

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

Es wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur und eine Bewertung des Zulassungsstatus von Psoriasis-Therapien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durchgeführt. Bestehende Leitlinien wurden konsultiert ^{27,94,95}.

Empfehlungen:

Bei einer systemischen Behandlung der Psoriasis bei Patienten mit einer begleitenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung, wird eine Zusammenarbeit mit dem behandelnden Gastroenterologen empfohlen .	↑↑	
<p>Es wird empfohlen, bei Psoriasis-Patienten und einer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder einer CED in der Vorgeschichte, vorzugsweise zugelassene zielgerichtete Therapien mit dokumentierter Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen einzusetzen:</p> <p>Morbus Crohn: anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) und anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab).</p> <p>Colitis ulcerosa: anti-TNF (Infliximab, Adalimumab) und anti-IL-12/23p40 (Ustekinumab).</p>	↑↑	
<p>Es kann empfohlen werden, wenn diese Behandlungen der ersten Wahl nicht eingesetzt werden können, die folgenden Therapien als zielgerichtete Behandlungsoptionen der zweiten Wahl bei Patienten mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen:</p> <p>Morbus Crohn: Anti-IL-23p19 (bevorzugt Risankizumab, Guselkumab; auch möglich: Tildrakizumab)</p> <p>Colitis ulcerosa: Anti-IL-23p19 (bevorzugt Risankizumab, Guselkumab; auch möglich: Tildrakizumab)</p>	↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
<p>Es kann empfohlen werden, wenn diese Behandlungen der ersten Wahl nicht eingesetzt werden können, die folgenden Behandlungen, als orale Behandlungsoptionen der zweiten Wahl bei Patienten mit Psoriasis und CED in Betracht zu ziehen:</p> <p>Morbus Crohn: Methotrexat</p> <p>Aktive Colitis ulcerosa: Ciclosporin (bevorzugt), Apremilast (auch möglich)</p>	↑	
Es kann empfohlen werden , in Kombination mit anderen Behandlungen, Acitretin als Zusatztherapie für Patienten mit CED und Psoriasis einzusetzen, insbesondere bei Fällen mit leichter paradoxer Psoriasis.	↑	

Der Einsatz von Anti-IL-17-Antikörpern bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen **kann nicht empfohlen werden.**



Wahrscheinlich aufgrund einer Überschneidung der Pathophysiologie und des genetischen Hintergrundes von Psoriasis und Morbus Crohn ist das Risiko von Psoriasis-Patienten, an Morbus Crohn zu erkranken, etwa zwei- bis dreimal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung ^{96,97}.

Der IL-17A-Antikörper Secukinumab und der IL-17RA-Antikörper Brodalumab waren in Studien zum Morbus Crohn nicht erfolgreich, wobei bei einigen Patienten während der Behandlung sogar eine Verschlechterung der Krankheit auftrat ^{77,98}. Bei der Behandlung von Psoriasis-Patienten mit IL-17-Hemmern wurden Fälle von neu ausgebrochenem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beobachtet. Das beobachtete „Signal“ ist jedoch schwach, und es ist derzeit unklar, ob die Rate, die in einer Psoriasis-Population zu erwartende Rate übersteigt ⁹⁹. In einer aktuellen Zusammenfassung der Sicherheit, die in klinischen Studien mit Secukinumab bei Psoriasis beobachtet wurde, betrug beispielsweise die Ereignisrate pro 100 Patienten-Jahre der Exposition 0,05 (95% Konfidenzintervall 0,02-0,1) für Morbus Crohn (etwa ein Fall pro 2000 Patienten, die ein Jahr lang behandelt wurden) und 0,1 (0,07-0,2) für Colitis ulcerosa (etwa ein Fall pro 1000 Patienten, die ein Jahr lang behandelt wurden) ⁷⁶. Da TNF-alpha-Antagonisten und Ustekinumab und möglicherweise Anti-IL-23-Antikörper bei der Behandlung des Morbus Crohn wirksam sind ¹⁰⁰, kann die Verwendung dieser Biologika neu auftretende Fälle von Morbus Crohn bei Psoriasis-Patienten verringern ¹⁰¹.

Die Anwendungshinweise für Secukinumab und Ixekizumab enthalten eine Warnung vor der Anwendung dieser Medikamente bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, während der aktive Morbus Crohn eine Kontraindikation für die Anwendung von Brodalumab darstellt.

Im Gegensatz dazu sind Ustekinumab, Adalimumab, Infliximab und Certolizumab zielgerichtete Therapien, die nicht nur für die Behandlung der Psoriasis, sondern (zum Teil in anderen Dosierungen) auch für die Behandlung des Morbus Crohn und - im Fall von Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab - der Colitis ulcerosa zugelassen sind (Dosierungen können in der Behandlung von Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen variieren). Bemerkenswert ist, dass das Anti-TNF-Fusionsprotein Etanercept in klinischen Studien bei Morbus Crohn versagte (Whitlock SM et al. 2018 ¹⁰²).

Für die IL-23p19-Inhibitoren Guselkumab und Risankizumab bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa läuft ein klinisches Entwicklungsprogramm der Phase II/III. Im Falle von Risankizumab sind positive klinische Effekte für die Induktion und Langzeitbehandlung von Patienten mit

Morbus Crohn veröffentlicht worden ^{100,103} und werden durch immunologische Befunde in der Darmschleimhaut von Patienten mit Morbus Crohn, die das Medikament erhalten ¹⁰⁴, unterstützt. Es gibt mehrere veröffentlichte Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Guselkumab bei Patienten mit Morbus Crohn ^{105,106}.

Aufgrund ihres intestinalen Nebenwirkungsprofils mit einer relativ häufigen Induktion von Bauchschmerzen, weichem Stuhlgang und Durchfall sollten Fumarate bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen nicht eingesetzt werden. Schwere gastrointestinale Erkrankungen sind in den Fachinformationen von Fumaderm® und Skilarence® als Kontraindikation aufgeführt.

Die Hemmung von PDE4 mit Apremilast hat in einer Phase 2-Studie mit Colitis ulcerosa positive Wirkungen gezeigt ¹⁰⁷.

Methotrexat hat eine begrenzte Wirksamkeit bei Morbus Crohn ^{108,109} und ist wahrscheinlich bei Colitis ulcerosa noch weniger wirksam ^{110,111}, aber es gibt eine breite Grundlage an Erfahrungen und kein Signal für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen.

Acitretin kann bei Patienten mit Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen als „neutral“ betrachtet werden und wurde bei der Behandlung von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt, die während der Behandlung mit TNF-Antagonisten ³⁹ psoriasiforme Läsionen (einschließlich Fälle von so genannter paradoxer Psoriasis) entwickelten.

Ciclosporin wird häufig zur Behandlung von Glukokortikosteroid-refraktärer Colitis ulcerosa eingesetzt und hat langfristige Ergebnisse gezeigt, die denen von Infliximab ¹¹² ähnlich sind.