) eine Vortherapie mit einem Biologikum (siehe Abb. 10):

- 13 Patienten (17 %) hatten eine Vortherapie mit Efalizumab (davon 11 Patienten als Monotherapie),
- 11 Patienten (14 %) mit Alefacept (davon 9 Patienten als Monotherapie),
- 1 Patient (1 %) mit Infliximab und
- 1 Patient (1 %) mit Ustekinumab.

Drei Patienten (4 %) wurden vor der Therapie mit Etanercept mit mehr als einem Biologikum therapiert:

- 1 Patient wurde mit Efalizumab und Alefacept behandelt,
- 1 Patient mit Efalizumab, Alefacept und Adalimumab und
- 1 Patient mit Efalizumab und Adalimumab.

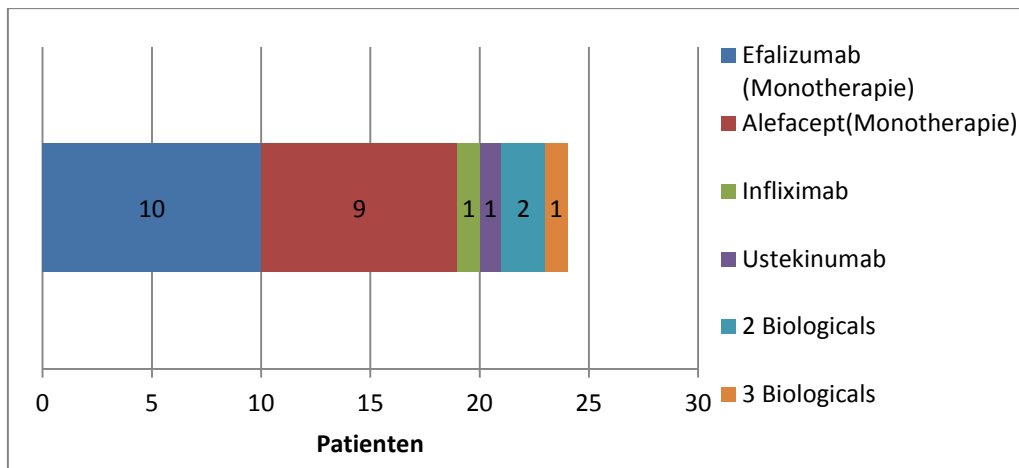


Abbildung 10: Vortherapien mit anderen Biologika [Eigene Darstellung]

## 5.2 Drug-Survival-Rate

Insgesamt 72 Patienten erhielten eine Therapie von zumindest 3 Monaten. Siebzig Patienten erhielten Etanercept für 4 bis 6 Monate, 60 Patienten für 7 bis 12 Monate, 44 Patienten für 13 bis 24 Monate, 33 Patienten für 25 bis 36 Monate, 20 Patienten für 37 bis 48 Monate, 7 Patienten für 49 bis 60 Monate und 2 Patienten für 61 bis 72 Monate.

In Abb. 11 wird anhand einer Kaplan-Meier Analyse, die in dieser Studie erreichte Drug-Survival-Rate für Etanercept dargestellt. Die Drug-Survival-Rate für Etanercept war nach 12 Monaten 69 %, nach 24 Monaten 57 %, nach 36 Monaten 53 % und nach 48 bis 72 Monaten 39 %. Die mittlere- Etanercept-Drug-Survival-Rate betrug 48 Monate (95%CI, 24.3 Monate bis zum Therapieende). Eine Cox-Analyse ergab, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter ( $p=0.99$ ; Logrank-Test), Geschlecht ( $p=0.76$ ), Krankheitsausbruch ( $p=0.52$ ) und Krankheitsdauer ( $p=0.36$ ) bezogen auf die Drug-Survival-Rate in unserer Studie vorlag.

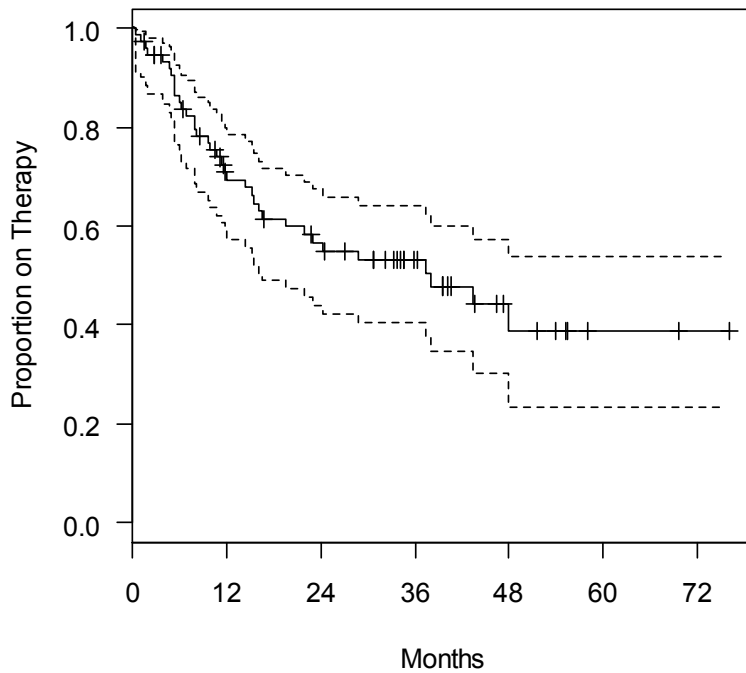


Abbildung 11: Drug-Survival-Rate (Im Rahmen eines Posters und eines Vortrags beim Pfizer European Dermatology Forum in Amsterdam am 18. Oktober 2012 vorgestellt)

### 5.3 Response Rate

In Abb. 12 stellt eine Per-Protokoll-Analyse graphisch die Response-Rate dar, die die 77 Patienten dieser Analyse zu den Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate und am Ende der Beobachtungen erreichten.

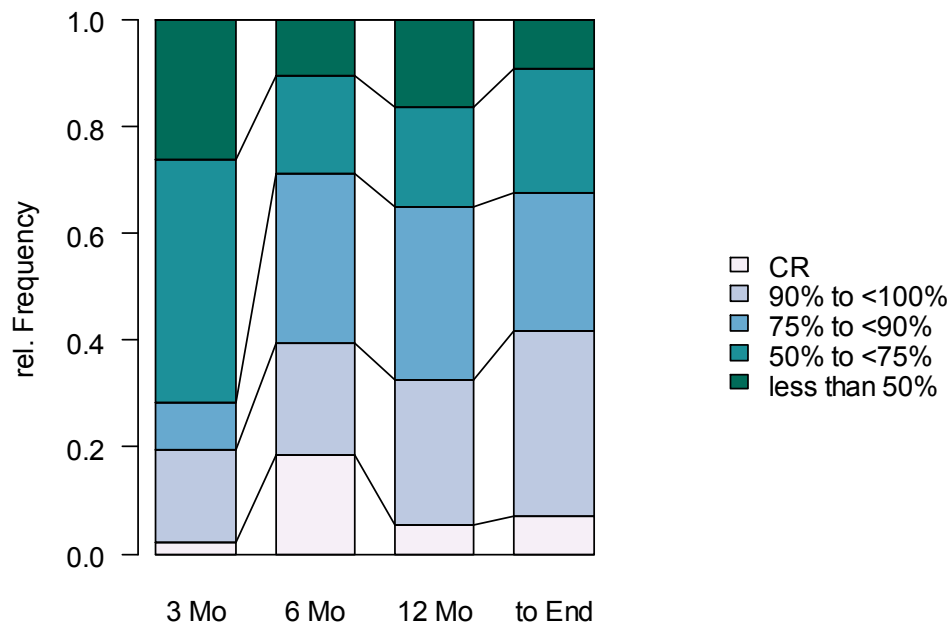


Abbildung 12: Response-Rate (Im Rahmen eines Posters und eines Vortrags beim Pfizer European Dermatology Forum in Amsterdam am 18. Oktober 2012 vorgestellt)

Zum Zeitpunkt 3 Monate wurde CR, PASI90, PASI75 und PASI50 von 2 %, 20 %, 28 % und 74 % der Patienten (n=46); zum Zeitpunkt 6 Monate (n=38) von 18 %, 39 %, 71 % und 89 % der Patienten; zum Zeitpunkt 12 Monate (n=37) von 5 %, 32 %, 65 % und 84 % der Patienten; und am Ende der Beobachtungen von 7 %, 42 %, 67 % und 91 % (n=43) der Patienten erzielt. Eine statistisch signifikante PASI-Reduktion wurde zwischen dem 3. und 6. Monat ( $p=0.0034$ ; Paired Wilcoxon test) beobachtet.

## **5.4 Therapieende und Sicherheit**

Insgesamt beendeten 36 Patienten (47 %) die Therapie mit Etanercept frühzeitig.

Die Gründe für den Therapieabbruch waren folgende:

- 9 Patienten (12%) aufgrund des fehlenden Therapieerfolges,
- 8 Patienten (10%) aufgrund von Nebenwirkungen (2 lokale Reaktionen an der Einstichstelle, 2 Weichteilentzündungen und 4 andere Nebenwirkungen),
- 7 Patienten (9%) wechselten zu einer anderen Therapie,
- 6 Patienten (8%) auf eigenen Wunsch und
- 1 Patient (1%) musste die Therapie aufgrund eines Tumors (Blasenkarzinom) beenden.
- 5 Patienten (6%) beendeten die Therapie, da sie einen zufriedenstellenden Therapieerfolg erzielten, d.h. zumindest eine PASI-Reduktion von 75%.

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, während der Therapie zählten Erkältungen (n=13), lokale Reaktionen an der Einstichstelle (n=7) und Infektionen (n=9).

## 6 Diskussion

In dieser Diplomarbeit wird die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Etanercept im Langzeitverlauf bei nicht-vorselektionierten Patienten des „Psoriasis Registry Austria“ dargestellt. Die Datenbank „Psoriasis Registry Austria“ wurde demgemäß auf Patienten abgefragt, welche wegen ihrer Psoriasis vulgaris an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz mit dem Medikament Etanercept therapiert wurden. Die Daten von 77 herausgefilterten Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden analysiert. Die Analyse ergab, dass die signifikanteste PASI-Reduktion im Laufe der Behandlung zwischen dem 3. und 6. Monat zu beobachten war. Zum Zeitpunkt 6 Monate erreichten 18% der Patienten CR, 39 % PASI90, 71 % PASI75 und 89 % PASI50. Während nach zwölfmonatiger Therapie mit Etanercept 5 % der Patienten CR, 32 % PASI90, 65 % PASI75 und 84 % PASI50 erreichten.

Die Analyse der Langzeittherapie von Etanercept anhand von Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil bei Psoriasis vulgaris war in den letzten Jahren das Ziel mehrerer Studien (Leonardi 2003, Elewski 2004 und Gottlieb 2003). Jene zeigten anhand der Wirksamkeits-Endpunkte CR, PASI90, PASI75, PASI50, analog zur vorliegenden Studie, dass Etanercept eine effiziente Therapiewahl bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris darstellt (40). Die folgende Tabelle stellt die wichtigsten Eckdaten dar (siehe Tab. 4).

| <b><u>12 Wochen</u></b>      | <b>PASI50</b> | <b>PASI75</b> | <b>PASI90</b> | <b>CR</b> |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------|
| Leonardi 2003; 25 mg 1xWoche | 40,6 %        | 14,4 %        | 3,1 %         | 23,1%     |
| Leonardi 2003; 25 mg 2xWoche | 58,0 %        | 34,0 %        | 11,7 %        | 34,0 %    |
| Leonardi 2003; 50 mg 1xWoche | 73,8 %        | 49,4 %        | 22,0 %        | 49,4 %    |
| Elewski 2004; 25 mg 2xWoche  | k.A.          | 34,2 %        | k.A.          | k.A.      |
| Elewski 2004; 50 mg 2xWoche  | k.A.          | 49,5 %        | k.A.          | k.A.      |
| Gottlieb 2003; 25 mg 2xWoche | 70,2 %        | 29,8 %        | 10,5 %        | k.A.      |

**Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte von Etanercept von mehreren Studien nach 12 Wochen . [Eigene Darstellung in Anlehnung an (3)].**

Die abweichenden Ergebnisse bei der Gegenüberstellung der einzelnen Studien untereinander und mit der vorliegenden Studie könnten auf unterschiedliche Dosierungen von Etanercept, die Definition der Variable CR (complete remission) und/oder

Patientencharakteristik zurückzuführen sein. Die Dosierungsschemata in den zuvor genannten Studien sind sehr unterschiedlich und reichen von 1x pro Woche 25 mg Etanercept bis zu 2x pro Woche 50 mg Etanercept. Der Großteil der Patienten der vorliegenden Analyse erhielt in den ersten zwölf Wochen Etanercept 50 mg 2x pro Woche, anschließend wurde die Therapie auf 50 mg Etanercept 1x pro Woche reduziert.

Ein weiterer Unterschied zwischen den genannten Studien und der Vorliegenden besteht in der Definition der Variablen CR (“Erscheinungsfreiheit“), wie vorstehend erwähnt. Die Studien von Leonardi 2003, Elewski 2004 und Gottlieb 2003 definieren die Variable Erscheinungsfreiheit als „clear or almost clear“, im Gegensatz zu dieser Analyse, in der die Variable Erscheinungsfreiheit tatsächlich als CR definiert wurde (40).

In einer rezenten Studie (van de Kerkhof 2012), die sich mit dem Wirkungsprofil von Etanercept bei der Langzeittherapie auseinandergesetzt hat, waren die Patientencharakteristika (mittleres Alter, mittlere Krankheitsdauer) sowie der prozentuale Anteil der Patienten, die schon zuvor mit einem Biologikum behandelt worden waren, ähnlich denen der vorliegenden Studienpopulation (41). Folgende Ergebnisse wurden berichtet (siehe Tab. 5):

| <b><u>24 Wochen</u></b> | <b>PASI50</b> | <b>PASI75</b> | <b>PASI90</b> | <b>CR</b> |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------|
| Diese Studie            | 89 %          | 71 %          | 39 %          | 7 %       |
| Van de Kerkhof 2012     | 67,9 %        | 31,1 %        | 14,9 %        | k.A.      |

**Tabelle 5: Wirksamkeitsendpunkte von Etanercept bei van de Kerkhof und unserer Studie nach 24 Wochen. [Eigene Darstellung in Anlehnung an (4)].**

Eine Studie des klinisch pharmakologischen Institutes der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, der Technischen Universität Dresden aus dem Jahre 2009 verglich die Wirksamkeit mehrerer Biologika nach zehn- bis sechzehnwöchiger Therapie. Dazu wurden 25 Publikationen ausgewertet, welche gemeinsam ein Patientenkollektiv von 8057 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris bildeten. Als Wirksamkeitsendpunkt wurde PASI75 festgelegt, welcher zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen wurde. Sechsuundsiebzig bis 88 % der Patienten, welche mit Infliximab behandelt worden waren, erreichten nach der zehnten Behandlungswoche

PASI75. Bei Patienten mit Adalimumab wurde der PASI75 nach zwölf bzw. sechzehn Wochen bestimmt, Zeitpunkten, bei denen 53 % bzw. 71 % der Patienten diesen Endpunkt erreicht hatten. In der Etanercept-Gruppe wurde PASI75 nach der zwölften Behandlungswoche bestimmt. Siebenundvierzig bis 54 % der Patienten, die mit einer Dosis von 50 mg Etanercept zweimal wöchentlich behandelt wurden, erreichten PASI75. Von den Patienten der vorliegenden Analyse erreichten nach 12 Wochen Therapie 28 % PASI75, während nach 24 Wochen 71 % PASI75 erzielten (42).

In Bezug auf die Drug-Survival-Rate konnte bei den 77 Patienten, die in dieser Analyse Aufnahme fanden, eine mittlere-Etanercept-Drug-Survival-Rate von 48 Monaten (95 % CI, 24.3 Monate bis zum Therapieende) nachgewiesen werden. Statistisch (COX-Modell) konnte im Gegensatz zu anderen Studien wie z.B. der von Gniadecki aus dem Jahre 2004 kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Drug-Survival-Rate und Patientenalter, Geschlecht, Krankheitsbeginn und/oder Krankheitsdauer nachgewiesen werden. Eine Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass die Drug-Survival-Rate für Etanercept in dieser Analyse nach 12, 24, 36 und 48 - 72 Monaten bei 69 %, 57 %, 53 % und 39 % lag. In der dänischen Studie von Gniadecki et al. aus dem Jahre 2010 lag die 4-Jahres-Drug-Survival-Rate für Etanercept bei 40 % und somit in einem ähnlichen Bereich wie in der vorliegenden Studie, bei der die Drug-Survival-Rate nach 48 - 72 Monaten 39 % betrug. Zudem wurde in jener Studie ein statistischer positiver Zusammenhang zwischen Drug-Survival-Rate von TNF- $\alpha$ -Antagonisten und dem männlichen Geschlecht festgestellt (43).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie mit Etanercept traten bei den Patienten der vorliegenden Analyse folgende unerwünschte Ereignisse am häufigste auf:

- Erkältungen (n = 13),
- lokale Reaktionen an der Einstichstelle (n = 7),
- Infektionen (n = 9)

Dass es zu einem gehäuften Auftreten von Infektionen bei Psoriasis-Patienten kommt, wurde u.a. in einer niederländischen Studie an 25.742 Patienten beobachtet. In jener Studie wiesen Psoriasis-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein 2,1 - 2,5-fach erhöhtes

Risiko auf an schweren Infektionen zu erkranken. Ferner wurden in jener Studie 1.447 Patienten zumindest einmal aufgrund einer Infektionskrankheit stationär aufgenommen. Den niederländischen Autoren zu folge lässt sich allerdings das erhöhte Infektionsrisiko nicht auf die Therapie mit Etanercept zurückführen(44).

Andere Studien belegen jedoch, dass das Infektionsrisiko bei Psoriasis-Patienten in Zusammenhang mit der antipsoriatischen Therapie steht. Demzufolge besteht für Patienten, die mit TNF-Antagonisten therapiert werden, ein erhöhtes Risiko an einer schwerwiegenden, opportunistischen Infektion, insbesondere Tuberkulose zu erkranken. In unserer Studie wurden bei 22 Patienten Infektionen einschließlich fieberhaften Erkältungen festgestellt. Von allen TNF- Antagonisten weist jedoch Etanercept mit etwa 14 Fällen pro 100.000 Patientenjahre die niedrigste Inzidenzrate für Tuberkulose auf (14, 45, 46).

Eine Studie aus Harvard konnte zudem einen Zusammenhang zwischen bestimmten Patientencharakteristika und erhöhtem Infektionsrisiko feststellen. So geht ein Patientenalter  $> 65$  Jahre mit einem dreifach erhöhten Infektionsrisiko gegenüber jüngeren Patienten einher. Des Weiteren sind ein BMI  $< 25$  und das weibliche Geschlecht zwei prädisponierende Faktoren für das Infektionsrisiko bei Patienten, die mit Etanercept therapiert werden (46).

Von den Patienten der vorliegenden Analyse litten lediglich vier an Adipositas und es konnte kein aussagekräftiger Zusammenhang zwischen einem erhöhten Infektionsrisiko und Übergewicht festgestellt werden. Doch aufgrund der Zahlen der WHO und dem möglichen Zusammenhang von Adipositas und Psoriasis muss davon ausgegangen werden, dass in Zukunft die Zahl der Patienten, die an Psoriasis erkranken und zudem an Adipositas leiden ebenso wie das möglicherweise assoziierte Infektionsrisiko steigen werden (47, 48).

Betrachtet man die vorliegende Studie bezogen auf die Therapieabbrüche, so beendeten 36 Patienten (47 %) die Therapie mit Etanercept vorzeitig. Davon beendeten 8 Patienten (22 %) aufgrund von Nebenwirkungen und 9 Patienten (25 %) aufgrund fehlender Wirksamkeit. Eine jüngste amerikanische Studie gab als häufigsten Grund für ein Beenden der Therapie von Psoriasis vulgaris mit Etanercept von der Patientenseite her

an: „am Anfang wirkt es gut und dann hört es auf gut zu wirken (worked well at first but stopped working well)“ (49).

