

# Aktuelle Therapie der Psoriasisarthritis

## Current treatment options for psoriatic arthritis

### Autoren

Michaela Köhm<sup>1,2</sup>, Frank Behrens<sup>1,2</sup>

### Institute

- 1 Rheumatology, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main
- 2 Clinical Research, Fraunhofer IME Translational Medicine & Pharmacology, Frankfurt am Main

### Schlüsselwörter

Psoriasisarthritis, Treat-to-Target, Therapie-Empfehlungen, GRAPPA, EULAR

### Key words

Psoriatic Arthritis, Treat-to-Target, Recommendations, GRAPPA, EULAR

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1004-3274>  
Akt Rheumatol 2019; 44: 339–344  
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0341-051X

### Korrespondenzadresse

Dr. Frank Behrens  
Abteilung Rheumatologie Goethe-Universität  
Frankfurt/Main & Fraunhofer IME Institutsteil TMP  
Theodor-Stern-Kai 7  
60596 Frankfurt  
Tel.: +069-6301-7302, Fax: +069-6301-5331  
Frank.Behrens@kgu.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Psoriasis Arthritis tritt klinisch als heterogene Erkrankung mit phänotypisch sehr variabler Ausprägung auf. Neben der Beteiligung von Haut und Gelenken, manifestiert sich die Erkrankung mit enthesialem, axialem und extra-muskuloskeletalen

Erscheinungsbild. Verschiedene Empfehlungen zur Auswahl und Steuerung der geeigneten Therapie stehen zur Behandlung zur Verfügung. Hierbei finden die Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und die der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) national und international in der Routine Anwendung. Beide Empfehlungen stehen seit 2016 in der aktuellen Version zur Verfügung, beide werden derzeit aktualisiert, um den umfangreichen Entwicklungen in diesem Indikationsfeld Rechnung zu tragen. Spezielle deutsche Therapieempfehlungen fehlen derzeit noch. Neue Therapieoptionen, die gezielt unterschiedliche Targets adressieren, bieten Möglichkeiten einer differenzierten medikamentösen Behandlung zur Verbesserung der Versorgung der PsA-Patienten, v. a. mit Fokus auf personalisierte Strategien zur optimalen Behandlung verschiedener Manifestationsformen und -muster.

### ABSTRACT

Psoriatic arthritis is a heterogeneous immune-mediated disease, which usually involves skin and joints, but can also affect entheses, the spine and extraarticular structures. An effective, patient-oriented therapy must be guided by the diagnosis of dominant manifestations of the disease and should be performed on an individual basis. Different recommendations for the treatment of psoriatic arthritis are available for clinical use. The recommendations from the European League Against Rheumatism (EULAR) and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) are most frequently used and internationally acknowledged. Both recommendations are available as an update from 2016. German treatment recommendations are not available to date. New treatment options targeting different, specific molecules offer possibilities for a differentiated personalised therapy to improve patient care.

## Einleitung

Die Psoriasis Arthritis (PsA) ist eine entzündliche Erkrankung des Bewegungsapparates, die chronisch verläuft und die in der Regel mit dem Vorhandensein einer Psoriasis vulgaris (Pso) der Haut und/oder der Nägel assoziiert ist. Die Inzidenz der PsA wird bei Vorliegen einer Pso mit ca. 30% angegeben, wobei die genaue Prävalenz unklar ist und ein häufigeres Auftreten angenommen wird [1].

Dabei tritt meistens (ca. 80% der Fälle) die Hautmanifestation Jahre vor den muskuloskeletalen entzündlichen Veränderungen auf [2].

Wesentliche klinische Manifestationen der PsA sind neben der peripheren Arthritis, die sowohl als Oligo- als auch Polyarthrit auftreten kann, das Vorliegen von Enthesitis, Daktylitis und die axiale Beteiligung. Zusätzlich können auch extra-muskuloskeletale Erkrankungen assoziiert sein (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankun-

gen (CED) und Uveitis). Durch die großen Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung, ist die Auswahl der effektiven Therapie individuell und patientenorientiert zu treffen. Die Behandlung der PsA orientiert sich ausschließlich an internationalen Therapieempfehlungen, da deutsche Leitlinien aktuell noch fehlen.

