

### 3.11. Tuberkulose: Wie soll das Management bei Patienten mit Psoriasis und einem positivem Tuberkulose-Testergebnis erfolgen?

Dieses Kapitel basiert auf den Vorversionen der Leitlinie<sup>21,86</sup>. Es wurde eine systematische Suche durchgeführt, deren Einzelheiten im Leitlinienreport nachzulesen sind.

#### Interpretation positiver Befunde in IGRA

IGRA ist ein spezifischer Bluttest. Die Interpretation von IGRA-Testergebnissen (insbesondere von grenzwertigen Ergebnissen) kann aufgrund von Problemen bei den Cut-off-Werten, der Verschiebung von Konversions- und Reversionsraten über die Zeit und der unterschiedlichen Reproduzierbarkeit der Tests eingeschränkt sein. Im Falle von grenzwertigen Test -Ergebnissen kann eine Wiederholung des Tests ratsam sein<sup>308</sup>

Zur Unterscheidung zwischen aktiver und latenter TB wird von den Experten der Leitliniengruppe üblicherweise die Anamnese (Expositionsrisiko), Anzeichen und Symptome (z.B. aktueller Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Thorax-Röntgen<sup>309</sup> und Urinanalyse (Pyurie)<sup>310-312</sup> durchgeführt. Einzelheiten zur Differentialdiagnose von latenter versus aktiver TB finden Sie in den entsprechenden Leitlinien und Reviews<sup>308,309,313</sup>

#### **Risiko der TBC-Reaktivierung bei unterschiedlichen Behandlungen**

##### Konventionelle Therapien/“small molecules“

Es liegen nur wenige Daten über das Reaktivierungsrisiko mit Acitretin, Ciclosporin (CsA), Fumaraten, Methotrexat (MTX) und Apremilast vor. In den meisten veröffentlichten Leitlinien wird ein TB-Screening für diese Medikamente (mit Ausnahme von MTX und CsA) bisher nicht empfohlen<sup>314</sup>. Ein Screening vor der Behandlung mit MTX wird in der Fachinformation empfohlen. Die Sensitivität von IGRA kann durch konventionelle immunsuppressive Behandlungen beeinflusst werden, so dass ein anfängliches IGRA vorteilhaft sein kann, wenn ein späterer Wechsel, insbesondere von MTX zu anderen Medikamentenklassen, wahrscheinlich erscheint<sup>315</sup>.

##### Biologika

Es wurde ein höheres Risiko für eine latente TB-Reaktivierung unter Behandlung mit folgenden Wirkstoffen beobachtet (in absteigender Reihenfolge des Risikos): Infliximab, Adalimumab und Etanercept. Fälle von latenter TB-Reaktivierung unter Ustekinumab wurden in einer Langzeitstudie (bis zu 5 Jahre) berichtet<sup>228</sup>. Das Risiko einer Reaktivierung einer latenten TB scheint bei der Behandlung mit anti-IL 17- und anti-IL 23 gerichteten Antikörpern am geringsten zu sein<sup>117,316</sup>.

In einem systematischen Review von Snast et al. wurden 78 Patienten analysiert, die während einer biologischen Behandlung eine aktive TB entwickelten. Achtzig Prozent aller Fälle wurden mit Adalimumab oder Infliximab behandelt, 12% wurden mit Etanercept behandelt. Unter den anti-Interleukin-17-Wirkstoffen (Ixekizumab, Secukinumab und Brodalumab) wurde kein Fall von einer aktiven Tuberkulose berichtet; allerdings waren die gesamten Patientenexpositionsjahre für diese, zum Zeitpunkt der Analyse viel kürzer als für die TNF-alpha-Antagonisten. Die in diesem Review eingeschlossenen Patienten waren zunächst alle auf TB untersucht worden. In der Mehrzahl der Fälle hatten die Patienten keine Risikofaktoren für latente TB oder aktive TB und präsentierten sich meist mit extra-pulmonalen Symptomen innerhalb der ersten sechs Monate der Biologika-Therapie <sup>317</sup>.

Tabelle 45 gibt einen Überblick über die Screening-Praxis auf der Grundlage des Reaktivierungsrisikos bei antipsoriatischen Behandlungen. Die Risikobewertung kann aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume, in denen die Fälle auftraten, verzerrt sein. Zum Zeitpunkt der Einführung von TNF-alpha-Antagonisten wurde das TBC-Screening nicht immer durchgeführt, was dazu führte, dass weniger Tests durchgeführt wurden und mehr Patienten mit einer latenten TB den entsprechenden Medikamenten ausgesetzt waren. Zusätzlich zu den berichteten Fällen von TB-Reaktivierung sprechen pathophysiologische Überlegungen zur Immunantwort auf TB für die Gruppe der Anti-IL-17 und Anti-IL-23 als Behandlungsoptionen. Es wurde berichtet, dass IL-12 bei der TB-Immunantwort eine Rolle spielt.

**Tabelle 45: Übersicht der TBC-Screening Hinweise in den Fachinformationen und Darstellung der berichteten Fälle von Reaktivierung unter Therapie.**

Systemische Therapien		Test in Fachinformation gefordert?	Kommentare
<b>Konventionelle systemische Therapien</b>	Acitretin	Nein	Es wurden keine Fälle einer Reaktivierung berichtet <sup>318</sup> .
	Ciclosporin	Nein	Fälle einer Reaktivierung wurden bei Patienten, die Ciclosporin wegen einer Organtransplantation einnahmen, berichtet <sup>318</sup> .
	Fumarate	Nein	Es wurden keine Fälle einer Reaktivierung berichtet <sup>319,320</sup> .
	Methotrexat	✓	Fälle einer Reaktivierung wurden berichtet <sup>321</sup> .
<b>Small molecules</b>	Apremilast	Nein	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde nicht berichtet <sup>322</sup> .
<b>Anti-TNF alpha</b>	Etanercept	✓	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet <sup>323,324</sup> .

	Infliximab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet <sup>323,324</sup> .
	Adalimumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet <sup>323,324</sup> .
	Certolizumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde berichtet <sup>318,323</sup> .
<b>Anti-IL 12/23</b>	Ustekinumab	√	Risiko einer Reaktivierung unklar (Fälle wurden berichtet) <sup>318,325</sup> .
<b>Anti-IL 17</b>	Secukinumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet <sup>325</sup> .
	Ixekizumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet <sup>325</sup> .
	Brodalumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet <sup>325</sup> .
<b>Anti-IL 23</b>	Guselkumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet <sup>326</sup> .
	Tildrakizumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet <sup>55</sup> .
	Risankizumab	√	Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung wurde in klinischen Studien nicht berichtet <sup>327</sup> .
<b>Die berichteten Fälle müssen in Korrelation gesehen werden zum Zulassungsdatum des Medikaments (geltende Screening Regeln zu dieser Zeit zum sicheren Ausschluss einer TB?), insbesondere in Hinblick auf die Jahre und Anzahl der gegenüber dem Medikament exponierten Patienten.</b>			

Es <b>wird empfohlen</b> , die Entscheidung über die Einleitung immunsuppressiver Therapien bei Patienten mit Anzeichen einer latenten Tuberkulose und die Notwendigkeit einer prophylaktischen Anti-TB-Behandlung mit einem Spezialisten für Infektionskrankheiten zu besprechen (Einzelfallbetrachtung).	↑↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Bei Fällen einer latenten Tuberkulose <b>kann</b> als übliche Vorgehensweise die Einleitung einer prophylaktischen Therapie mit Isoniazid 300 mg für 9 Monate oder Rifampicin 600 mg für 4 Monate <b>empfohlen werden</b> , wobei die Einleitung der antibiotischen Therapie einen Monat vor Beginn der immunsuppressiven Therapie erfolgt.	↑	
TNF-Alpha-Antagonisten, als Behandlung für Patienten mit latenter TB, <b>werden nicht empfohlen</b> , es sei denn, es gibt keine anderen geeigneten Behandlungsmöglichkeiten.	↓↓	
Es <b>wird empfohlen</b> , bzgl. der Symptome und Zeichen einer Tuberkulose-Reaktivierung während der Therapie wachsam zu bleiben.	↑↑	

Für Patienten mit latenter TB, die einer systemischen Therapie bedürfen, **kann** die Auswahl einer der folgenden Optionen **empfohlen werden**: Acitretin oder Apremilast oder Fumarsäure-Ester/Dimethylfumarate oder eine Behandlung mit Medikamenten aus der Anti-IL 17- oder Anti-IL 23-Gruppe.

