

### **3.3. Krebs: Wie sollte eine Psoriasis bei Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte behandelt werden?**

Dieses Kapitel basiert auf dem entsprechenden Kapitel in vorhergehenden Fassungen der Leitlinie <sup>21,86</sup>. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

#### **Empfehlungen:**

Theoretisch haben immunmodulatorische Therapien, die bei Psoriasis eingesetzt werden, das Potenzial, den Verlauf einer bösartigen Erkrankung zu beeinflussen, und die Sicherheit ihres Einsatzes ist in diesem Zusammenhang ungewiss.

In der klinischen Praxis sind verschiedene Szenarien mit unterschiedlichen Risiken verbunden, und die Antwort ist möglicherweise nicht für jedes von ihnen die gleiche. Die Patienten können an Prä-Kanzerosen (wie z.B. zervikale Dysplasie des Gebärmutterhalses, Kolonpolypen oder Barrett-Ösophagus), Malignomen mit geringem Risiko (NMSC, Malignome mit einer langen Periode des Nicht-Wiederauftretens-normalerweise definiert als mehr als 5 Jahre) oder Malignome mit hohem Risiko (aktive Malignome, kürzlich aufgetretene aggressive Tumore ) erkranken.

Es gibt nur wenige Evidenz, um für verschiedene klinische Entscheidungssituationen Empfehlungen zu geben. Patienten mit bösartigen Tumoren werden von randomisierten klinischen Studien ausgeschlossen, so dass RCTs keine gültigen Antworten liefern können. Informationen über Patienten mit früheren Krebserkrankungen können nur aus Beobachtungsstudien stammen, die weniger valide sind, da sie häufig durch ein „Confounding auf Grund der Indikation“ beeinträchtigt werden. Es gibt Techniken, um die Auswirkungen eines möglichen „Confounding auf Grund der Indikation“ zu begrenzen, aber diese Art von Analysen erfordern eine große Anzahl von Patienten, die schwer zu erfassen sind. Diese Problematik ist der Grund dafür, dass die Ergebnisse in der Regel für verschiedene Krebsarten und auch für verschiedene Arzneimittelgruppen zusammengefasst angegeben werden.

Die meisten der verfügbaren Daten helfen bei der Beantwortung der klinischen Frage nur wenig.

#### **Gesamtrisiko für Krebs bei Psoriasis:**

Psoriasis ist mit einer erhöhten Mortalität aufgrund zahlreicher anderer vermehrt auftretender Krankheiten verbunden, einschließlich eines erhöhten Krebsrisikos. Es ist nicht klar, ob dies durch die Psoriasis selbst zurückzuführen ist oder auf Faktoren des Lebensstils (hauptsächlich Alkohol und Rauchen), Komorbidität bzw. durch die Therapie beeinflusst wird <sup>113</sup>.

Eine kürzlich durchgeführtes systematisches Review mit Metaanalyse von 112 Beobachtungsstudien von Patienten mit Psoriasis und psoriatischer Arthritis ergab ein leicht erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten, insbesondere für Plattenepithelkarzinome und Lymphome <sup>114</sup>.

#### **Assoziation von Therapie und neu auftretenden Krebsfällen bei Psoriasis und anderen immunvermittelten Krankheiten:**

In einigen Studien wurde der mögliche Zusammenhang zwischen dem Einsatz systemischer Therapien bei Psoriasis und Krebs (bei Patienten ohne Krebs in der Vorgeschichte) untersucht.

Ein systematischer Review von RCTs und Beobachtungsstudien, die das Krebsrisiko bei mit Biologika behandelten Psoriasis-Patienten untersuchten, beschrieb ein erhöhtes Risiko für nicht melanozytären Hautkrebs bei den mit TNF-Alpha-Antagonisten behandelten Patienten. In den eingeschlossenen Studien fehlte jedoch eine Kontrolle bzgl. relevanter Störfaktoren wie eine vorherige Photo(chemo)therapie. Daten zu anderen Krebsarten zeigen kein Risiko im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Medikamenten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Studien nicht ausreichend aussagekräftig sind, um das Risiko einzelner Krebsarten zu ermitteln <sup>115</sup>. Vaengebjerger et al. stellten bei Patienten mit Psoriasis und psoriatischer Arthritis kein erhöhtes Krebsrisiko durch Biologika im Vergleich zu anderen systemischen Therapien fest <sup>114</sup>.

