

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

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

#### **Empfehlungen:**

Obwohl bei Diabetes mellitus keine Behandlung vollständig kontraindiziert ist, ist Ciclosporin besser zu meiden, da es eine Insulinresistenz begünstigen könnte, insbesondere im Rahmen einer Langzeitbehandlung.

Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis geht häufig mit Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Dyslipidämie, nichtalkoholischer Fettleberkrankheit und metabolischem Syndrom einher<sup>149</sup>. Insbesondere bestätigten mehrere Metaanalysen den Zusammenhang zwischen Psoriasis und Diabetes. In den neuen AAD-Leitlinien<sup>95,149-151</sup> Armstrong et al.<sup>149</sup> wird für Psoriasis eine Odds Ratio (OR) von 1,59 (95 % CI, 1,38-1,83) für Diabetes berechnet. Die gepoolte OR betrug 1,53 (95 % KI, 1,16-2,04) für leichte Psoriasis und 1,97 (95 % KI, 1,48-2,62) für schwere Psoriasis. Eine landesweite bevölkerungsbezogene Kohortenstudie mit 14.158 Erwachsenen mit Psoriasis bestätigte, dass das Diabetes-Risiko bei Psoriasis-Patienten mit dem Schweregrad der Psoriasis korreliert<sup>152</sup>.

Darüber hinaus gibt es eine starke Assoziation zwischen Psoriasis und Fettleibigkeit, die selbst eine Insulinresistenz induziert<sup>153</sup>. Die Adipositas selbst ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes<sup>95</sup>. Systemische Behandlungen der Psoriasis könnten auch die Glukosehomöostase und/oder andere Stoffwechselfparameter beeinträchtigen, insbesondere bei kontinuierlichem und längerem Gebrauch.

Eine Kurzzeitbehandlung mit Methotrexat scheint bei Patienten mit Psoriasis oder psoriatischer Arthritis keinen negativen Einfluss auf Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels zu haben<sup>154-156</sup>. Allerdings sollte MTX bei Diabetes und Adipositas wegen des erhöhten Risikos einer Leberfibrose insbesondere bei einer kumulativen Dosis von mehr als 1,5 g mit Vorsicht verabreicht werden<sup>157,158</sup>.

Ciclosporin kann die Insulinresistenz erhöhen, den Fettsäurestoffwechsel stören und die Entwicklung einer Dyslipidämie und die Erhöhung der Serum-Harnsäure begünstigen<sup>159</sup>. In einer prospektiven Kohortenstudie im Psocare-Register wurde festgestellt, dass CsA mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos verbunden ist, in der 52. Woche an Diabetes zu erkranken; was nicht überrascht, da die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und CsA bei Transplantat-Empfängern mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus verbunden sind

<sup>160</sup>. Es wird angenommen, dass die diabetogene Wirkung von CsA mit der Hemmung der Insulinsekretion aus den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse zusammenhängt <sup>161</sup>, ein Effekt, der bei adipösen Psoriatikern möglicherweise noch bedeutsamer ist. Auswirkungen von Acitretin auf die Insulinresistenz sind nicht eindeutig nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fumarate und Apremilast die Insulinresistenz beeinflussen könnten. Darüber hinaus ist Diabetes keine Kontraindikation für die Verwendung von Apremilast oder Fumaraten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen einer diabetischen Nephropathie gelten für Fumarate die entsprechenden Einschränkungen der Fachinformation.

Klinisch bedeutsame Dyslipidämien sind bei Patienten, die TNF- $\alpha$ -Antagonisten erhalten haben, vereinzelt berichtet worden. In der klinischen Praxis zeigt sich dies nicht als eine häufiges Problem <sup>162</sup>. Eine Gewichtszunahme kann bei Patienten auftreten, die mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten behandelt wurden <sup>163,164</sup>. Im Gegensatz dazu führen Ustekinumab- und IL-17-Antagonisten bei Patienten mit chronischer -Psoriasis vulgaris in der Regel nicht zu einer Zunahme des Körpergewichts <sup>165,166</sup>. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Apremilast zu einer Gewichtsabnahme führen kann <sup>166</sup>. Studien, die sich mit den Auswirkungen der TNF- $\alpha$ -Antagonisten auf die Glukosehomöostase bei Patienten mit Psoriasis und/oder PsA befassten, waren sehr begrenzt und lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Das Homöostase Model Assessment (HOMA) und der Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) sind zwei weit verbreitete nicht-invasive Surrogat-Marker der Insulinresistenz, die in den folgenden Studien verwendet werden. Eine Studie an 62 Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, von denen 18 Patienten von PsA betroffen waren, zeigte keine signifikante Verbesserung der Glukosehomöostase während der ersten sechs Monate der Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren <sup>167</sup>. Eine kürzlich durchgeführte prospektive Studie an einer Kohorte von 210 PsA-Patienten, die mit verschiedenen Anti-TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab n = 70, Etanercept n = 70) oder MTX (n = 70) behandelt wurden, ergab, dass diejenigen, die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren erhielten, im Vergleich zu den mit MTX behandelten Patienten signifikante Verbesserungen des Glukosespiegels und anderer Merkmale des metabolischen Syndroms aufwiesen <sup>168</sup>. Auch die Auswirkungen von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren auf die Insulinsensitivität/-resistenz bei Patienten mit Psoriasis führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. In einer kleinen randomisierten, doppelblinden Studie an zwölf Psoriasis-Patienten mit hohem Risiko einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln, konnte keine signifikante Wirkung einer zweiwöchigen Behandlung mit Etanercept auf die Insulinsekretion und -sensibilität beobachtet werden <sup>169</sup>. In einer Studie an Psoriasis-Patienten wurden nach zwölfwöchiger Behandlung mit Adalimumab keine signifikanten Veränderungen der Insulinsensitivität oder des Nüchtern-Blutzuckerspiegels beobachtet <sup>170</sup>. Im Gegensatz dazu verbesserte Etanercept in zwei verschiedenen Studien bei