Abschließend wird kurz auf das Malignomrisiko bei der Behandlung mit Etanercept eingegangen, da von den Patienten der vorliegenden Analyse ein Patient aufgrund einer neuauftretenden Neoplasie (Blasenkarzinom) die Therapie mit Etanercept frühzeitig beenden musste. Trotz intensiver Recherche konnten keine Studiendaten gefunden werden, die auf einen Zusammenhang im Auftreten eines Blasenkarzinoms und der Verabreichung von Etanercept hinwiesen. Infolgedessen wurde nach wissenschaftlichen Arbeiten gesucht, welche das Risiko von neuauftretenden Malignomen nach oder unter einer Therapie mit Etanercept oder anderen TNF-Antagonisten im Allgemeinen zum Inhalt hatten. Diese Suche ergab, dass Patienten, die mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren therapiert werden oder wurden ein leicht erhöhtes Risiko für maligne hämatologische Erkrankungen aufweisen (50). Dieses erhöhte Risiko wird in der Literatur u.a. durch das Shifting von Th1-Lymphozyten zu Th2-Lymphozyten, die weniger effektiv in der Tumorabwehr sind, begründet. Ferner hemmt Etanercept TNF- $\alpha$  und Lymphotoxin- $\alpha$ , welche beide eine wesentliche Rolle bei der Induktion von Apoptose und somit Tumorzellzerstörung haben (51, 52).

Zusammenfassend betrachtet ergibt die vorliegende Analyse, dass erst nach etwa 3 bis 6 Monaten Therapie das besterreichbare therapeutische Ansprechen auf Etanercept zu erwarten ist und bei einem bestimmten Prozentsatz der Patienten auch nach bzw. unter einer Langzeittherapie mit Etanercept eine PASI-75-Reduktion aufrecht erhalten bleibt. Nebenwirkungen auf Etanercept sind auch im Langzeitverlauf relativ selten.

# Literatur-und Quellenverzeichnis

## Literatur

1. Psoriasis Aktuell :: Informationen für Betroffene und Angehörige [cited 2012 May 24]. Available from: URL:<http://www.psoriasisaktuell.de/>.
2. Bibliographisches Institut GmbH, Mannheim. Duden | Psoriasis | Bedeutung, Rechtschreibung, Grammatik, Herkunft: Dudenverlag [cited 2012 May 24]. Available from: URL:<http://www.duden.de/rechtschreibung/Psoriasis>.
3. A look at psoriasis through the ages - Advance Spring 2011 - National Psoriasis Foundation [cited 2012 May 24]. Available from: URL:<http://www.psoriasis.org/page.aspx?pid=1999>.
4. Gerabek WE, editor. Enzyklopädie Medizingeschichte. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2007.
5. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U, Ockenfels H, Philipp S, Reich K et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2011; 9:S1.
6. Psoriasis diffusa; 2005 [cited 2012 May 24]. Available from: URL:[http://www.hebra.dermis.net/content/e404/e467/index\\_ger.html](http://www.hebra.dermis.net/content/e404/e467/index_ger.html).
7. European Medicines Agency - Find medicine - Enbrel [cited 2012 May 24]. Available from: URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00262/human\\_med\\_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
8. rheuma-online: Rheuma von A-Z: Etanercept [cited 2012 May 24]. Available from: URL:<http://www.rheuma-online.at/rol/a-z/e/etanercept.html>.
9. (Keine Angabe). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [cited 2012 May 24]. Available from: URL:<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>.
10. CHMP. CHMP press release July 2004; 2004 [cited 2012 May 24]. Available from: URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/12/WC500017664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017664.pdf).
11. Braun-Falco O. Dermatologie und Venerologie. 5th ed. Heidelberg: Springer; 2005.
12. Bauer A. Psoriasis: Diagnostisches und therapeutisches Management ; 52 Tabellen. Stuttgart ;, New York, N.Y: Thieme; 2009.
13. Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey - Yang - 2007 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library [cited 2013 Apr 20]. Available from: URL:<http://han.medunigraz.at/han/pubmed/onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2006.02036.x/full>.
14. Boehncke W. Evidenz-basierte Therapie der Psoriasis: Schwerpunkt Biologics. 5th ed. Bremen ;, London, Boston, Mass: UNI-MED-Verl.; 2009.

15. Wolff K, Johnson RA, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
16. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: Pathogenesis, diagnosis, management. 3rd ed. Wien ;, New York: Springer; 2011.
17. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Archives of Dermatology* 2011; 147(4):419–24.
18. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat. Genet.*:1341–8.
19. Gudjonsson J, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir E, Hauksson V, Upmanyu R et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003; 148(2):233–5.
20. Prinz J. Bedeutung von Streptokokken für die Psoriasispathogenese. *Hautarzt* 2009; 60(2):109–15.
21. Alcohol and Skin Disorders: With a Focus on Psoriasis [cited 2012 May 24]. Available from: URL:<http://www.skintherapyletter.com/2011/16.4/2.html>.
22. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance; 2010.
23. Cohen AD, Bonneh DY, Reuveni H, Vardy DA, Naggan L, Halevy S. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies; 2005.
24. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; 49(12):1351–61.
25. Gerdes S, Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice. *Hautarzt* 2012; 63(3):202–13.
26. Park K, Wu J, Koo J. A randomized, 'head-to-head' pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012:no.
27. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a Nationwide Cohort Study of Patients with Celiac Disease. *J Invest Dermatol* 2011; 131(10):2010–6.
28. ICD-10-GM-2012 L40.- Psoriasis ICD10 [cited 2012 May 24]. Available from: URL:<http://www.icd-code.de/suche/icd/code/L40.-.html?sp=Spsoriasis>.
29. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J. Am. Acad. Dermatol.*
30. Enzyklopaedie Dermatologie; 2013 [cited 2013 Apr 15]. Available from: URL:<http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/>.
31. Rassner G. Dermatologie: Lehrbuch und Atlas. 7th ed. München, Jena: Urban und Fischer; 2002.
32. Wozel G. Biologics in der Dermatologie. 2nd ed. Bremen: UNI-MED; 2006.

33. Sticherling M. Kinder und Jugendliche mit Psoriasis. *Hautarzt* 2012; 63(3):192–201.
34. European Medicines Agency - Find medicine - Enbrel [cited 2013 Apr 20]. Available from:  
URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human\\_med\\_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
35. Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; 264 Tabellen. 9th ed. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.; 2008.
36. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara F et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *British Journal of Dermatology* 2011; 164(6):1383–6.
37. Gottlieb A, Langley R, Strober B, Papp K, Klekotka P, Creamer K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2012; 167(3):649–57.
38. Medizinische Universität Graz; 2012 [cited 2012 Oct 10]. Available from:  
URL:<http://www.meduni-graz.at/16798>.
39. Medizinische Universität Graz; 2012 [cited 2012 Oct 10]. Available from:  
URL:<http://www.meduni-graz.at/16798>.
40. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess*:1-233, i-iv.
41. van Lümig PPM, Driessen RJB, Kievit W, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, Jong EMGJ de. Results of three analytical approaches on long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
42. Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, Kirch W. Behandlung der Plaque-Psoriasis mit Biologics. *Med Klin* 2009; 104(2):125–36.
43. Gniadecki R, Kragballe K, Dam T, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2011; 164(5):1091–6.
44. van Marlies Wakkee MPEVPPdHMNMP de. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: A population-based cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 65:1135–44.
45. Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, Raychaudhuri SP, Wehrli LN, Ono Y et al. Biologic Therapies in the Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Evidence-Based Basic Science and Clinical Review and a Practical Guide to Tuberculosis Monitoring. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012.
46. Toh S, Li L, Harrold LR, Bayliss EA, Curtis JR, Liu L et al. Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(5):524–34.
47. Duarte GV, Oliveira MdFSP, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro CMA et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *International Journal of Dermatology* 2012:no.

48. World Health Organization. WHO | Controlling the global obesity epidemic [cited 2012 Oct 28]. Available from: URL:<http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>.
49. Yeung H, Wan J, van Voorhees AS, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE et al. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(1):64–72.
50. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(6):1001–17.
51. Kathleen J Smith HS. Etanercept and squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 49:359.
52. Dospil A, Helferich S, Horn F. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium ; [Klinik, Stoffwechsel, Zellbiologie, Molekularbiologie, Signaltransduktion, Chemie].* 3rd ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2005.

## **Abbildungen**

1. Anti-TNF therapy [cited 2013 Sep 26]. Available from: URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694211000799>.
2. rheuma-online: Was unterscheidet Certolizumab Pegol von anderen TNF-alpha-Blockern? [cited 2013 Sep 26]. Available from: URL:<http://www.rheuma-online.de/medikamente/certolizumab-cimzia/info/was-unterscheidet-certolizumab-pegol-von-anderen-tnf-alpha-blockern.html>.
3. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, Misso K, Light K, Chalmers R, Sculpher M, Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review; 2006.
4. van Lümig PPM, Driessen RJB, Kievit W, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, Jong EMGJ de. Results of three analytical approaches on long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice; 2013.