

Dirk Maaßen (Maxdorf)

BESONDERE THERAPIESITUATIONEN

**entspricht Punkt 15 des Curriculums des
DDA-Zertifikates Psoriasis**

Dr. Maaßen hat für folgenden Firmen in der Vergangenheit für Studien, Vorträge oder Beratungstätigkeit Zuwendungen erhalten (Offenlegung gemäß FSA-Kodex):

AbbVie (Abbott), Biogen (Biogen Idec), Celgene, Janssen (Janssen-Cilag), Medac, MSD (Essex), Novartis, TEVA , UCB

Besondere Therapiesituationen

- Kinderwunsch
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Virushepatitis
- HIV-Infektion
- Tumoranamnese

Systemische antipsoriatische Therapie bei Kinderwunsch

ca. 50% aller Schwangerschaften sind nicht geplant

Finer LB Contraception 2011 (84): 478-485

Mazza D Aust N Z J Public Health 2014 (38): 110-111

Beratung bei Kinderwunsch zum Vererbungsrisiko bei Psoriasis

- beide Eltern mit Psoriasis: 50%
- ein Elternteil mit Psoriasis: 16%
- ein Geschwisterteil Psoriasis: 8%
- Konkordanz bei eineiigen Zwilligen: 70%
- Konkordanz bei zweieiigen Zwilligen: 30%

ca. 40% aller Psoriatiker haben einen Verwandten 1. Grades mit Psoriasis

Rademaker M Australas J Dermatol 2017 doi: 10.1111/adj.12641

Systemische antipsoriatische Therapie bei Kinderwunsch

- Einfluss auf die Fertilität
- Einfluss auf die Schwangerschaft bei Konzeption unter Therapie
- geschlechtsspezifische Unterschiede

Kinderwunsch des Mannes unter konventioneller Systemtherapie - was ist zu beachten?

Acitretin	Fertilität kann reversibel vermindert sein, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Apremilast	keine Humandaten verfügbar, aus Tierversuchen keine Hinweise auf negative Auswirkungen
Ciclosporin	Fertilität kann reversibel vermindert sein, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Fumarsäureester	keine negativen Auswirkungen bekannt, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Methotrexat	kann zu verminderter Spermienanzahl führen, kein Hinweis auf Mutagenität oder Teratogenität

Systemtherapeutika bei Kinderwunsch

Methotrexat

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 6 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 6 Monaten nach Absetzen von Methotrexat keinen Samen spenden.

Q: Fachinformation Metex (Stand 8/2018)

Thema	Präzisierung des Risikoprofils ausgewählter Arzneimittel für rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft
Schlüsselbegriffe	Schwangerschaft, Antirheumatika, Fehlbildungen, Embryopathie, Risikoabwägung, Fehlgeburtsrisiko
Ressort, Institut	Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
Auftragnehmer(in)	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
Projektleitung	Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Autor(en)	Dr. med. Corinna Weber-Schoendorfer, Dr. rer. nat. Evelin Wacker, Dr. rer. nat. Marc Oppermann, Dr. med. Maria Hoeltzenbein, Prof. Dr. med. Christof Schaefer
Beginn	01.01.2012
Ende	31.12.2014

Nach antirheumatischer MTX Therapie des Vaters zum Zeitpunkt der Konzeption (n=113) wurde kein erhöhtes Risiko für einen pathologischen Schwangerschaftsausgang beobachtet.

Rheumatology (Oxford). 2014 Apr;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390. Epub 2013 Dec 24.

No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study.

Weber-Schoendorfer C¹, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C.

⊕ Author information

Abstract

OBJECTIVE: There is increasing awareness of the potential impact of paternal exposures on pregnancy outcome. In particular this applies to MTX, which is used in low doses for the treatment of RA and other inflammatory diseases. MTX is associated with a specific pattern of malformations in fetuses of exposed women, but there is uncertainty concerning the risk of paternal low-dose MTX. The aim of this study was to investigate whether paternal low-dose MTX therapy around conception has an unfavourable effect on pregnancy outcome.

METHODS: We performed a prospective observational cohort study involving pregnancies fathered by men who were treated with low-dose MTX around conception. Pregnancies were identified through our Teratology Information Service. Pregnancy outcomes were compared with a cohort neither exposed to MTX nor to other teratogens. Outcomes evaluated were major birth defects, spontaneous abortion (SAB), elective termination of pregnancy, gestational age at delivery, and birth weight.

RESULTS: A total of 113 pregnancies with paternal low-dose MTX treatment were compared with 412 non-exposed pregnancies. Neither the rate of major birth defects [odds ratio (OR) 1.02, 95% CI 0.05, 7.0] nor the risk of SAB (hazard ratio 1.19, 95% CI 0.65, 2.17) was increased. Gestational age at delivery and birth weights did not differ significantly between groups. The rate of electively terminated pregnancies was increased in the MTX-exposed patients compared with controls.

CONCLUSION: Our study does not confirm an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose MTX therapy. The reassuring findings do not support the necessity of a 3-month MTX-free interval until conception. In the case of unavoidable paternal MTX therapy, it seems reasonable not to postpone family planning.

Kinderwunsch des Mannes unter Biologika-Therapie - was ist zu beachten?

Adalimumab	kann die Spermienqualität verbessern, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Etanercept	kann die Spermienqualität verbessern, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Infliximab	kann die Spermienqualität verbessern, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Certolizumab	kann die Spermienqualität verbessern, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich

Rademaker M et al. Australas J Dermatol 2017 doi: 10.1111/adj.12641

Kinderwunsch des Mannes unter Biologika-Therapie - was ist zu beachten?

Brodalumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 8 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Ixekizumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 10 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Guselkumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 12 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Secukinumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 20 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Ustekinumab	Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 15 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Tildrakizumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 21 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Risankizumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 17 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen

Die Zeitangaben entsprechen der Auswaschphase, errechnet aus der 5-fachen biologischen Halbwertszeit

Kinderwunsch der Frau unter konventioneller Systemtherapie - was ist zu beachten?

Acitretin	3 Jahre Therapiepause wegen Transformation in Etretinat ($t_{1/2}=120d$) unter Alkoholeinfluss, stark mutagen und teratogen
Apremilast	Frauen im gebärfähigen Alter müssen unter der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, Auswaschphase 2 Tage
Ciclosporin	Fertilität kann reversibel vermindert sein, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich, nicht mutagen, nicht teratogen
Fumarsäureester	keine negativen Auswirkungen bekannt, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Methotrexat	Frauen im gebärfähigen Alter müssen unter der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, Auswaschphase 6 Monate

Kinderwunsch der Frau unter Biologika-Therapie - was ist zu beachten?

Adalimumab	nur wenig Daten verfügbar, Fertilität nicht beeinträchtigt, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Etanercept	nur wenig Daten verfügbar, Fertilität nicht beeinträchtigt, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Infliximab	nur wenig Daten verfügbar, Fertilität nicht beeinträchtigt, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich
Cetolizumab	nur wenig Daten verfügbar, Fertilität nicht beeinträchtigt, keine Unterbrechung der Therapie bei Kinderwunsch erforderlich

Rademaker M et al. Australas J Dermatol 2017 doi: 10.1111/adj.12641

Kinderwunsch der Frau unter Biologika-Therapie - was ist zu beachten?

Brodalumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 8 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Ixekizumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 10 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Guselkumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 12 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Secukinumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 20 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Tildrakizumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 17 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Ustekinumab	Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 15 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen
Risankizumab	keine Humandaten verfügbar, sicherheitshalber 21 Wochen vor Konzeption Therapie aussetzen

Die Zeitangaben entsprechen der Auswaschphase, errechnet aus der 5-fachen biologischen Halbwertszeit

Systemische antipsoriatische Therapie in der Schwangerschaft

Rechtliche Situation bei „Off-Label-Use“ in der Schwangerschaft

Zulässig, wenn Medikament mit Zulassungsausschluss Schwangerschaft

1. nach aktuellem wissenschaftlichem Stand hinreichend wirksam und unbedenklich ist und
2. eine vergleichende Risikobewertung stattgefunden hat, die ergeben hat, dass kein anderes wirksames, sicheres Medikament (mit Zulassung) zur Verfügung steht und eine Nichtbehandlung im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter wäre

Kayser U. und Schaefer C.: Gynäkologische Endokrinologie DOI 10.1007/s10304-016-0102-2 online 15.11.2016

Schäden durch Fehlinformationen zur Pharmakotherapie in der Schwangerschaft

- Vorenthaltung einer möglichen Therapie
- Verordnung unzureichend erprobter Medikamente
- schlechte Compliance
- Überreaktion nach Einnahme vermeintlich riskanter Mittel bis hin zum Schwangerschaftsabbruch

Kayser U. und Schaefer C.: Gynäkologische Endokrinologie DOI 10.1007/s10304-016-0102-2 online 15.11.2016

Seriöse Informationsquellen, die immer verfügbar sind

- Fachinformationen bei www.rote-liste.de
- Internetdatenbank: www.embryotox.de

Kayser U. und Schaefer C.: Gynäkologische Endokrinologie DOI 10.1007/s10304-016-0102-2 online 15.11.2016

Fumarsäureester und Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: GERING

1. Trimenon: Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (keine Studien veröffentlicht). Bei embryotox.de sind aktuell 39 Schwangerschaften mit 26 Lebendgeburten dokumentiert ohne Hinweis auf spezifische embryotoxische Effekte.