neun bzw. 89 Patienten mit Plaque-Psoriasis die Insulinsensitivität <sup>171,172</sup>. Andere TNF- $\alpha$  Inhibitoren scheinen die Insulinsensitivität bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten mit Psoriasis ebenfalls zu verbessern <sup>173,174</sup>.

Eine gepoolte Analyse von Daten aus den randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien für Secukinumab zeigte keine Veränderung bei Nüchtern-Plasmaglukose, Lipidparametern und Leberenzymen. Bei Patienten mit einer Nüchtern-Plasmaglukose >125 mg/dl zu Studienbeginn (diagnostisches Kriterium für Diabetes mellitus) zeigte die Behandlung mit Secukinumab während der ersten 12 Wochen <sup>175</sup> einen Trend zur Senkung der Nüchtern-Glukosekonzentration im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

Schließlich sind Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Kandidaten für Interventionen, die auf eine Senkung ihres kardiovaskulären Risikoprofils abzielen. Ein Screening auf kardiovaskuläre Risiken wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Dyslipidämie sollte für alle Psoriasis-Patienten empfohlen werden <sup>95</sup>. Nicht-pharmakologische Interventionen, wie z.B. Gewichtsabnahme, sollten adipösen Patienten empfohlen werden. Es wurde in der Tat berichtet, dass eine kalorienarme Ernährung, die eine moderate Gewichtsabnahme (d. h. 5 bis 10 % des Körpergewichts) bewirkt, die Ansprechbarkeit adipöser Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis auf systemische Behandlungen erhöht <sup>176-179</sup>. Darüber hinaus könnte eine Körpergewichtsabnahme bei adipösen Patienten mit Psoriasis auch die Insulinsensitivität erhöhen.

Psoriasis-Patienten, die auch an Diabetes mellitus litten, zeigten eine niedrigere Ansprechrate auf Secukinumab (n=867) sowie auf Ustekinumab (n=318), die in gepoolten Phase-III-Daten aus den FIXURE-, ERASURE- und CLEAR-Studien <sup>180</sup> analysiert wurden. Inwieweit hier der Diabetes mellitus oder andere Faktoren wie z.B. eine Adipositas der ausschlaggebende Faktor waren, wurde nicht berichtet. Pinter et al. schlugen eine Hochdosierung zur Optimierung des Behandlungsergebnisses auf 300 mg Secukinumab alle zwei Wochen vor, die an Patienten >90 kg getestet wird. Die Entzündungsanamnese bei kardiometabolischer Komorbidität einschließlich Diabetes könnte eher das Therapieansprechen beeinflussen als der Schweregrad der Psoriasis selbst, was als Ausdruck einer höheren Entzündungsbelastung interpretiert werden kann <sup>180</sup>. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Mechanismen zu verstehen, warum kardiometabolische Komorbidität mit niedrigeren Ansprechraten assoziiert ist.

Etanercept hat keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle bei Diabetes-Patienten, was in der PRISTINE-Studie <sup>181</sup> gezeigt wurde.

Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass eine diabetische Nephropathie, die bei Patienten mit Psoriasis auftritt, die Clearance aller systemischen Behandlungen der Psoriasis einschließlich MTX und CsA verringern könnte <sup>182,183</sup>. CsA sollte bei Patienten mit Diabetes

mellitus mit Vorsicht betrachtet werden, da eine signifikant erhöhte Serumkreatinin-Konzentration beobachtet werden konnte<sup>184</sup>.

Zusätzlich zu jeder medizinischen Behandlung sollte eine angemessene unterstützende Betreuung angeboten werden, z.B. Gewichtsabnahme-Programme für adipöse Patienten mit metabolischem Syndrom oder Dyslipidämie.

Eine Therapie mit Ciclosporin oder MTX als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Merkmalen des metabolischen Syndroms <b>kann nicht empfohlen werden.</b>	↓	KONSENS KONSENSBASIERT
Eine Therapie mit Acitretin oder Ciclosporin als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Dyslipidämie <b>kann nicht empfohlen werden.</b>	↓	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT