



INSIGHT IMMUNOLOGY

We share essential expertise.

CME-MODUL II

Therapie der Psoriasis-Arthritis

In Modul 1 (in Teil 1 und 2) wurden die Grundlagen der PsA als Komorbidität der Psoriasis dargestellt. In diesem Modul widmen wir uns den therapeutischen Möglichkeiten.

PsA

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) kann sehr variabel als Mon-/Oligo- oder Polyarthritis auftreten. Grundsätzlich können neben der Arthritis Entzündungen an allen Komponenten des Bewegungsapparates auftreten. Daher klagen die Patienten bei der rheumatologischen Untersuchung nicht nur über Symptome der Arthritis, sondern oft auch einer Beteiligung des Achsenskeletts (ca. 40 % der Patienten mit PsA), einer Enthesitis (ca. 30 %), Daktylitis (ca. 40 %) oder der Psoriasis mit Haut- und Nagelbefall (ca. 80 %).

Darüber hinaus sind auch Komorbiditäten wie koronare Herzerkrankung, schwere Herzinsuffizienz oder eine Infektneigung häufig mit der Psoriasis-Arthritis assoziiert (s. Modul 1).

Inhalte dieses Lernmoduls sind:

■ Therapieentscheidung	2
■ Generelle Behandlungsprinzipien	2
■ Systemische Glucocorticosteroide	3
■ Methotrexat bei PsA?	4
■ Apremilast (Immunmodulator)	6
■ Wirkansatz	7
■ Nebenwirkungen	9
■ TNF-alpha-Inhibitoren	10
■ Secukinumab	11
■ Fazit	12
■ Literatur	14
■ CME-Testfragen	16
■ Impressum	19

Partner: Dieses CME-Modul wird zweckneutral unterstützt von *Celgene Deutschland / InSight Immunology*.

Therapieentscheidung

Bei der **Entscheidung über die optimale Therapie** wird berücksichtigt, welche weiteren Krankheitsmanifestationen und Komorbiditäten beim individuellen Patienten zusätzlich zur Psoriasis-Arthritis vorliegen. Bei einem Patienten mit Psoriasis-Arthritis und Enthesitis kann die Selektion der Medikamente anders aussehen, als bei einem Patienten mit Psoriasis-Arthritis und Beteiligung des Achsenskeletts.

Auch die Komorbiditäten spielen eine wesentliche Rolle in der Wahl der Medikamente. Beispielsweise ist eine schwere Herzinsuffizienz eine Kontraindikation gegen den Einsatz von TNF-alpha-Blockern, oder ein Morbus Crohn ein Risiko beim Einsatz von IL-17 blockierenden Medikamenten.

Bei Wahl des Medikaments muss der Patient mit seinen Präferenzen einbezogen werden („shared decision“).

Die therapeutischen Prinzipien im Falle der Psoriasis-Arthritis mit allen weiteren Manifestationen werden durch die Empfehlungen der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (**GRAPPA**)“ geregelt [1]. Zusätzlich gibt es noch Empfehlungen der European League against Rheumatism (**EULAR**), die sich aber im Wesentlichen auf **rheumatologische Aspekte** der Psoriasis-Arthritis beziehen [2].

Generelle Behandlungsprinzipien

Ziel der Behandlung ist eine möglichst **niedrige Krankheitsaktivität**. Auf diese Weise soll die Lebensqualität verbessert, die soziale Teilnahme erhalten und bei der Gruppe der Patienten mit destrukturierender Gelenkerkrankung deren **Progression aufgehalten** werden. Remissionskriterien gibt es bei der Psoriasis-Arthritis allerdings noch nicht. Zusätzlich zur Behandlung mit **Medikamenten** sollten die Patienten zu einer **Physiotherapie** angehalten werden. Besonders wichtig ist die **Bewegungstherapie**. Oft ist auch eine **Ergotherapie** sinnvoll. Zumindest bei übergewichtigen Patienten mit Psoriasis-Arthritis sollten eine **Ernährungsberatung** und eine Gewichtsreduktion erfolgen. Das Rauchen sollte eingestellt werden.

Behandlung der Psoriasis-Arthritis mit Medikamenten

Neben der o. g. Berücksichtigung von Komorbiditäten und extraartikulären Manifestationen der Erkrankung sind der Schweregrad (s. Modul 1) der Arthritis sowie die Vortherapie entscheidend für die Auswahl der Medikamente.

- Bei einer Monarthritis reichen oft lokale Glucocorticosteroidinjektionen aus [3].
- Bei einer **milden Oligoarthritis ohne Nachweis von Erosionen und ohne funktionelle Beeinträchtigungen** kann die Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ausreichen. Bei der Polyarthritis werden sie oft ergänzend zu Basistherapien verordnet. Allerdings müssen beim Einsatz nicht-steroidaler Antiphlogistika deren **Kontraindikationen** berücksichtigt werden. Das Risiko **kardiovaskulärer Ereignisse** ist bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis meistens erhöht. Eine Herz- und Niereninsuffizienz ist häufig.

Falls die Therapie mit NSAIDs nicht ausreichend wirkt, ist bei der Oligoarthritis wie schon primär bei der Polyarthritis eine Behandlung mit „Disease modifying Antirheumatic Drugs (**DMARDs**)“ indiziert. Obwohl formal nicht gezeigt wurde, dass sie den radiologischen Progress der Psoriasis-Arthritis aufhalten, wird der Begriff „DMARD“ in Anlehnung an die Behandlung der rheumatoiden Arthritis dennoch verwendet. Meistens wird **Methotrexat** für die Initialtherapie ausgewählt.

Weiterführende Informationen (Gegenstand der CME-Fragen)

NSAID

Indikation

Treten Gelenkschmerzen und nur gelegentlich Gelenkentzündungen bei Patienten mit PsA auf, ist zunächst ein Therapieversuch mit NSAR alleine oder in Kombination mit niedrig dosierten Steroiden möglich. Dies sollte unter engmaschiger klinischer und regelmäßiger radiologischer Kontrolle erfolgen.

Wirkansatz

NSAR wirken analgetisch und antiphlogistisch. Durch ihre rasche Wirkweise führen sie schnell eine Schmerzlinderung herbei. Bei (Gelenk-)Entzündungen treten vermehrt Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels wie Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene auf. NSAR verringern über die Hemmung der Cyclooxygenase insbesondere die Prostaglandinsynthese. Die verschiedenen konventionellen Präparate (Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam etc.) unterscheiden sich in der Halbwertszeit und in der sich daraus ergebenden Häufigkeit der Applikation.

Eine Therapie mit NSAR ist allerdings nur symptomatisch, eine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist mit ihnen alleine nicht möglich.

Systemische Glucocorticosteroide

Diese werden nach den Daten der Kerndokumentation bei 23 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis eingesetzt. Sie sollten grundsätzlich zurückhaltend, möglichst kurz und vor allem bei **schwerer, rasch progredienter Arthritis** verordnet werden. Sie führen zu einer raschen Besserung der Gelenk- und Haut-Manifestationen. In einigen Fällen trat nach Dosisreduktion bzw. Absetzen im späteren Verlauf eine generalisierte pustulöse Psoriasis als sogenanntes **Rebound-Phänomen** auf. Anhand jüngerer Untersuchungen soll ein Rebound-Phänomen nicht bei einer Dosierung der Glucocorticosteroide unter 10 mg/Tag Prednisonäquivalent zu befürchten sein [4]. Eine lokale, beispielsweise intraartikuläre Gabe jedoch ist je nach Ausprägung eine gute Option.

Wirkansatz

Als lipophile Hormone wirken Corticosteroide auf Rezeptoren im Zytosol und Zellkern, zu denen sie frei durch die Zellmembran diffundieren können.

Methotrexat bei PsA?

Die Substanz hat zwar eine Wirkung auf die Psoriasis, erbrachte in einer Placebo-kontrollierten Studie aber **keine Wirkung** bei der Psoriasis-Arthritis [5]. Allerdings erhielten die meisten Patienten in dieser Studie MTX nur in einer Dosierung von maximal 15 mg/Woche p. o. Zudem wurden Patienten rekrutiert, bei denen zu Studienbeginn im Mittel nur sechs Gelenke betroffen waren, sodass offenbar auch viele Patienten mit Oligoarthritis untersucht wurden, die per se eine gute Prognose haben. Höhere Dosierungen des MTX haben **empirisch eine gute Wirksamkeit bei der Psoriasis-Arthritis**. Zudem wurde in einer kontrollierten Studie bei der Verlaufsform der **Oligoarthritis** nachgewiesen, dass nach 3 Monaten die Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke durch die Kombinationstherapie aus Methotrexat und NSAIDs **signifikant besser** reduziert wurde **als unter NSAIDs alleine** [6].

MTX wird daher sowohl in den Guidelines der **GRAPPA** als auch der **EULAR** als Erstlinien-DMARD empfohlen. Die Therapie sollte in einer Dosierung von mehr als 15 mg/Woche erfolgen. Um Varianzen in der Bioverfügbarkeit zu vermeiden, sollte MTX **parenteral** verabreicht werden, in der Regel s. c. Manche Kollegen teilen auch die Dosis auf und verabreichen z. B. je 10 mg MTX oral im Abstand von 12 Stunden. Nach der Einnahme von Methotrexat können Müdigkeit, Übelkeit oder Völlegefühl auftreten. Ein Transaminasenanstieg wird bei ca. 5 % der Patienten beobachtet. Eine Myelotoxizität tritt unter Folsäuresubstitution nur selten auf.

- Die Substitution von **Folsäure** ist zu beachten, und Kontraindikationen, insbesondere eine Niereninsuffizienz, sind zu berücksichtigen.

Die Wirkung des MTX auf die Psoriasis wurde u. a. in der CHAMPION-Studie [7] nachgewiesen, in der eigentlich ein TNF-alpha-Inhibitor untersucht wurde. In einem Vergleichs-Arm wurde Methotrexat eingesetzt. Eine Besserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 75 % wurde nach 16 Wochen bei 35,5 % der Patienten unter Methotrexat und nur 18,9 % der Patienten unter Placebo beobachtet. In dieser Studie durfte Methotrexat bei guter Verträglichkeit bis maximal 25 mg/Woche verabreicht werden.

Leflunomid

Leflunomid war in einer Dosierung von 20 mg/Tag nach Initialgabe von 100 mg/Tag über drei Tage in einer großen randomisierten und kontrollierten Studie der **Therapie der Psoriasis-Arthritis** signifikant besser als Placebo [8]. Der primäre Endpunkt, ein Ansprechen hinsichtlich der Psoriatic Arthritis Response Criteria (**PsARC**, s. Anhang als Service in Modul 1) wurde nach 24 Wochen bei 59 % der Patienten unter Leflunomid gegenüber nur 30 % unter Placebo erreicht. Auch die Hautbeteiligung, gemessen mit dem PASI, besserte sich. Ein PASI75-Ansprechen wurde bei 17,4 % der Patienten unter Leflunomid gegenüber nur 7,8 % unter Placebo beobachtet. Die Rate an **Nebenwirkungen** war gegenüber der Placebogruppe **erhöht**, insbesondere hinsichtlich der Komplikationen Diarrhoe (24 %), Transaminasenanstieg (12,5 %) und Kopfschmerzen (11,5%). Auch die arterielle Hypertonie zählt zu den bekannten Nebenwirkungen des Leflunomid.

Sulfasalazin

Sulfasalazin wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie in einer Dosierung von 2.000 mg/Tag untersucht [9]. Die Zahl geschwollener Gelenke **verbesserte** sich in dieser Studie gegenüber Placebo nicht. Immerhin bestand ein Trend zu einer Verbesserung der Psoriasis, und das Nebenwirkungsprofil war milde. Sulfasalazin wird von der GRAPPA für die Therapie der Psoriasis-Arthritis empfohlen. Vom Autor wird das Medikament aber angesichts der allenfalls schwachen Wirksamkeit **nur in Sonderfällen**, z. B. bei Kontraindikationen gegen Methotrexat und Leflunomid, eingesetzt. Der Einsatz von Sulfasalazin ist zudem nicht für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen („**off label**“).

Weiterführende Informationen (Gegenstand der CME-Fragen)

MTX

Die Wirkung von MTX beruht auf der Hemmung der Dihydrofolsäurereductase, einem Schlüsselenzym in der Biosynthese der Folsäure, die für die RNA- und DNA-Synthese benötigt wird. In der Folge dieses Substratmangels kann MTX einen Zellzyklusarrest in der S-Phase induzieren.

Weitere Wirkmechanismen sind:

- Hemmung der Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten und der Makrophagen,
- Normalisierung von erniedrigtem IL-2,
- Hemmung aktivierter B-Lymphozyten und somit verminderte Produktion von IgM (Rheumafaktor),
- Hemmung der Produktion und Aktivierung von IL-1 und IL-6.

LEFLUNOMID

Leflunomid ist ein selektiver Hemmer der Pyrimidinsynthese und ist zur Behandlung der aktiven PsA zugelassen.

Wirkansatz

Leflunomid führt zur Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase und greift somit in den Pyrimidinstoffwechsel ein. Der daraus resultierende Substratmangel führt zum Zellzyklusarrest. Aktivierte T-Lymphozyten werden inhibiert. Weitere Mechanismen wie z. B. die Hemmung der TNF-alpha-abhängigen Aktivierung von NF- κ B und damit der Reduzierung der Produktion proinflammatorischer Zytokine wird diskutiert.

SULFASALAZIN

Sulfasalazin ist eine Azoverbindung von Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure.

Wirkansatz

Sulfasalazin wird im Kolon durch das bakterielle Enzym Azoreduktase zu Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure gespalten. Sulfapyridin selbst wirkt entzündungshemmend. Die 5-Aminosalicylsäure wirkt über eine Hemmung des Arachidonsäurestoffwechsels, als Radikalfänger und über eine Hemmung des Immunsystems entzündungshemmend.

Wirkmechanismen im Einzelnen sind:

- Hemmung der T-Zellproliferation,
- Verminderung der Aktivität von NK-Zellen,
- Reduktion der Produktion von IL-1 und IL-2.
- Die Anwendung von Sulfasalazin zeigt keine positive Auswirkung auf die Haut, der Effekt generell ist eher mäßig.

Apremilast (Immunmodulator)

Apremilast gehört weder zu den Substanzen der oben aufgeführten „Basistherapie“ noch zu den Biologika. Wir verwenden als Oberbegriff die Bezeichnung „Immunmodulator“. Denn:

Apremilast ist ein oral verabreichter selektiver Phosphodiesterase-4-Inhibitor, der für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen ist.

Apremilast ist ein sogenanntes „small molecule“: ein kleines Molekül oder ein niedermolekularer Wirkstoff, der direkt auf Vorgänge im Inneren von Zellen einwirkt. Es ist ein Dioxoisindolacetamid-Derivat, ein Wirkstoff aus der Gruppe der Phosphodiesterase-Hemmer.

Indikation

Apremilast ist in der Dosierung von 2 x 30 mg/Tag (nach initialer Aufdosierung) zugelassen für

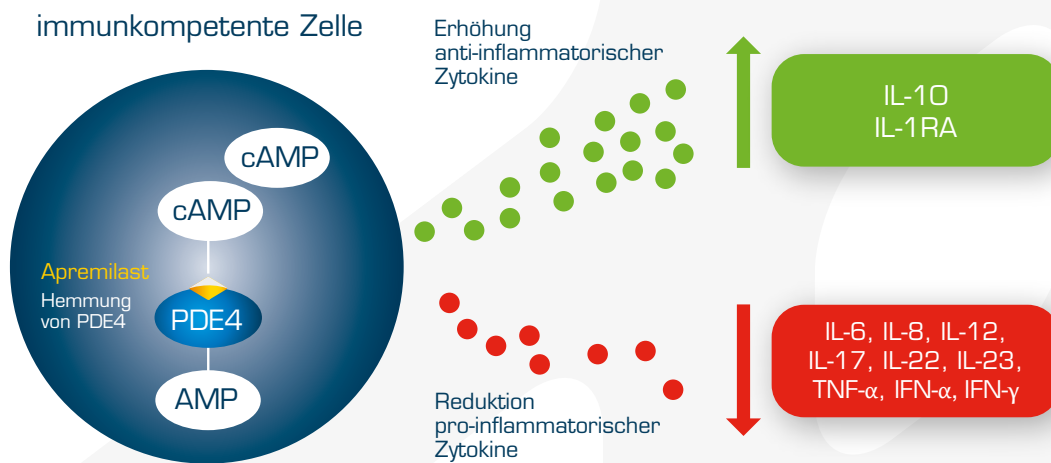
- Aktive Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Apremilast allein oder in Kombination mit DMARDs).
- Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UV A-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Wirkansatz

Apremilast hat immunmodulierende und entzündungshemmende Eigenschaften. Es bindet an die katalytische Stelle des Enzyms Phosphodiesterase-4 (PDE4). Seine Wirkweise beruht auf der spezifischen Hemmung von PDE4, was zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP führt, da so cAMP durch PDE4 nicht abgebaut werden kann (siehe hierzu auch „Rolle von cAMP und PDE4“ in Modul 1). Apremilast induziert die Phosphorylierung von CREB und aktiviert ATF-1, was zu einer Verringerung der Aktivität des NF κ B-Signalweges führt. Die Aktivierung von ATF-1 und Inhibierung von NF- κ B führt zur Up- bzw. Downregulation verschiedener Gene. Es kommt zu einer verminderten Bildung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IFN-alpha, TNF-alpha, IL-12, IL-17 und IL-23 [10] sowie einer erhöhten anti-inflammatorischen Zytokinexpression (z. B. IL-10), also Schlüsselzytokinen in der Pathogenese der Psoriasis-Arthritis (siehe hierzu auch Abb. 2 in „Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild und unterschiedliche Zytokinmuster“).

Abbildung 1 zeigt den intrazellulären Wirkmechanismus des PDE4-Hemmers Apremilast.

Apremilast moduliert intrazellulär die Produktion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine



Schafer P. Biochem Pharmacol. 2012; 83:1583-1590; Schett G et al. Ther Adv Muskuloskel Dis. 2010; 2:271-278; Schafer PH et al. Br J Pharmacol. 2010; 159:842-855.

Abb. 1: Apremilast moduliert intrazellulär die Produktion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine (Quelle Celgene).

In der Therapie der beiden Indikationen Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, für die Apremilast zugelassen ist, ist der Wirkmechanismus von Apremilast einzigartig, da keine der bisher verfügbaren Therapieoptionen eine intrazellulär immunmodulierende Intervention durch die spezifische Hemmung der PDE4 ermöglicht [11]. Apremilast ist als niedermolekularer Wirkstoff nicht immunogen. Deshalb ist kein Wirkungsverlust durch die Bildung neutralisierender Antikörper zu erwarten wie dies bei Biologika möglich sein kann [11].

Apremilast reduziert die Bildung mehrerer proinflammatorischer Zytokine, u. a. von

- TNF-alpha,
- IL-6,
- IL-8,
- IL-17,
- IL-23 und anderer Entzündungsmediatoren.

Es **verstärkt zudem die Bildung des antiinflammatorischen IL-10.**

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikamentes wurde in mehreren Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen. In der Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy (**PALACE**)-1-Studie, in der 504 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis rekrutiert wurden, wurde ein **ACR20-Ansprechen** der Arthritis nach 16 Wochen Therapiedauer bei 40 % der Patienten mit 30 mg Apremilast 2 x täglich gegenüber nur 19 % der Patienten unter Placebo beobachtet [12]. Die **Überlegenheit** gegenüber Placebo bestand sowohl **bei den Patienten**, die zusätzlich noch DMARDs wie MTX, Leflunomid oder Ciclosporin einnahmen, **als auch in der Monotherapie**. Auch die **körperliche Funktionsfähigkeit** gemessen mit dem HAQ-DI, und die **Hautbeteiligung besserten sich** unter Apremilast. So wurde ein PASI75-Ansprechen der Psoriasis bei 21% der Patienten unter 30 mg Apremilast, aber nur bei 4,6 % der Patienten unter Placebo beobachtet.

In den offenen Langzeitstudien, die sich an die PALACE-Studien anschlossen und von denen mittlerweile 3jährige Verläufe ausgewertet wurden, stieg das ACR20-Ansprechen bei den auf der Medikation verbliebenen Patienten auf über 60 % an. Die günstige Wirkung auf die Arthritis hielt also lange an. Auch im Langzeitverlauf traten keine neuen Nebenwirkungen auf.

Bestätigung in PALACE-2

Diese Ergebnisse wurden in der **PALACE-2**-Studie bestätigt [13], in der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wie in der PALACE-1-Studie mit 20 mg oder 30 mg Apremilast 2x täglich p. o. oder mit Placebo behandelt wurden. Die ACR20-Ansprechraten betragen 32,1 % (30 mg Apremilast) gegenüber nur 18,9 % unter Placebo.

Nebenwirkungen

In allen Studien zeigte sich ein überzeugendes Sicherheitsprofil. In der Anfangsphase der Therapie treten gastrointestinale Nebenwirkungen wie z. B. Diarrhoe oder Übelkeit bei ca. 15 % der Patienten auf, gelegentlich auch Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen sind aber fast immer mild, treten nur transient in den ersten beiden Therapiewochen auf und sind nur selten ein Grund zum Absetzen von Apremilast. Bei 0,1 % der Patienten trat in den Studien ein Gewichtsverlust auf, der zum Absetzen des Medikaments führte. Daher sollte bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Personen das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. **Selten** wurde eine **Verschlechterung einer bekannten Depression** beobachtet, sodass 0,3 % der Patienten in den Studien die Apremilast-Behandlung abbrachen [14]. Ein Suizidversuch oder Suizid wurde in den Studien nicht beobachtet. Veränderungen von kardialen Ereignissen, schweren Infektionen, Malignomen oder von Laborparametern oder Infektionen waren nicht häufiger als in der Placebogruppe. Schwere opportunistische Infektionen wurden in den Studien unter Apremilast nicht beobachtet.

Bei schwerer **Niereninsuffizienz** (GFR < 30 ml/min) sollte die Dosis von Apremilast auf 1 x 30 mg/Tag halbiert werden.

Induktoren des Cytochrom P3A4, wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut, reduzieren die Wirksamkeit des Apremilast **und sollten daher nicht parallel verordnet werden**.

Fazit

Apremilast wird häufig bei Patienten mit Oligo- oder nicht-erosiven Polyarthritiden verordnet, bei denen mit DMARDs wie z. B. Methotrexat keine ausreichende Besserung erreicht wurde. Ferner eignet es sich bei Patienten mit Komorbiditäten wie z.B. schwerer Herzinsuffizienz, die eine Kontraindikation gegenüber TNF-alpha Inhibitoren darstellt. Auch eine Enthesitis und / oder Daktylitis im Rahmen einer PsA kann mit Apremilast in der Regel gut behandelt werden [15].

TNF-alpha-Inhibitoren

TNF-alpha-Inhibitoren sind sehr potente Medikamente in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis und auch der anderen Manifestationen an Haut, Wirbelsäule, Enthesen, sowie der Uveitis und chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Hinsichtlich der PsA zeigen die **fünf zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren** in Metaanalysen **vergleichbare Wirksamkeiten** [16].

Die TNF-alpha-Inhibitoren sind für die Behandlung der aktiven und progredienten Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zugelassen, die **zuvor nur unzureichend auf eine Basistherapie angesprochen** haben. Die TNF-alpha-Inhibitoren hemmen auch die radiologische Progression der Psoriasis-Arthritis [17], und verbessern die körperliche Funktionsfähigkeit, gemessen am HAQ-DI [18].

Beispielsweise wurde in einer Studie mit Adalimumab nach 12 wöchiger Therapie eine ACR20-Ansprechrate von 58 % gegenüber nur 14 % unter Placebo beobachtet [19]. Bei der Psoriasis-Arthritis scheint die Ansprechrate auf die TNF-alpha-Blocker **nicht durch die Kombination mit Methotrexat verbessert zu werden, sodass Monotherapien genauso effektiv sind wie Kombinationstherapien**. Auch die Hautbeteiligung spricht gut auf die TNF-alpha-Blockade an. So wurde in der o. g. Studie mit dem Medikament Adalimumab eine Verbesserung des PASI von mindestens 75 % bei 59 % der Patienten gegenüber nur 1 % unter Placebo beobachtet.

Kontraindikationen

TNF-alpha-Inhibitoren sind kontraindiziert bei **aktiver Hepatitis B** und **aktiver Tuberkulose**. Zu den weiteren Kontraindikationen gegen eine TNF-alpha-blockierende Therapie zählen eine **multiple Sklerose** und eine **Herzinsuffizienz ab dem Stadium NYHA 3**. Vor Beginn der Therapie muss daher eine Hepatitis B ausgeschlossen werden sowie mittels Röntgen des Thorax eine aktive Tuberkulose. Zusätzlich sollte eine Diagnostik hinsichtlich einer Hepatitis C- und HIV-Infektion erfolgen, ebenso eine Untersuchung auf eine latente Tuberkulose mittels eines Hauttests oder eines Interferongamma Release Assays (IGRA). Bei Vorliegen einer latenten Tuberkulose sollte entweder der TNF-alpha-Blocker mit einer tuberkulostatischen Prophylaxe (in der Regel Isoniazid 300 mg/Tag, kombiniert mit Vitamin B6-Substitution) über neun Monate kombiniert, oder ein anderes Medikament eingesetzt werden.

- Die Vorteile der TNF-alpha-Blocker sind ihre gute Wirksamkeit bei der Psoriasis-Arthritis und umfangreiche Daten zur Langzeitsicherheit der Medikamente.

Die anderen Optionen der Biologikatherapien Secukinumab und Ustekinumab (s. unten) sind dagegen noch nicht so lange für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen, sodass es weniger Erfahrungen zu ihrer Sicherheit im Langzeitverlauf gibt.

Weiterführende Informationen (Gegenstand der CME-Fragen)

TNF-alpha-Inhibitoren

TNF-alpha-Inhibitoren als „Biologics“ führen zu einer **zielgerichteten Inhibition des proinflammatorischen Zytokins TNF-alpha**, welches eine zentrale Rolle in der Pathogenese von chronischen Gelenkentzündungen einnimmt. Die Bedeutung dieser Proteine für die PsA liegt in der Fähigkeit zur Hochregulation von Adhäsionsmolekülen und zur Triggerung einer inflammatorischen Zytokinkaskade. Die physiologischen Funktionen von TNF-alpha sind in Modul 1 unter dem Abschnitt „TNF-alpha und Angiogenese“ und der darin befindlichen Abbildung 3 dargestellt. Wird TNF-alpha nun durch die Bindung an einen Antikörper oder an ein Rezeptorfusionsprotein inhibiert, kann es nicht an den Rezeptoren der Zielzellen binden, um dort proinflammatorische Effekte zu induzieren. Die Entzündungsreaktion geht zurück.

Secukinumab

Die Blockade des IL-17A mit dem Medikament Secukinumab ist seit 2015 für die Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und seit November 2015 auch für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die Zulassung besteht für die Monotherapie mit Secukinumab sowie die Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die **zuvor unzureichend auf eine Therapie mit DMARDs angesprochen** haben.

Bei Psoriasis-Arthritis wird eine Dosierung von 150 mg s. c. alle 4 Wochen (nach initialer Aufdosierung) empfohlen, bei gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder zuvor unzureichendem Ansprechen auf eine TNF-alpha-Blockade eine Dosierung von 300 mg alle 4 Wochen s. c.

In der **FUTURE-2**-Studie wurden Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit 300 mg Secukinumab, 150 mg Secukinumab, 75 mg Secukinumab oder mit Placebo wöchentlich über 4 Wochen und danach alle 4 Wochen s. c. behandelt [20]. Nach 24 Wochen wurde ein **ACR20-Ansprechen** bei 54 % der Patienten unter 300 mg Secukinumab, bei 51 % der Patienten unter 150 mg Secukinumab und nur bei 15 % der Patienten unter Placebo erreicht. In der Gruppe der Patienten, die zuvor mit einem TNF-alpha-Inhibitor behandelt worden waren, waren die Ansprechraten generell etwas niedriger, und die ACR20-Responseraten betrugen 45 % bei der Dosierung von 300 mg und 30 % bei der Dosierung von 150 mg alle 4 Wochen s. c.

In einer weiteren Studie (**FUTURE-1**) wurde mit der Dosierung von 150 mg alle 4 Wochen (nach initialer Aufdosierung mit Secukinumab 10 mg/kg i.v. nach 0, 2 und 4 Wochen) nach 24 Wochen ein ACR20-Ansprechen von 51 % gegenüber 17 % unter Placebo erreicht [21]. Zudem wurde die radiologische **Progression der Gelenkdestruktion signifikant reduziert**.

Secukinumab hat zudem eine **gute Wirksamkeit in der Therapie der Psoriasis, der axialen Manifestation und der Daktylitis**. In der FUTURE 2-Studie erreichten beispielsweise 63 % der Patienten unter 300 mg Secukinumab, 48 % der Patienten unter 150 mg Secukinumab, aber nur 16 % der Patienten unter Placebo eine PASI75-Response der Psoriasis.

Das **Nebenwirkungsprofil ist günstig**, mit einer leichten Neigung zu Mykosen, die aber in den Studien nie schwerwiegend waren. Formal sollte vor Beginn der Behandlung eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden, und bei latenter Tuberkulose wird eine tuberkulostatische Therapie (z. B. Isoniazid 300 mg über 9 Monate) empfohlen. In den Studien wurde allerdings keine gehäufte Reaktivierung einer Tuberkulose beobachtet.

Trotz fehlender Head to Head-Studien scheint die Wirkung des Secukinumab auf die Psoriasis-Arthritis **ähnlich gut zu sein, wie die der TNF-alpha-Inhibitoren**. Da die Studien zu Secukinumab zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung der GRAPPA-Empfehlungen noch nicht vorlagen, wurde dessen Einsatz erst hinter den TNF-alpha-Inhibitoren und Ustekinumab empfohlen.

Ustekinumab

Ustekinumab neutralisiert sowohl IL-12 als auch IL-23. Der Antikörper ist seit 2013 für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis zugelassen. Das Medikament kann in der Dosierung von 45 mg oder 90 mg s. c. alle 12 Wochen alleine oder in Kombination mit Methotrexat verordnet werden, wenn zuvor eine Therapie mit einem DMARD keine ausreichende Wirkung hatte.

Ustekinumab wurde in der PSUMMIT I und PSUMMIT II-Studie [22, 23] evaluiert. In PSUMMIT-I wurden Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und zuvor unzureichendem Ansprechen auf DMARDs, in PSUMMIT-II auch mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-alpha-Blocker rekrutiert. Nach 24 Wochen wurde ein ACR20-Ansprechen in der PSUMMIT-I-Studie bei 50 % der Patienten mit 90 mg Ustekinumab, bei 42 % der Patienten mit 45 mg Ustekinumab und bei 23 % der Patienten mit Placebo beobachtet. Auch die körperliche Funktion, gemessen am HAQ-DI, besserte sich signifikant.

In der PSUMMIT-II-Studie wurde in der Subgruppe der Patienten, die zuvor mit TNF-alpha-Blockern behandelt worden waren, ein ACR20-Ansprechen bei 36 % der Patienten unter Ustekinumab verglichen mit 15 % unter Placebo gesehen.

Ustekinumab hat zudem einen günstigen Einfluss auf die Psoriasis, Daktylitis und Enthesitis. So wurde in den PSUMMIT-Studien nach 24 Wochen ein PASI75-Ansprechen bei 55,6 % (Ustekinumab 90 mg), 51,3 % (Ustekinumab 45 mg) und 5 % unter Placebo erreicht. Die Ansprechraten waren unabhängig von einer Komedikation mit Methotrexat, und waren deutlich niedriger bei den Patienten, die zuvor schon mit TNF-alpha-Blockern behandelt worden waren. Die Verträglichkeit von Ustekinumab war gut, und die Rate an unerwünschten Ereignissen war nicht signifikant höher als in der Placebogruppe.

Fazit

Bei der Psoriasis-Arthritis gibt es bisher keine Head to Head-Vergleichsstudien mit TNF-alpha-Inhibitoren. Anhand indirekter Vergleiche scheint Ustekinumab etwas schwächer wirksam zu sein als TNF-alpha-Inhibitoren, dagegen besser wirksam bei einer Enthesitis.

Die abschließende Tabelle zeigt in der Übersicht die in Deutschland derzeit zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis eingesetzten Präparate.

Tabelle 1
Aufstellung der in Deutschland derzeit in der Behandlung der Psoriasisarthritis eingesetzten Präparate

Präparat	Wirkstoff/Wirkprinzip	Zulassungsstatus ^a Pso	Zulassungsstatus ^a PsA	unterschiedliche Dosierung
Ciclosporin	Calcineurininhibitor, hemmt die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen und blockiert auch die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus	schwerste, therapieresistente Formen des Psoriasis, insbesondere vom Plaquetyp	^a (PsA kann als schwerste Form der Pso interpretiert werden.)	
Methotrexat	Antimetabolit (Folsäureanalogon), hemmt kompetitiv die Dihydrofolatreduktase	schwerste Formen der Pso, insbesondere vom Plaquetyp, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind	PsA	PsA: 7,5 mg/Woche, maximal 20 mg/Woche Pso: Testdosis: 2,5 – 5 mg/Woche → 7,5 bis maximal 30 mg/Woche
Sulfasalazin	5-Aminosalicylsäure-Derivat, beeinflusst die Leukotriensynthese, den Archidonsäurestoffwechsel und die Lipoxygenierung am Ort des Entzündungsgeschehens	keine Zulassung	keine Zulassung	
Leflunomid	Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase und antiproliferative Wirkung	keine Zulassung	aktive PsA (Arava®)	
Apremilast	Phosphodiesterase-4 (PDE4)-Inhibitor	mittelschwere bis schwere chronische Plaquesoriasis bei unzureichendem Ansprechen auf, Kontraindikation oder Unverträglichkeit für andere systemische Therapien ^b	aktive PsA bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	
Etanercept	TNF-Rezeptor (p75)-Fc-Fusionsprotein	mittelschwere bis schwere Plaquesoriasis bei unzureichendem Ansprechen auf, Kontraindikation oder Unverträglichkeit für andere systemische Therapien ^b	aktive und progressive PsA bei unzureichendem Ansprechen auf eine Basistherapie	PsA: 50 mg/Woche Pso: initial bis 2-mal 50 mg/Woche, nach 12 Wochen 50 mg/Woche
Infliximab	Anti-TNF- α -Antikörper	mittelschwere bis schwere Plaquesoriasis bei unzureichendem Ansprechen auf, Kontraindikation oder Unverträglichkeit für andere systemische Therapien ^b	aktive und fortschreitende PsA bei unzureichendem Ansprechen auf DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	
Adalimumab	Anti-TNF- α -Antikörper	mittelschwere bis schwere chronische Plaquesoriasis bei unzureichendem Ansprechen auf, Kontraindikation oder Unverträglichkeit für andere systemische Therapien ^b	aktive und progressive PsA bei unzureichendem Ansprechen auf eine Basistherapie	PsA: 40 mg/q2w Pso: 80 mg → 40 mg/q2w
Golimumab	Anti-TNF- α -Antikörper	keine Zulassung	aktive und fortschreitende PsA bei unzureichendem Ansprechen auf DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	
Certolizumab Pegol	pegyliertes FAB-Fragment eines Anti-TNF- α -Antikörpers	keine Zulassung	aktive PsA in Kombination mit MTX bei unzureichendem Ansprechen auf DMARDs als Monotherapie bei Unverträglichkeit gegen MTX oder wenn dieses ungeeignet für die Fortsetzung ist	
Ustekinumab	Anti-IL-12/23-Antikörper	mittelschwere bis schwere Plaquesoriasis bei unzureichendem Ansprechen auf, Kontraindikation oder Unverträglichkeit für alle anderen systemischen Therapien	aktive PsA bei unzureichendem Ansprechen auf DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	
Secukinumab	Anti-IL-17A-Antikörper	mittelschwere bis schwere Plaquesoriasis, wenn eine systemische Therapie infrage kommt	aktive PsA, als Monotherapie oder in Kombination mit MTX, wenn Ansprechen auf DMARD-Therapie unzureichend war	PsA: a) 300 mg Woche 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlich 300 mg, wenn entweder gleichzeitig eine mittelschwere oder schwere Pso besteht oder ein unzureichendes Ansprechen auf Anti-TNF b) bei allen anderen Patienten 150 mg statt 300 mg Pso: immer 300 mg

Pso Psoriasis vulgaris; PsA Psoriasisarthritis; DMARDs „disease modifying antirheumatic drugs“; MTX Methotrexat; q2w alle zwei Wochen ^aDetails s. jeweilige aktuelle Fachinformation; ^bZulassungstext nicht eindeutig; ^c einschließlich Methotrexat, Ciclosporin A und PUVA

Tabelle 1: Übersicht über die in Deutschland derzeit zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis eingesetzten Präparate (modifiziert nach [24]).

Tabelle 2
Darstellung der Kenntnisse zur Wirksamkeit der einzelnen Präparate bei den verschiedenen Krankheitsmanifestationen: periphere Arthritis (Oligo-/Polyarthritis), Enthesitis, Daktylitis, axialer Typ, Haut, Nägel

Präparat	Periphere Arthritis	axialer Typ	Enthesitis	Daktylitis	Haut ^a	Nägel ^a
Methotrexat	+	0	0	(+)	+	+/0
Sulfasalazin	+	0	?	?	?	?/0
Leflunomid	+	0	?	(+)	+	?
Fumarsäureester	0	0	0	0	+	+/0
Apremilast	+	?	+	(+)	+	+
Etanercept	+	+	+	+	+	+
Infliximab	+	+	+	+	+	+
Adalimumab	+	+	+	+	+	+
Golimumab	+	+	+	+	+	+
Certolizumab Pegol	+	+	+	+	+	+
Ustekinumab	+	(+)	+	+	+	+
Secukinumab	+	+	+	+	+	+

+ sichere Evidenz für Wirksamkeit; (+) schwache Evidenz für Wirksamkeit; ? unklare Evidenz; 0 nachgewiesene Unwirksamkeit ^a Bewertung nach der S3-Leitlinie [25]

Tabelle 2: Darstellung der Kenntnisse zur Wirksamkeit der einzelnen Präparate bei den verschiedenen Krankheitsmanifestationen: periphere Arthritis (Oligo-/Polyarthritis), Enthesitis, Daktylitis, axialer Typ, Haut, Nägel (modifiziert nach [24]).

Literatur

1. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*; 68:1060-71. (2016)
2. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:499-510. (2015)
3. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, Pope A, Cook RJ, Gladman DD. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 49:1367-73. (2010)
4. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.*; 27(8):1022-5. (2013)
5. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, Mulherin DM, Kitas GD, Chakravarty K, Tom BD, O'Keefe AG, Maddison PJ, Scott DL. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 51:1368-77. (2012)
6. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spanò A, Iervolino S, Di Minno MN, Costa L, Del Puente A. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate.
7. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.*; 158:558-66. (2008)
8. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P; Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.*; 50(6):1939-50. (2004)
9. Clegg DO, Reda DJ, Mejjias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR Jr, Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.*; 39(12):2013-20. (1996)
10. Gooderham and Papp. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. *BioDrugs*; 29(5):327-39. (2015)
11. Dossier zur Nutzenbewertung Apremilast; gemeinsamer Bundesausschuss www.g-ba.de
12. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, Lespessailles E, Hall S, Hochfeld M, Hu C, Hough D, Stevens RM, Schett G. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.*; 73(6):1020-6. (2014)
13. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Lioté F, Díaz-González F, Van den Bosch F, Marzo-Ortega H,

- Feist E, Shah K, Hu C, Stevens RM, Poder A. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol.*; 43(9):1724-34. (2016)
14. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205437s000lbl.pdf
15. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2017 Mar;77(4):459-472. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.
16. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, Acurcio FA. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int.*; 34(10):1345-60. (2014)
17. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.*; 73(2):414. (2014)
18. Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino S, Caso F, Sanduzzi A, Lubrano E, Del Puente A, Scarpa R. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol.*; 29(4):399-403. (2010)
19. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*; 52:3279-89. (2005)
20. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*; 386:1137-46. (2015)
21. Mease, PJ, McInnes, IB, Kirkham, B, et al., Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.*; 373:1329-39. (2015)
22. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.*; 382(9894):780-9. (2013)
23. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, Wang Y, Shen YK, Doyle MK, Mendelsohn AM, Gottlieb AB; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.*; 73:990-9. (2014)
24. Behrens F, Thaci D, Wollenhaupt J, Krüger K. Psoriasisarthritis. Übersicht medikamentöser Therapieoptionen und Anwendungsbesonderheiten. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 75:471-488. (2016)

Impressum

Autor

Prof. Dr. med. Torsten Witte
Oberarzt der Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Torsten Witte
Oberarzt der Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Dr. Frank Behrens, MD
Head Clinical Research Rheumatology and Fraunhofer Institute IME – Translational Medicine and Pharmacology
Goethe-University Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt / Main