Es gibt auch einige Studien, die das mit einer systemischen Therapie verbundene Krebsrisiko für andere immun-vermittelte Erkrankungen beschreiben, vor allem für die rheumatoide Arthritis, andere rheumatische Erkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen. Die Ergebnisse für diese Erkrankungen lassen sich möglicherweise nicht angemessen auf Psoriasis-Patienten übertragen, da Psoriasis-Patienten weniger immunsuppressive Therapie (insbesondere weniger Glukokortikosteroide) erhalten und die damit verbundenen Erkrankungen unterschiedlich sind <sup>116</sup>.

Die meisten Studien implizieren Sicherheit und haben keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Anti-TNFs und einem erhöhten Krebsrisiko bei rheumatoider Arthritis und psoriatischer Arthritis gefunden <sup>117</sup>. Luo et al. analysierten die Daten aus neun Kohorten und beschrieben ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten mit psoriatischer Arthritis, die mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt wurden, wohingegen sie dies bei mit Biologika behandelten Patienten nicht beobachteten. Dieser Anstieg war jedoch auf NMSC zurückzuführen und die eingeschlossenen Studien haben den wahrscheinlichen Bias z. B. durch den Einfluss einer früheren PUVA-Therapie nicht berücksichtigt <sup>118</sup>. Die Fachinformation von TNF-

alpha-Antagonisten enthalten Informationen über das Risiko von Lymphomen/Leukämie. Es handelt sich jedoch um seltene Ereignisse und die Daten, die diese Assoziation stützen, sind widersprüchlich. Bislang wurde kein solcher Zusammenhang bei Psoriasis-Patienten nachgewiesen <sup>115</sup>.

### **Risiko eines Malignom-Rezidivs bei Patienten, die eine systemischen Therapie der Psoriasis erhalten haben:**

Risiko eines Malignom-Rezidivs bei Patienten, die eine systemischen Therapie der Psoriasis erhalten haben:

Nur wenige Studien liefern Informationen, die für die Beantwortung dieser Frage relevant sind. In Bezug auf Patientinnen mit Präkanzerosen (Daten nur für zervikale Dysplasie verfügbar) beschreibt eine Studie, die Routinedaten von Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) verwendet, dass der Beginn einer Therapie mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) mit einem erhöhten, aber statistisch nicht signifikanten Risiko für eine hochgradige zervikale Dysplasie oder Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zum Beginn einer nicht-biologischen (nb)DMARD <sup>119</sup> assoziiert war. Im Gegensatz dazu wurde in einer Übersichtsarbeit, in der 238 Frauen mit RA und einer Vorgeschichte von einem Zervixkarzinom in situ analysiert wurden, in der Anti-TNF-behandelten Gruppe über einen Median von 5,2 Jahren Nachbeobachtung kein Genitalkrebs beobachtet, verglichen mit zwei Vorfällen von Genitalkrebs in der nbDMARD-behandelten Gruppe über einen Median von 3,9 Jahren <sup>120</sup>.

In einem systematischen Review von Studien zu Patienten mit einer Krebsvorgeschichte, die eine TNF-alpha-Antagonisten Therapie erhielten, wurde das Risiko eines neuen Malignoms oder eines Krebsrezidivs im Vergleich zu Patienten, die ein nbDMARD erhielten, untersucht. Der Review schloss neun Studien mit 11679 Patienten ein. Darunter befanden sich keine Psoriasis-Studien. Die Endpunkte waren heterogen, wobei sich viele Studien auf die Beschreibung von NMSC konzentrierten. Insgesamt fand die Studie im Vergleich zu nbDMARD kein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten, die mit TNF-alpha-Antagonisten behandelt wurden <sup>121</sup>.

In einer retrospektiven Studie, die auf Routinedaten von Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis oder einer entzündlichen Darmerkrankung sowie einem früheren NMSC basierte, wurde bei Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko einer zweiten NMSC-Erkrankung beschrieben, das sich bei längerer Exposition weiter erhöhte. Die Anwendung von TNF-alpha-Antagonisten war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden, vor allem in der Untergruppe der Patienten mit RA bei gleichzeitiger Methotrexat-Einnahme <sup>122</sup>.

