

3.7. Nierenerkrankung: Wie soll eine Psoriasis bei Patienten mit Nierenversagen / Nierenschädigung behandelt werden?

Es erfolgte ein narrativer Review der vorhandenen Literatur.

Empfehlungen:

Eine Reihe von Risikofaktoren, die für eine chronische Nierenerkrankung (CNE) prädisponieren, sind besonders häufig bei Patienten mit hoher Komorbidität zu finden, darunter Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die wiederum mit Medikamenten behandelt werden, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Eine in der britischen Bevölkerung durchgeführte Studie legt nahe, dass das Risiko für CNE bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis erhöht war, unabhängig von diesen Risikofaktoren ²⁴⁰. Daher ist die Herausforderung der optimalen Auswahl einer systemischen Therapie für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wahrscheinlich ein relativ häufiges klinisches Szenario. Dies wird durch Daten aus dem spanischen Langzeit-Pharmakovigilanzregister unterstützt, wonach bei 13 % der Gesamtkohorte die Nierenfunktion als "chronische Niereninsuffizienz" eingestuft wurde ²⁴¹.

Bei Patienten mit etablierter CNE wurden bei der Bewertung der Behandlungsoptionen für Psoriasis die folgenden Faktoren berücksichtigt:

- die wahrscheinliche Auswirkung der Psoriasis-Behandlung auf die Restfunktion der Nieren
- die Auswirkungen von CNE auf die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik der Psoriasis-Behandlung
- mögliche Arzneimittelinteraktionen
- assoziierte CNE-Komorbidität

Systemische Therapien

Acitretin

Nationale Leitlinien in Großbritannien ²⁴², den USA ²⁹ und Spanien ²⁸ empfehlen alle die Vermeidung von Acitretin bei mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen, obwohl keine Belege zur Untermauerung dieser Empfehlungen angeführt werden. Es wurden keine Studien identifiziert, die sich speziell mit der Anwendung von Acitretin bei Psoriasis im Zusammenhang mit CNE befassen. Acitretin wird in der Nieren-transplantierten Bevölkerung zur Hautkrebs-Prophylaxe häufig eingesetzt, wo chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3 häufig vorkommt; eine kürzlich durchgeführte systematische Übersichtsarbeit in dieser Population zeigte im Vergleich zu Placebo ²⁴³ keinen Anstieg der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Begrenzte

Daten aus RCTs weisen nicht darauf hin, dass Acitretin ein nephrotoxisches Medikament ist. Acitretin ist hoch lipophil, dringt leicht in Körpergewebe ein und ist stark proteingebunden (Albumin). Eine Hypoalbuminämie in Verbindung mit CNE kann daher möglicherweise die Arzneimittel-Clearance erhöhen. Acitretin wird in der Leber zu 13-cis-Acitretin und Etretinat metabolisiert und dann in inaktive, wasserlösliche Formen glucuronidiert. Bei gesunden Patienten wird Acitretin vollständig in Form dieser inaktiven Metaboliten ausgeschieden, zu etwa gleichen Teilen über die Nieren und die Galle. In einem einzigen Bericht ²⁴⁴ waren die mittleren Flächen unter der Kurve der Plasmakonzentration über der Zeit von Acitretin und 13-cis-Acitretin nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg Acitretin bei sechs Hämodialysepatienten tatsächlich um etwa 50 % niedriger als bei gesunden Kontrollen. Im Dialysat waren keine Retinoide nachweisbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Acitretin nicht als nephrotoxisch bekannt ist und dass bei chronischer Niereninsuffizienz (in jedem Stadium) keine merklichen Auswirkungen auf die Arzneimitteldisposition vorhergesagt werden können.

Apremilast

Apremilast hat kein bekanntes nephrotoxisches Potenzial. In den Zulassungs-relevanten klinischen Studien gab es keinen Hinweis für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Nierenfunktion ^{148,245}.

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion, ist keine Dosisanpassung von Apremilast erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² oder Kreatininclearance < 30 ml/min), sollte die Dosis von Apremilast einmal täglich auf 30 mg reduziert werden. Zu Beginn der Behandlung sollte bei einer schweren Niereninsuffizienz nur die morgendliche Dosis als Tagesgesamtdosis verabreicht werden (Empfehlungen gemäß der Fachinformation).

Fumarsäureester

Bei Fumaraten ist eine potenziell Nephrotoxizität bekannt und sie können bei langfristiger Anwendung in seltenen Fällen eine irreversible, proximale renale tubuläre Nephropathie verursachen. Kürzlich durchgeführte Studien ²⁴⁶ zu Dimethylfumarat (bei MS) bestätigen, dass Proteinurie und eGFR-Reduktion häufiger auftreten als bei Placebo; die deutsche Leitlinie und die Fachinformation schreiben eine sorgfältige Überwachung von Serumkreatinin und die Einstellung der Behandlung bei signifikanten Veränderungen vor. Bei Gesunden werden Fumarate weitgehend durch ubiquitäre Esterasen verstoffwechselt, so dass bei CNE keine signifikanten Auswirkungen auf die Arzneimittelausscheidung ^{247,248} angenommen werden können.

Ciclosporin

Ciclosporin hat ein nachgewiesenes nephrotoxisches Potenzial. Eine akute Nephrotoxizität kann innerhalb von Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten, ist reversibel und entsteht aufgrund einer dosisabhängigen vaskulären Dysfunktion mit Verengung der afferenten Arteriolen, die zu einem erhöhten vaskulären Widerstand und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate führt. Es kann auch eine tubuläre Dysfunktion auftreten, die durch verminderte Magnesium-Reabsorption, verminderte Harnsäureausscheidung, verminderte Kalium- und Wasserstoffionensekretion und distale tubuläre Azidose gekennzeichnet ist.

Die chronische Nephrotoxizität^{249,250} ist weitgehend irreversibel und durch eine progressive arterioläre Hyalinose, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und glomeruläre Sklerose gekennzeichnet. Chronische Nephrotoxizität tritt wahrscheinlicher bei höheren Tagesdosen, größeren kumulativen Dosen und Langzeittherapie (mehr als 1-2 Jahre) auf. In einer Psoriasis-Langzeitstudie kam es bei Patienten mit einem Kreatininwert vor der Behandlung von $> 100 \mu\text{mol/L}$ häufiger zu Therapieabbrüchen. In einer Studie, die an Patienten mit (Stadium 5) terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt wurde, betrug die systemische Clearance etwa zwei Drittel der von Patienten mit normal funktionierender Niere. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird durch Dialyse entfernt.

In den Leitlinien wird empfohlen, CsA bei Menschen mit CNE mit Vorsicht anzuwenden; bei Patienten mit einer signifikanten Verminderung der Nierenfunktion (Stadium 3 oder mehr)²⁵¹ kann die CsA-Nephrotoxizität zu einer weiteren kritischen Funktionseinschränkung führen.

Methotrexat

MTX wird im Allgemeinen nicht als nephrotoxisch angesehen, wenn es in niedrigen Dosen bei inflammatorischen Erkrankungen eingesetzt wird. Allerdings wurde Fälle von Nierenschädigung unter MTX berichtet²⁵² und möglicherweise handelt es sich hierbei um ein zu selten berichtetes Ereignis. MTX und 7-Hydroxymethotrexat werden hauptsächlich über die Nieren, durch glomeruläre Filtration und aktiven Transport ausgeschieden. Daher ist die Methotrexat-Clearance im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz je nach Stadium reduziert (und damit das Risiko einer Toxizität erhöht). In einer Kohorte von 77 Patienten mit RA und verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz stand die Eliminationshalbwertszeit einer Einzeldosis intramuskuläres MTX (7,5-15 mg) in direktem Zusammenhang mit der GFR, mit einer Abnahme der MTX Ausscheidung um 44,7 % bei Patienten mit der schlechtesten Nierenfunktion (d. h. Kreatinin-Clearance $< 45 \text{ ml/min}$, was ungefähr dem Stadium 3b entspricht)²⁵³. Zusammenfassend deuten die Daten aus RCTs mit MTX bei rheumatoider Arthritis ebenfalls darauf hin, dass eine Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance $< 79 \text{ ml/min}$) die

Odds Ratio für schwere und pulmonale Toxizität um den Faktor vier erhöht, verglichen mit denen mit einer Kreatinin-Clearance > 99,8 ml/min (Referenzgruppe) ²⁵⁴. Es gibt keine Studien, die den Einsatz von MTX bei Psoriasis mit CNE untersuchen. Die US-Leitlinien ²⁹ betrachten die Nierenschädigung als relative Kontraindikation für MTX, und alle neueren RCTs mit einem MTX-Arm schließen Patienten mit "signifikanter" Nierenfunktionseinschränkung aus. Es gibt mehrere Fallberichte über lebensbedrohliche Toxizität nach Anwendung von MTX bei Dialysepatienten (zusammengefasst in ²⁵⁵). Leitlinien in der rheumatologischen Literatur, die sich weitgehend auf die beiden oben erwähnten Studien stützen, empfehlen die Vermeidung von MTX bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min und die Halbierung der Dosis bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min (zusammengefasst in ²⁵⁶).

Biologische Therapie

Bislang wurde Nephrotoxizität für keine der Biologika Gruppen (TNF-alpha-Antagonisten, IL-17A/IL-17RA-Antagonisten, IL-12/23p40-Antagonisten und IL-23p19-Antagonisten) als unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet. Die Clearance der Biologika sollte im Falle einer CNE (egal welchen Stadiums) nicht beeinträchtigt sein.

| | | |
|---|----|-----------------------------------|
| Die umfassende Beurteilung der Nierenfunktion wird bei allen Patienten mit Psoriasis mit bekannter oder vermuteter Nierenerkrankung vor einer Therapieeinleitung empfohlen . | ↑↑ | STARKER KONSENS KONSENSBASIERT |
| Es wird empfohlen , bei der Therapieauswahl einer systemischen Therapie für einen Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²) oder höher mit einem Nephrologen zusammenzuarbeiten, wenn durch die Therapie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auftreten kann oder das Medikament über die Niere ausgeschieden wird. | ↑↑ | |
| Es kann empfohlen werden , dass Acitretin*, Apremilast*, Fumarate*, Methotrexat* bei Psoriasis-Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden können (eGFR ≥30 mL/min/1,73m ²). *(eine vorsichtige Dosierung/Dosisanpassung kann erforderlich sein/für Apremilast erst bei <30) | ↑ | |
| Es kann empfohlen werden , Biologika bei Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und allen Stadien der Nierenschädigung einzusetzen. | ↑ | |
| Es wird nicht empfohlen , Ciclosporin, Fumarate oder Methotrexat bei Psoriasis-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²) anzuwenden. | ↓↓ | |