2.+3. Trimenon: Keine publizierten Daten zur Exposition in der Spätschwangerschaft vorhanden. Erhebliches fetotoxisches Risiko erscheint jedoch unwahrscheinlich.

www.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Methotrexat (MTX) und Schwangerschaft

Hohes teratogenes Risiko mit variablem Muster an Fehlbildungen

- klassische MTX-Erbryopathie: faziale Dymorphie, Ossifikationsdefekte, Schädelanomalien, Kleinwuchs, Gliedmaßenanomalien (v.a. Abortversuch auftretend)
- bei üblichen Dosierungen von 7.5-25mg/Woche wurde deutlich erhöhte Spontanabortrate und leichte Erhöhung des Gesamtfehlbildungsrisikos beobachtet (n=324)

Bei versehentlicher Exposition in ungewollter Schwangerschaft ist Therapie sofort zu beenden

Vor geplanter Schwangerschaft sollte 6 Monate Therapiepause erfolgen.

Kayser U. und Schaefer C.: Gynäkologische Endokrinologie DOI 10.1007/s10304-016-0102-2 online 15.11.2016
Weber-Schoendorfer et al (2014) Arthritis Rheumatol 66: 1101-1110

Ciclosporin und Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: SEHR HOCH

1. Trimenon: Über 2000 Schwangerschaften in Registern dokumentiert (meist Organtransplantierte) ohne Hinweis auf Teratogenität

2.+3. Trimenon: Intrauterine Wachstumsverzögerung, vermehrte Rate an Schnittenbindungen und vermehrte mütterliche Komplikationen beschrieben. Unterscheidung zwischen Effekten der mütterlichen Erkrankung und Medikamentennebenwirkung nicht möglich.

www.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Acitretin und Schwangerschaft

- Acitretin wie alle Retinoide stark teratogen
- durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol kann Acitretin (HWZ: 4 Tage) zu Etreinat umgewandelt werden (HWZ: 120 Tage)
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen strikte Verhütung 4 Wochen vor, unter und 3 Jahre nach der Therapie durchführen
→ in der Praxis nicht durchführbar
- Patienten dürfen unter und 3 Jahre nach der Therapie kein Blut spenden

Fachinformation Acicutan® (Stand 11/2016)

Apremilast und Schwangerschaft

- Schwangerschaft muss vor der Behandlung ausgeschlossen werden
- zuverlässiges Verhütungsmittel während der Therapie erforderlich
- bei höheren Dosen tierexperimentell: negative Auswirkungen (erhöhte embryofetale Verluste, vermindertes fetales Gewicht, verzögerte Ossifikation)

Fachinformation Otezla (Stand 1/ 2015)

Etanercept und Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: HOCH

1. Trimenon: Ca. 300 Fälle dokumentiert ohne eindeutigen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Beobachtete Fehlbildungen wiesen kein Muster auf. Eine Studie mit ebenfalls >300 exponierten Schwangerschaften zeigte dagegen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (nur Abstract veröffentlicht)

2.+3. Trimenon: Etanercept geht nur in geringen Maße diaplazentar über. Keine Hinweise auf fetotoxische Wirkung. Entwicklung des fetalen und neonatalen Immunsystems könnte gestört werden.

www.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Infliximab und Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: HOCH

1. Trimenon: Ca. 600 Fälle dokumentiert ohne eindeutigen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Beobachtete Fehlbildungen wiesen kein Muster auf.

2.+3. Trimenon: hohe Konzentration im Blut von Neugeborenen messbar. Besondere Zurückhaltung mit Therapie nach der 30. SSW empfohlen. Mittlere kindliche Clearancezeit nach der Geburt 7.3 Monate (cave: Impfungen, Infekte)

www.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Adalimumab und Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: HOCH

1. Trimenon: Über 1000 Fälle dokumentiert ohne eindeutigen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Beobachtete Fehlbildungen wiesen kein Muster auf.

2.+3. Trimenon: hohe Konzentration im Blut von Neugeborenen messbar. Mittlere kindliche Clearancezeit nach der Geburt 4 Monate (cave: Impfungen, Infekte)

Q: www.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Cetolizumab pegol und Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: MITTEL

- 1. Trimenon:** Es wurden bisher 528 Schwangerschaften bei 367 lebend geborenen Kindern dokumentiert ohne Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko.
- 2.+3. Trimenon:** sehr geringe bis keine Konzentration im Blut von Neugeborenen messbar. Lebendimpfungen frühestens nach 5 Monaten.

Certolizumab pegol ist als einziges Biologikum zur Anwendung während der Schwangerschaft zugelassen

Q: www.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Ustekinumab in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung
- Anwendung in der Schwangerschaft sollte möglichst vermieden werden

Fachinformation Stelara®(Stand 10/2016)

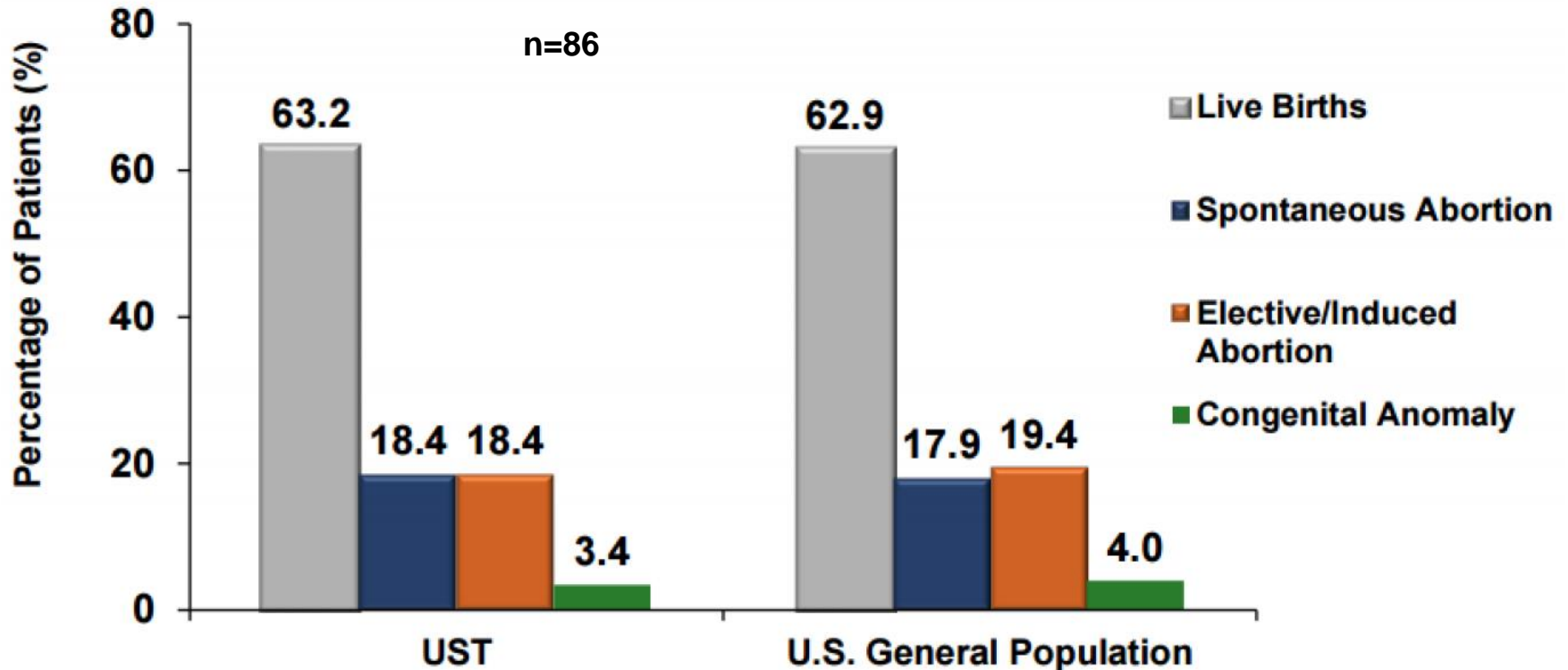
Schwangerschaften nach maternalen Exposition mit Ustekinumab

498 Schwangerschaften mit maternaler Ustekinumab-Exposition dokumentiert

- 128 unauffällige Lebendgeburten
- 17 Lebensgeburten mit kongenitalen Anomalien
- 40 elektive Abbrüche
- 53 Aborte
- 10 Frühgeburten
- 2 ektopen Schwangerschaften
- 1 neonataler Todesfall
- 247 Verlauf unbekannt oder SS noch nicht beendet

Firmendaten Janssen Stand 18.01.2017

Schwangerschaftsverläufe nach Ustekinumab-Exposition im Vergleich zur Normalbevölkerung



Naureckas S, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Psoriasis and Psoriatic Arthritis Exposed to Ustekinumab (P3106). Poster presented at: American Academy of Dermatology; 2016.

Secukinumab in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung
- Anwendung in der Schwangerschaft sollte vermieden werden

Fachinformation Cosentyx®(Stand 4/2016)

Ixekizumab in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: SEHR GERING

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung
- Anwendung in der Schwangerschaft sollte möglichst vermieden werden

Fachinformation Taltz®(Stand 10/2016)

Guselkumab in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung
- Anwendung in der Schwangerschaft sollte möglichst vermieden werden

Fachinformation Tremfya®(Stand 11/2017)

Brodalumab in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung
- Anwendung in der Schwangerschaft sollte möglichst vermieden werden

Fachinformation Kyntheum®(Stand 9/2017)

Tildrakizumab in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung
- Anwendung in der Schwangerschaft sollte möglichst vermieden werden

Fachinformation Ilumetri®(Stand 9/2018)

Risankizumab in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung
- Anwendung in der Schwangerschaft sollte möglichst vermieden werden

Fachinformation Skyrizii®(Stand 4/2019)

Systemische antipsoriatische Therapie in der Stillzeit

Fumarsäureester in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: KEINE

- Daten zum Übergang in die Muttermilch liegen nicht vor.
- Es liegen keine systematischen Beobachtungen oder Fallbeschreibungen zur Anwendung von Fumarsäureestern in der Stillzeit vor.
- Es gibt aber auch keine Hinweise auf ein toxisches Risiko beim gestillten Kind.

Fazit: Auf die Anwendung von Fumarsäureestern in der Stillzeit sollte verzichtet werden.

Methotrexat in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: KEINE

- Daten zum Übergang in die Muttermilch liegen nicht vor.
- Es liegen keine systematischen Beobachtungen oder Fallbeschreibungen zur Anwendung von Fumarsäureestern in der Stillzeit vor.
- Es gibt aber auch keine Hinweise auf ein toxisches Risiko beim gestillten Kind.

Fazit: Auf die Anwendung von Methotrexat in der Stillzeit sollte verzichtet werden.

Ciclosporin in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: KEINE

- Daten zum Übergang in die Muttermilch liegen nicht vor.
- Es liegen keine systematischen Beobachtungen oder Fallbeschreibungen zur Anwendung von Fumarsäureestern in der Stillzeit vor.
- Es gibt aber auch keine Hinweise auf ein toxisches Risiko beim gestillten Kind.

Fazit: Auf die Anwendung von Methotrexat in der Stillzeit sollte verzichtet werden.

Acitretin in der Stillzeit

- Stillzeit in Fachinformation als Kontraindikation aufgeführt
„Acitretin darf bei stillenden Müttern nicht angewendet werden“
- keine Stellungnahme zu Acitretin bei „embryotox.de“

Fazit: Keine Anwendung von Acitretin in der Stillzeit

Fachinformation Acicutan®Stand 9/2016

Apremilast in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: KEINE

- Apremilast wurde in der Milch latierender Mäuse nachgewiesen
- es ist aber nicht bekannt, ob Apremilast oder dessen Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergeht
- ein Risiko für das gestillte Kind kann daher mit ausgeschlossen werden

Fazit: Keine Anwendung von Apremilast in der Stillzeit

Fachinformation Otezla® Stand 12/2017

Etanercept in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: SEHR GERING

- Etanercept wurde nach subkutaner Gabe in geringen Mengen in der Muttermilch nachgewiesen
- orale Bioverfügbarkeit sehr gering
- Konzentration zu gering, um beim Säugling biologische Wirkungen auszulösen

Fazit: Die Etanercept-Gabe während der Stillzeit scheint bei reif geborenen Säuglingen akzeptabel zu sein

Qwww.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Infliximab in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: SEHR GERING

- Infliximab in geringen Mengen in der Muttermilch und im Plasma gestillter Kinder möglich
- sehr geringe orale Bioverfügbarkeit
- in den wenigen Fallberichten keine negativen Auswirkungen auf gestillte Kinder berichtet

Fazit: Wenn Infliximab nach sorgfältiger Prüfung möglicher Alternativen das geeignetste Medikament für die Patientin ist, ist das Stillen dabei akzeptabel

Adalimumab in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: SEHR GERING

- Adalimumab in geringen Mengen in der Muttermilch möglich (<1/1000 der mütterlichen Serumkonzentration)
- sehr geringe orale Bioverfügbarkeit
- in den wenigen Fallberichten keine negativen Auswirkungen auf gestillte Kinder berichtet

Fazit: Wenn Adalimumab nach sorgfältiger Prüfung möglicher Alternativen das geeignetste Medikament für die Patientin ist, ist das Stillen dabei akzeptabel

Q: www.embryotox.de – Abruf 01.09.2019

Certolizumab Pegol in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: GERING

- in einer Studie (n=17) wurde ermittelt, Anteil von 0.04-0,3% CP innerhalb von 24H in Muttermilch übergeht
- CP wird bei oraler Aufnahme im GIT abgebaut
- in den wenigen Fallberichten keine negativen Auswirkungen auf gestillte Kinder berichtet

Fazit: Certolizumab Pegol darf in der Stillzeit angewendet werden (Fachinfo) – Certolizumab Pegol in der Stillzeit ist akzeptabel (embryotox)

Ustekinumab in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanz bei embryotox.de nicht gelistet
- nicht bekannt, ob Ustekinumab in die menschliche Muttermilch übergeht
- Tierexperimentell Übergang in geringen Mengen in die Muttermilch nachgewiesen

Fazit: Keine Anwendung von Ustekinumab in der Stillzeit

Fachinformation Stelara® Stand 10/2016

Secukinumab, Ixekizumab, Guselkumab, Brodalumab, Tildrakizumab und Risankizumab in der Stillzeit

Erfahrungsumfang: KEINE

- Substanzen bei embryotox.de nicht gelistet
- nicht bekannt, ob die Substanzen in die menschliche Muttermilch übergehen

Fazit: Keine Anwendung in der Stillzeit

Fachinformation Cosentyx® (Stand 4/2016)
Fachinformation Taltz® (Stand 10/2016)
Fachinformation Kyntheum® (Stand 7/2017)
Fachinformation Tremfya® (Stand 11/2017)
Fachinformation Ilumeti® (Stand 9/2018)
Fachinformation Skyrizi® (Stand 4/2019)

Antipsoriatische Therapie bei Virus-Hepatitis

Psoriasis und Hepatitis A

- Hepatitis A ist eine selbstlimitierte vollständig ausheilende Virusinfektion
- Screening auf Hepatitis A ist prätherapeutisch nicht erforderlich
- ein Z.n. Hepatitis A hat keinen Einfluss auf therapeutische Entscheidungen

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Psoriasis und Hepatitis B

- Hepatitis B (akut/chronisch/ausgeheilt) stellt eine relative Kontraindikation für MTX-Therapie dar (gesteigerte Hepatotoxizität)
- Hepatitis B-Screening wird vor einer Therapie mit MTX, CsA und Biologika empfohlen (Konsens)
- empfohlene Screening-Parameter:
anti-HBc, anti-HBs, HBsAg

European S3-Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris – Update 2015

Psoriasis und Hepatitis B

- wenn kein HBsAg und kein Anti-HBc nachweisbar sind, hat Patient nie eine HBV gehabt
→ jede Systemtherapie möglich
- HBsAg positiv → stattfindende Virusreplikation
→ keine Systemtherapie → Hepatologe
- Anti-HBc positiv + HBsAg negativ → Z.n. Hepatitis B
→ Anti-HBc-only-Status

European S3-Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris – Update 2015

systemische Psoriasis-Therapie bei Zustand nach Hepatitis B

- HBsAg negative und Anti-HBc positive Patienten
- in langlebigen Leberzellen bleibt Genom des HBV als „covalently-closed-circular“(ccc)-DNA zurück
- durch Immunsuppression kann es zur Reaktivierung der HBV-Replikation kommen
- Kontrolle der HBV-DNA
- antivirale Therapie mit Entecavir oder Tenofovir bei HBV-DNA-Nachweis (Hepatologe)
- falls keine HBV-DNA nachweisbar → Ko alle 1-3 Mo
- bei Serokonversion → antivirale Therapie

European S3-Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris – Update 2015

EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus infection J Hepatol 2017 (67): 370-398

Psoriasis und Hepatitis C

- Hepatitis C (akut/chronisch/ausgeheilt) stellt eine relative Kontraindikation für MTX-Therapie dar (gesteigerte Hepatotoxizität)
- Hepatitis C-Screening wird vor einer Therapie mit MTX und Biologika empfohlen (Konsens)
- empfohlene Screening-Parameter: anti-HCV

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

systemische Psoriasis-Therapie bei Zustand nach Hepatitis C

- bei Zustand nach ausgeheilter Hepatitis C kann eine immunsuppressive Therapie ohne weitere serologische Untersuchungen erfolgen

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Antipsoriatische Therapie bei HIV-Infektion

Psoriasis und HIV-Infektion

- Psoriasis tendiert bei HIV-positiven Patienten zu schwereren Verläufen
- Schwere der psoriatischen Hautveränderungen korreliert mit der HIV-Last
- Einsatz von HAART (highly active antiretroviral treatments) stellt eine First-Line-Therapie der Psoriasis dar

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Therapie der Psoriasis bei HIV-Infektion (I)

- HAART + Lokalthherapie (Kortikosteroide und/oder Vitamin-D3-Analoga) als First-Line-Therapie bei moderater Psoriasis empfohlen (starker Konsens)
- HAART + Lokalthherapie und/oder Lichttherapie (311nm) als First-Line-Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis empfohlen (starker Konsens)
- HAART + Acitretin wird als Second-Line-Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vorgeschlagen (starker Konsens)

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Therapie der Psoriasis bei HIV-Infektion (II)

- es wird vorgeschlagen MTX, CsA oder Biologika nur bei schwerer therapieresistenter Psoriasis und gut kontrollierter HIV-Infektion unter HAART in Kooperation mit einem HIV-Spezialisten durchzuführen (starker Konsens)
- es wird vorgeschlagen den Einsatz von Biologika nur bei Therapieversagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gg. konventionelle Systemtherapeutika zu erwägen (Konsens)

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Therapie der Psoriasis bei HIV-Infektion (III)

- es wird vorgeschlagen, Etanercept als Biologikum der Wahl bei schwerer therapieresistenter Psoriasis mit gut kontrollierter HIV-Infektion unter HAART einzusetzen (Konsens)

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Antipsoriatische Therapie bei positiver Tumoranamnese

Probleme bei der evidenzbasierten Beantwortung dieser Frage

- Patienten mit malignen Tumoren in der Vorgeschichte werden aus i. d. Regel bei Zulassungsstudien „neuer Medikamente“ ausgeschlossen
- auch in Registerdaten ist die Anzahl der dokumentierten Patienten mit positiver Tumoranamnese gering
- Beantwortung der Frage daher nur auf dem Niveau einer Expertenmeinung möglich

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Expertenempfehlungen zur Psoriasis-Therapie bei positiver Tumoranamnese

- zur Behandlung werden topische Therapien, Lichttherapie (311nm) oder Acitretin empfohlen (starker Konsens)
- bei unzureichendem Ansprechen dieser Therapien wird die Behandlung mit MTX vorgeschlagen (Konsens)
- es wird empfohlen die Entscheidung über die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit einem Onkologen zu diskutieren (Konsens)

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Expertenempfehlungen zur Psoriasis-Therapie bei positiver Tumoranamnese

- in die Entscheidung über die Therapie sollte der Tumortyp und das Tumorstadium, das Rezidivrisiko und der Leidensdruck des Patienten einfließen (starker Konsens)
- bei Tumoren mit guter Prognose und nicht anderweitig kontrollierbaren Psoriasissschüben sollte schon früher der Einsatz immunsuppressiver Medikamente erwogen werden. In diesem Fall wird vorgeschlagen bevorzugt MTX einzusetzen (starker Konsens)

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015

Antipsoriatische Therapie bei älteren Menschen

Besondere Therapiesituation beim älteren Patienten

- 80% der Patienten >65a haben mindestens 1 chronische Erkrankung
- Menschen zwischen 70 und 90 haben meist zwischen 5 und 10 Dauerdiagnosen

Multimorbidität führt zu Polypharmazie

- Arzneimittelwechselwirkungen von besonderer Bedeutung

Berthold HK et al (2009) Internist (50):1415–1424

Ciclosporin-Wechselwirkungen 1

Zunahme des Ciclosporinspiegels (Hemmung CYP3A) durch:

Calciumantagonisten (Diltiazem, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil, Mibefradil), Amiodaron, Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Posinomycin, Pristinamycin), Doxycyclin, Gentamicin, Tobramycin, Ticarcillin, Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), Ketoconazol und - weniger ausgeprägt - Fluconazol und Itraconazol, orale Kontrazeptiva, androgene Kortikoide (Norethisteron, Levonorgestrel, Methyltestosteron, Ethinylestradiol), Danazol, Allopurinol, Bromocriptin, Methylprednisolon (hohe Dosen), Ranitidin, Cimetidin, Metoclopramid, Propafenon, Proteaseinhibitoren (z. B. Saquinavir), Acetazolamid, Amicazin, Statine (vor allem Atorvastin und Simvastatin), Cholsäure und -derivate (z. B. Ursodesoxycholsäure), Grapefruitsaft

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017

Ciclosporin-Wechselwirkungen 2

Abnahme des Ciclosporinspiegels (Induktion CYP3A) durch:

Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Metamizol, Rifampicin, Octreotid, Ticlopidin, Nafcillin, Probuco, Troglitazon, intravenös verabreichtes Sulfadimidin und Trimethoprim, Johanniskraut-haltige Präparate

Mögliche Verstärkung nephrotoxischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch:

Aminoglykoside (z. B. Gentamycin, Tobramycin), Amphotericin B, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Melphalan, nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Diclofenac, Naproxen, Sulindac). Bei diesen Präparaten wird eine häufigere Bestimmung der Kreatininwerte empfohlen, ggf. Verringerung der Dosis des Begleitmedikaments. Möglich ist eine erhebliche (reversible) Einschränkung der Nierenfunktion bei Fibraten (z. B. Bezafibrat und Fenofibrat).

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017

Ciclosporin-Wechselwirkungen 3

Mögliche Verstärkung von Myopathien durch:

die gleichzeitige Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine), daher sorgfältige Risikoabwägung.

Andererseits können unter Therapie mit Ciclosporin erhöhte Plasmaspiegel von Arzneimitteln aufgrund einer verminderten Clearance auftreten. Dies gilt z. B. für Digoxin, Colchicin, Prednisolon, einige HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Lovastatin) und Diclofenac. Ursächlich ist wahrscheinlich ein verminderter first-pass Effekt (erhöhte Gefahr einer Nierenschädigung).

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017

Ciclosporin-Wechselwirkungen 4

Erhöhtes Risiko einer Gingivahyperplasie bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin; verstärkte Immunsuppression / Tumorbildung bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Immunsuppressiva oder tumorinduzierenden Stoffen; eine Impfung kann weniger effektiv sein; Ciclosporin kann die Wirkung Progesteron-haltiger Kontrazeptiva vermindern; bei hohen Dosen von Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon erhöhtes Risiko zerebraler Krampfanfälle. Wegen des Disulfiram-ähnlichen Effektes, der nach Verabreichung von N-Methyl-Thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017

Besondere Therapiesituation bei älteren Patienten

- Arzneimittelwechselwirkungen von besonderer Bedeutung
 - Medikamentenanamnese und Frage nach neuen Medikamenten bei jeder Visite
 - regelmäßige Unterrichtung des GPs über die Therapie
 - sorgfältige Prüfung von Wechselwirkungen
- altersphysiologischer Rückgang der glomerulären Filtrationsrate → evtl. Dosisanpassung erforderlich
- besonders wichtig ist Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance $<50\text{ml/min}$ und renaler Elimination $>50\%$

konventionelle Systemtherapien bei älteren Patienten

Acitretin	Dosierungsempfehlungen entsprechen denen für andere Erwachsene
Apremilast	für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich
Ciclosporin	bei älteren Patienten ist die Nierenfunktion besonders sorgfältig zu überwachen, cave: Wechselwirkungen
Fumarsäureester	nicht zu erwarten, dass Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich ist
Methotrexat	ältere Patienten sollten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden (Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion)

TNFalpha-Blocker bei älteren Patienten

Adalimumab Dosisanpassung nicht erforderlich

Certolizumab Dosisanpassung nicht erforderlich

Etanercept Dosisanpassung nicht erforderlich

Infliximab Dosisanpassung nicht erforderlich

Biologika-Therapien bei älteren Patienten

Brodalumab	das Alter hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Brodalumab
Guselkumab	es ist keine Dosisanpassung erforderlich <65a liegen nur begrenzte Erfahrungen vor
Ixekizumab	>65a keine Dosisanpassung erforderlich >75a liegen nur eingeschränkte Informationen vor
Risankizumab	es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten >65a vor
Secukinumab	es ist keine Dosisanpassung erforderlich
Tildrakizumab	es ist keine Dosisanpassung erforderlich
Ustekinumab	es ist keine Dosisanpassung erforderlich

Fazit

- persönliche Defizite der Patienten berücksichtigen (Komobilitäten, Motorik, Kognition.....)
- Wechselwirkungen müssen in besonderer Weise berücksichtigt werden
- Kooperation mit dem Hausarzt besonders wichtig
- keine Therapie vorenthalten, nur weil Patienten älter sind

**Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Jetzt ist Zeit für Ihre Fragen!