Ein weiterer systematischer Review analysierte das Risiko von Rezidiven von Krebs bei Patienten mit immun-vermittelten Krankheiten, die immunsuppressiven Therapien erhalten hatten. Es wurden 16 Beobachtungsstudien mit 11702 Teilnehmern nach einer Krebsdiagnose, unter denen 1698 Fälle einer erstdiagnostizierten oder rezidivierenden Krebserkrankungen auftraten, in den Review eingeschlossen. Nur eine sehr kleine Studie, die nicht zur abschließenden Analyse beitrug, betrachtete hierbei fokussiert Psoriasis-Patienten. Insgesamt waren die Rezidiv-Raten des Krebses bei den Teilnehmern, die eine Anti-TNF-alpha Therapie, eine immunmodulierende Therapie oder gar keine Immunsuppression erhielten, ähnlich. Höher waren sie jedoch bei Patienten, die eine Kombination von immunsuppressiven Therapien erhielten <sup>123</sup>.

Im Rahmen der Erstellung der französischen Leitlinie wurde das mit systemischen Therapien verbundene Krebsrisiko analysiert. Hierbei wurde Ciclosporin eindeutig mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht, und es wurde eine Empfehlung zur Vermeidung dieses Risikos ausgesprochen. Die Untersuchung einer größeren Patientenkohorte über lange Zeiträume hinweg bzgl. des Risikos bei den neueren Medikamenten wie Anti-IL 17, Anti-23-Antikörper und Apremilast ist immer noch sehr begrenzt <sup>27</sup>. Acitretin, mit seiner insgesamt eher geringeren Wirksamkeit, könnte aufbauend auf theoretischen Abwägungen bei diesen Patienten dafür das geringste Risiko aufweisen. Photo(chemo)therapie ist zwar mit Hautkrebs assoziiert, aber nicht mit anderen Krebsarten. Obwohl die Evidenz nicht eindeutig ist, scheint sich das Risiko mit Methotrexat und Anti-TNFs nicht zu unterscheiden, mit Ausnahme eines möglichen Anstiegs des NMSC-Risikos für Methotrexat <sup>27</sup>.

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <p>Es <b>wird empfohlen</b>, die Beeinträchtigung des Patienten durch die Psoriasis gegen das Risiko eines Voranschreitens oder Wiederauftretens der Krebserkrankung (Berücksichtigung: prä-Kanzerose vs. „low risk“ Malignom vs. „high risk“ Malignom) bei der gemeinsamen therapeutischen Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.</p> | <p>↑↑</p> | <p>STARKER KONSENS<br/>KONSENSBASIERT</p> |
| <p>Es <b>wird empfohlen</b> bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Malignom, topische Therapien, Phototherapien (Schmalband-UV-B) * und/oder Acitretin anzuwenden.<br/><br/>*ausgenommen Patienten mit kutanem Malignom oder hohem Risiko einer kutanen Malignität</p>  | <p>↑↑</p> |   |
| <p>Bei Psoriasis-Patienten mit einer aktuellen oder innerhalb der letzten fünf Jahren erfolgten Krebsdiagnose, <b>wird empfohlen</b>, die Entscheidung zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapien mit einem auf die Krebsart spezialisierten Arzt zu besprechen und mit</p>  | <p>↑↑</p> |   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| dem Patienten eine gemeinsame, informierte Entscheidung zu treffen, die die Präferenz des Patienten respektiert.  |   |  |
| Es <b>kann empfohlen werden</b> , MTX im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf topische Therapien, Phototherapien (Schmalband-UV-B) und/oder Acitretin, bei Psoriasis-Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte anzuwenden.*<br><i>(*bzgl. Patienten mit vordiagnostiziertem epithelialen Tumoren, siehe Hintergrundtext)</i> | ↑ |  |
| Aufbauend auf pathophysiologischen Überlegungen <b>kann</b> eine Therapie der Psoriasis mit Apremilast bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte trotz des Mangels von Langzeiterfahrungen in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt <b>empfohlen werden</b> .                    | ↑ |  |
| Eine Therapie mit Ciclosporin <b>kann</b> bei Psoriasis-Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte <b>nicht empfohlen werden</b> .  | ↓ |  |
| Aufbauend auf der vorhandenen Daten zur Sicherheit <b>kann</b> eine Therapie der Psoriasis mit TNF-alpha Antagonisten oder Ustekinumab bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt <b>empfohlen werden</b> .                              | ↑ |  |
| Aufbauend auf pathophysiologischen Überlegungen <b>kann</b> eine Therapie der Psoriasis mit IL17-, oder IL23-Antagonisten bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte trotz des Mangels von Langzeiterfahrungen in Einzelfallabwägung und nach Absprache mit dem die Krebserkrankung behandelnden Arzt <b>empfohlen werden</b> . | ↑ |  |