## Therapieempfehlungen der EULAR und der GRAPPA Gruppe

Daten einer Vielzahl von klinischen Studien stehen zur Behandlung der Psoriasis (vulgaris) zur Verfügung. Seit 2011 liegt für die Behandlung der Pso eine S3-Leitlinie in Deutschland vor [3], deren Aktualisierung 2017 veröffentlicht wurde [4]. Für die PsA fehlt aktuell eine nationale Leitlinie – zur Therapieauswahl und -entscheidung können bestehende internationale Empfehlungen herangezogen werden. Hierzu zählen im Schwerpunkt die Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR), sowie der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) [5, 6]. Beide Therapieempfehlungen orientieren sich an den unterschiedlichen Manifestationen, unterscheiden sich dabei dennoch in ihren inhaltlichen Schwerpunkten:

Die EULAR Empfehlungen basiert auf einem schrittweisen Therapiealgorithmus, der sich stark an die Therapieempfehlungen zur Behandlung der RA anlehnt. Individuelle PsA-Manifestationen werden einbezogen, aber weniger stark gewichtet. Die Empfehlung der GRAPPA Gruppe gibt eine Übersicht der Substanzklassen, die mit hinreichender Evidenz zur Verfügung stehen. Diese fokussiert sich auf die unterschiedlichen PsA-Manifestationen und adressiert hierin eine mögliche Abfolge der Therapien („first-line“, „second line“). Da zur Erstellung der GRAPPA-Therapieempfehlung auch Dermatologen und andere Fachgebiete einbezogen wurden, findet sich hier zudem eine Empfehlung zur Behandlung der Psoriasis sowie deren Nagelbeteiligung. Beide Empfehlungen basieren auf der Literaturrecherche aller publizierten Studiendaten zum Zeitpunkt der Erstellung mit Zuordnung der Evidenzen für die Behandlung der PsA und deren Manifestationen [7]. Zudem unterscheidet die GRAPPA Gruppe auch den Schweregrad einer jeden Manifestation, der als mild, moderat und schwer bewertet wird.

Trotzdem bleibt bei Verwendung der Therapieleitlinien oft die Frage der Vergleichbarkeit einzelner Therapien offen, da Ergebnisse zur robusten Datenerhebung in Vergleichsstudien der Substanzen fehlen oder gerade erst als Kongressbeitrag veröffentlicht wurden. Aktuell werden mehrere solcher sogenannter Head-to-Head-Studien durchgeführt, die insbesondere Patientengruppen, die unterschiedliche Therapien mit Zytokininhibition erhalten (IL-17- und TNF-Inhibition) miteinander vergleichen. Diese Studien werden zukünftig sicher Einfluss auf folgende Therapieempfehlungen haben.

Neben dem Manifestationsmuster der PsA sollten auch Begleiterkrankungen in die Erwägung der geeigneten Therapie einbezogen werden, da ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gerade in PsO und PsA Patienten besteht.

Das Behandlungsziel sollte bei Therapieentscheidung immer bekannt und adressiert werden, um auch hier im „Treat-to-Target“ Ansatz zu verbleiben. Das Target sollte dabei möglichst alle Facetten der PsA umfassen (Haut, Gelenke, Entesen, Daktylitis, Lebens-

qualität, Schmerz), wie es z. B. in der sogenannten „Minimal Disease Activity (MDA) der Fall ist.

## Therapieempfehlungen nach Manifestationen

Die Erstlinientherapie der oben erwähnten Behandlungsempfehlungen stellt weiterhin der Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) dar. Diese können bei Symptombeginn auch vor Diagnose-sicherung eingesetzt werden. In der Auswahl des geeigneten NSAID sollte man auf die substanzspezifischen gastrointestinalen, kardio-vaskulären sowie renalen Nebenwirkungen achten, auch wenn für die Wirksamkeit keine wesentlichen Unterschiede zu erwarten sind. Der systemische Einsatz von Glucokortikoiden (GC) spielt in der PsA-Behandlung nur eine untergeordnete Rolle. Intraartikuläre Injektion von GC zur Behandlung von mono- oder oligoartikulärem Befallsmuster oder als Ergänzung zu einer Therapie mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen (DMARD)-Therapien kann effektiv sein und sollte in Erwägung gezogen werden [8].

Der Einsatz von krankheitsmodifizierenden Therapien, sogenannter DMARDs, erfolgt nach gesicherter Diagnosestellung und anhaltender bzw. zunehmender klinischer Symptomatik. Klinisch sinnvoll ist sicher der unmittelbare Beginn mit einer DMARD-Therapie. Dies wird sich auch so in den überarbeiteten Empfehlungen widerspiegeln. Hierbei unterscheidet man konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) (u. a. Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF), Ciclosporin A (CsA) und Sulfasalzin (SSZ)) von biologischen DMARDs (bDMARDs), die zielgerichtet Zytokine, die in der Pathogenese der PsA involviert sind, inhibieren (► **Tab. 1**). Zu der Gruppe der bDMARDs zählen unter anderem TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Etanercept (ETA), Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA), Golimumab (GOL), Certolizumab pegol (CZP)), der Interleukin (IL) 12/23-Inhibitor Ustekinumab (UST) und der IL-17A Inhibitor Secukinumab (SEC). Daneben stehen verschiedene targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) zur Verfügung (z. B. der Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor Apremilast (APR) oder der JAK-Inhibitor Tofacitinib (TOFA)).

## Synthetische konventionelle DMARDs

Methotrexat (MTX) ist das am häufigsten eingesetzte csDMARD in der PsA-Therapie. Sein Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil ist durch seinen langjährigen Einsatz in unterschiedlichen Indikationsgebieten bekannt. Für die Behandlung der PsA liegen begrenzte und uneindeutige Studiendaten vor: In der MIPA-Studie (RCT) wurde z. B. durch den Einsatz von MTX keine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo in vielen der gemessenen Effektivitäts-Parameter erreicht [9]. Im Gegensatz dazu konnte in der offenen TICOPA-Studie (Subanalyse) die Wirksamkeit von MTX in relativ hohen Dosierungen (25 mg pro Woche) belegt werden [10]. Dies gilt ebenfalls für die offene RESPOND Studie (Messung der Effektivität von MTX alleine gegen MTX in Kombination mit Infliximab) [11]. Anders als in der RA-Therapie ist in der Behandlung der PsA bisher unklar, ob die Kombination MTX zu einer Biologika-Behandlung einen positiven Effekt auf die Wirksamkeit und/oder Adhärenz der begleitenden bDMARD Therapie hat [12]. In einer multizentrischen, doppelt-blinden, randomisierten klinischen Studie von Mease et al. [13] konnte gezeigt werden, dass durch die Kombinationstherapie von MTX und ETA und durch die ETA Monotherapie eine signifikant höhere ACR20

Response erreicht werden konnte als in der Methotrexat Monotherapie (60.9%/65 % vs. 50.7 %). Ein signifikanter Unterschied zwischen der ETA Monotherapie und dessen Kombinationstherapie mit MTX konnte dagegen nicht gezeigt werden. Sehr gute Effektivitätsdaten für MTX liegen für die Behandlung der kutanen Psoriasis vor [11].

Leflunomid stellt in der klinischen Routine eine Alternative zur MTX Therapie dar. Das Evidenzniveau von Leflunomid für die Wirksamkeit im Einsatz bei der PsA im Vergleich zu MTX ist durch spezifische Studiendaten belegt. Allerdings hat Leflunomid nur eine limitierte Wirksamkeit auf die Hautbeteiligung. Daher kommt es hauptsächlich für den Einsatz bei muskuloskelettaler Beteiligungen (außerhalb des Achsenskelettes) in Frage [14].

Die Wirksamkeit von Ciclosporin A auf die Psoriasis wurde in mehreren klinischen Studien nachgewiesen. Der Einsatz von CsA ist allerdings limitiert durch sein erhöhtes Toxizitätspotential, das v. a. die Nierenfunktion betrifft. Aus diesem Grund wird CsA meist nur als Intervalltherapie (über 3–6 Monate) zur Behandlung der Pso verwendet [15]. In den Therapieleitlinien der GRAPPA wurde CsA aus der Empfehlung der Behandlung der peripheren Arthritis entfernt.

Die Wirksamkeit von Sulfasalazin zur Behandlung der PsA ist in klinischen Studien gut untersucht [16]. Hier finden sich Hinweise auf eine mäßige Wirksamkeit auf betroffene Gelenke und eine fehlende Wirksamkeit auf die Hautmanifestation [17].

Für alle csDMARD-Therapien liegen für die Behandlung von Enthesitis, aber auch Daktylitis, nur ungenügende Daten vor, für die Therapie der axialen PsA sind csDMARDs als Behandlungsoption ungeeignet. Zudem fehlen positive Daten zur Hemmung der radiographischen Progression.

## Targeted Synthetic DMARDs

Apremilast ist als PDE4 Inhibitor das erste tsDMARD, das parallel für beide Indikation, sowohl für die Behandlung der PsA als auch der Pso zugelassen wurde. In der Behandlung der PsA kann APR sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit MTX oder anderen csDMARDs eingesetzt werden [18]. In den PALACE Studien (Placebo-kontrolliertes Studienprogramm) wurde die Wirksamkeit sowohl auf die Haut als auch auf den muskuloskelettalen Befall gezeigt. Erste Subgruppenanalysen als Kongressbeiträge zeigen, dass gerade bei einer moderaten PsA, APR eine Therapiealternative nach csDMARD-Versagen darstellt. Daten zur Wirksamkeit von APR im Einsatz bei axialer Manifestation fehlen, ebenso zur Inhibition der radiografischen Progression.

Die Inhibition des JAK/STAT Signalwegs spielt auch in der Pathogenese der Psoriasis/Psoriasis Arthritis eine bedeutende Rolle. Tofacitinib als oraler Inhibitor von JAK3, JAK1 und zu geringerem Maße JAK2, ist für die Behandlung der Psoriasis Arthritis ausschließlich in der Kombination mit Methotrexat zugelassen. Für TOFA liegen Daten aus kontrollierten Studie nach TNF-Versagen vor, die ein gutes Ansprechen (ACR20 Response von 50 % in der OPAL Beyond Studie) belegen [19]. Die Inhibition der radiologischen Progression konnte nachgewiesen werden.

## Biologische DMARDs

Umfangreiche Datensets klinischer Studien liegen für TNF- $\alpha$ -inhibierenden Substanzen (das Rezeptorfusionsprotein Etanercept (ETA), monoklonale Antikörper wie Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA), Golimumab (GOL) sowie das pegylierte Fab-Fragment eines Antikörpers Certolizumab pegol (CZP)) für die Behandlung der PsA vor. Verschiedene randomisierte klinische Studien belegen deren Wirksamkeit auf beides, Haut – als auch muskuloskelettale Manifestationen inklusive axialer PsA [16]. Alle Substanzen (außer GOL) sind für die Therapie der Psoriasis als auch der PsA zugelassen, wobei unterschiedliche Dosierungsempfehlungen einzelner Substanzen für die Pso-Therapie bestehen und zu beachten sind. Darüber hinaus zeigt die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen TNF eine klinische Wirksamkeit in der Behandlung assoziierter entzündlicher Erkrankungen des Darms sowie bei Uveitis. Biosimilars stehen für einige TNF inhibierenden Therapien zur Verfügung, deren Äquivalent in Studien in RA-Patienten gezeigt wurde [20].

Ustekinumab ist ein IL12/23 Inhibitor, der primär für die Behandlung der Pso entwickelt und zugelassen wurde. Im direkten Vergleich zeigt sich UST einer anti-TNF Therapie bezüglich der Wirkstärke bei Psoriasis vulgaris überlegen [21] mit einer PASI75 Response von 63 % bzw. 72 % der Patienten nach 12 Wochen Therapiedauer [22, 23] in 2 RCTs des Entwicklungsprogramms. Auch nach anti-TNF Vortherapie konnten 50 % der Patienten nach 28 Wochen Behandlung eine PASI50 Response erreichen.

Im PSUMMIT Entwicklungsprogramm für die PsA, zeigte sich eine Überlegenheit der Therapie im Vergleich zur Placebogruppe [24]. 42 bzw. 50 % der Patienten erreichten unter Ustekinumab Therapie nach 24 Wochen eine ACR20 Response [24]. Auch nach csDMARD oder Biologika Vortherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Funktion neben der Verbesserung der Krankheitsaktivität gezeigt [25].

Die kontrollierte offene ECLIPSA Studie, die 46 Patienten beendeten, zeigte gerade im enthesialem Phänotyp im Vergleich zur TNF-inhibierenden Therapie eine signifikant höhere Rate in der Auflösung der Enthesitis (gemessen mittels SPARCC Score) [26]. Zudem konnte eine sehr gute Therapieadhärenz vor allen in Registerdaten belegt werden. Für die Behandlung der axialen PsA fehlt allerdings der Wirksamkeitsnachweis, weshalb das Entwicklungsprogramm eingestellt wurde.

Die Wirksamkeit von Secukinumab als Inhibitor von IL-17A konnte nach Zulassung für die Indikation der Psoriasis im FUTURE-Studienprogramm auch für die Therapie der PsA gezeigt werden [27]. In den klinischen Studien Future I und II wurde nach 24 Wochen Therapie eine ACR20 Response von 50 bzw. 50,5 % erreicht (im Vergleich zu 17,3 % in der Placebogruppe). Secukinumab zeigt von allen Therapien, die für die PsA-Behandlung zugelassen sind, die stärkste Wirkung auf die kutane Pso. Zwei Phase III Studien (SEC vs. Placebo und SEC vs. ETA) in Patienten mit aktiver Psoriasis (moderat bis schwer) belegen diese Wirksamkeit eindrücklich [28]: Bereits nach 12 Wochen Therapie erreichten bis zu 81 % der Patienten im Behandlungsarm mit SEC eine erscheinungsfreie bzw. nahezu erscheinungsfreie Haut (im Vergleich zu 4 % in der Placebo- und 44 % in der ETA Gruppe). SEC ist auch für die Behandlung der ankylosierende Spondylitis zugelassen.

► **Tab. 1** DMARD Therapien – Kenntnisse zur Wirksamkeit der einzelnen Präparate in Bezug auf die verschiedenen Manifestationsmuster (modifiziert nach [7]) + sichere Evidenz für Wirksamkeit; (+) schwache Evidenz für Wirksamkeit; ? unklare Evidenz, 0 nachgewiesene Unwirksamkeit; Bewertung Haut und Nägel nach S3 Leitlinie [3].

Substanz-klasse	Inhibition auf Zytokin Ebene	Präparat	Periphere Arthritis	Axial	Enthesitis	Daktylitis	Haut	Nägel
csDMARD	Purin-synthese	Methotrexat	+	0	0	(+)	+	+ / 0
	unklar	Sulfasalazin	(+)	0	?	?	?	?/0
	Pyrimidin-synthese	Leflunomid	+	0	?	(+)	+	?
tsDMARD	PDE4	Apremilast	+	?	+	(+)	+	+
	JAK1/2/3	Tofacitinib	+	?	(+)	(+)	+	?
bDMARD	TNF alpha	Etanercept	+	+	+	+	+	+
		Infliximab	+	+	+	+	+	+
		Adalimumab	+	+	+	+	+	+
		Golimumab	+	+	+	+	+	+
		Certolizumab pegol	+	+	+	+	+	+
	IL12/23	Ustekinumab	+	(+)	+	(0)	+	+
	IL17A	Secukinumab	+	+	+	+	+	+
		Ixekizumab	+	+	+	+	+	+

Die Wirksamkeit der bDMARD Therapien im Speziellen auf die axiale Manifestation der PsA ist meist aus klassischen Studien zur ankylosierenden Spondylitis bzw. axialen Spondylarthritis extrapoliert, da Studiendaten ausschließlich im speziellen Kollektiv der axialen PsA bisher nicht vorliegen. In den nächsten Jahren werden nach Durchführung erster gezielter axPsA Studien (z. B. die Maximise- oder Pastor-Studie) die ersten Daten zu diesem Kollektiv zu erwarten sein.

Eine signifikante Verbesserung der Hauteffloreszenzen mit annähernder Normalisierung der Hautstruktur bereits nach 6-wöchiger Therapie konnte ebenfalls für die Behandlung mit Ixekizumab (monoklonaler Antikörper gegen IL17A) belegt werden [29]. Daneben wurde ein rasches Nachlassen von Juckreiz und eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet [30]. Im klinischen Studienprogramm für die Zulassung in der Indikation PsA wurde in der Phase III Studie in Biologika-naiven Patienten nach 24-wöchiger Therapie eine ACR20 Response von 58 % (im Vergleich zu 30 % in der Placebogruppe) erreicht [31]. Darüber hinaus zeigte die Substanz nach Versagen einer vorausgegangenen TNF-Inhibition ebenfalls wirksam.

Kürzlich erstmals vorgestellt wurden direkte Vergleichsdaten zu Ixekizumab vs. Adalimumab in einer randomisierten Studie. Bezüglich eines kombinierten Endpunktes mit gleichzeitigem Erreichen einer Remission der Psoriasis (PASI 100) und einer mind. 50%igen Verbesserung der Arthritis (ACR 50) zeigte sich die IL-17 Inhibition der TNF-Inhibition überlegen.

Abatacept, ein selektiver T-Zell Kostimulation Modulator ist ebenfalls für die Therapie der PsA zugelassen. In der im Entwicklungsprogramm durchgeführten Phase III Studie zeigte sich zwar eine signifikant verbesserte ACR 20 Response im Vergleich zu Placebo (39,4 vs. 22,3% mit ACR 20 Ansprechen), der Therapieeffekt war allerdings insgesamt nur moderat. Verbesserungen anderer

Manifestationen neben der peripheren Arthritis waren nur im geringen Maße nachweisbar.

## bDMARDs in klinischer Entwicklung

Brodalumab ist eine neue Substanz, die durch Blockade des Rezeptors die Bindung von IL17 hemmt. Die Wirksamkeit von Brodalumab auf die Krankheitsaktivität der Pso und der PsA konnte im klinischen Entwicklungsprogramm gezeigt werden [32–34]. Während dieser klinischen Studien traten allerdings Hinweise auf Depression und Suizidalität auf, sodass das Entwicklungsprogramm zunächst unterbrochen wurde. Die Substanz ist inzwischen für die Psoriasis zugelassen.

Weitere neue Substanzen in der Klasse der bDMARDs sind bereits für die Therapie der Pso verfügbar und deren Wirksamkeit belegt. Diese befinden sich aktuell allerdings noch in der klinischen Entwicklung für den Einsatz in der Indikation PsA. Hierzu gehören Guselkumab und Tidirakizumab, beides Inhibitoren von IL-23, bereits für die Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen. Guselkumab zeigt in Bezug auf die Behandlung der Pso eine sehr gute Effektivität mit einer PASI 90 Response von 73,3 % (VOYAGE 1 Studie [35]). Daneben werden Daten zur Wirksamkeit von Risankizumab (IL-23p19-Inhibition) und Bimekizumab (IL-17A und IL-17F Inhibition) als vielversprechende Therapieoptionen in der Therapie der Psoriasis und PsA im nächsten Jahr erwartet.

Zudem sind Daten zur Effektivität der JAK-1 Inhibition mit Upadacitinib bzw. Fligotinib in der Indikation PsA bald verfügbar.

## Interessenskonflikt

Die Autoren geben folgende Interessenskonflikte an: Michaela Köhm: Forschungsunterstützung von Janssen, Pfizer, AbbVie. Vortrags-/Beraterhonorar: Janssen, Pfizer, Celgene. Frank Behrens: Forschungsunterstützung: Abbvie, Pfizer, Roche, Chugai, Novartis, Vortrags-/Beraterhonorar: Abbvie, Pfizer, Roche, Chugai, UCB, BMS, Celgene, MSD, Novartis, Biotest, Janssen, Genzyme, Lilly, Sandoz.

## Literatur

- [1] Reich K, Kruger K, Mossner R et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1040–1047
- [2] Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64 (Suppl 2): ii3–ii8
- [3] AWMF. AWMF Therapieleitlinie der Psoriasis vulgaris [Leitlinie] 2011. cited. 2011; Available from: AWMF.org
- [4] Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 – Systemic treatment. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 2018; 16: 645–669
- [5] Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 499–510
- [6] Coates LC, Murphy R, Helliwell PS. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol* 2016; 174: 1174–1178
- [7] Behrens F, Thaci D, Wollenhaupt J et al. Psoriatic arthritis: Overview of drug therapy options and administration characteristics. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2017; 68: 153–169
- [8] Eder L, Chandran V, Ueng J et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010; 49: 1367–1373
- [9] Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51: 1368–1377
- [10] Coates LC, Moverley AR, McParland L et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386: 2489–2498
- [11] Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71: 541–548
- [12] Behrens F, Koehm M, Arndt U et al. Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study. *J Rheumatol* 2016; 43: 632–639
- [13] Mease PJ, Gladman DD, Collier DH et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase 3 Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2019
- [14] Nash P, Thaci D, Behrens F et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology* 2006; 212: 238–249
- [15] Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 141: 283–291
- [16] Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014; 41: 2277–2285
- [17] Clegg DO, Reda DJ, Mejias E et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and rheumatism* 1996; 39: 2013–2020
- [18] Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol* 2016; 43: 1724–1734
- [19] Gladman D, Rigby W, Azevedo VF et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1525–1536
- [20] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72: 1613–1620
- [21] Zweegers J, Groenewoud JM, van den Reek JM et al. Comparison of the one and 5-years effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis patients in daily clinical practice: Results from the prospective BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol* 2016
- [22] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet (London, England)* 2008; 371: 1665–1674
- [23] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet (London, England)* 2008; 371: 1675–1684
- [24] McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet (London, England)* 2013; 382: 780–789
- [25] Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2014; 73: 990–999
- [26] Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019; 48: 632–637
- [27] Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1329–1339
- [28] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 326–338
- [29] Krueger JG, Fretzin S, Suarez-Farinas M et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 130: 145–154 e9

- [30] Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* (London, England) 2015; 386: 541–551
- [31] Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 127–133
- [32] Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 2295–2306
- [33] Papp K, Leonardi C, Menter A et al. Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71: 1183–1190 e3
- [34] Papp K, Menter A, Strober B et al. Efficacy and safety of brodalumab in subpopulations of patients with difficult-to-treat moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015; 72: 436–439 e1
- [35] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76: 405–417