



DFP-Literaturstudium

Psoriasis bei Kindern

Etwa ein Drittel aller Psoriasiserkrankungen beginnt in der Kindheit, vor dem 18. Lebensjahr. Da die Psoriasis als sichtbare Hauterkrankung bei Kindern und Jugendlichen einen nachhaltig prägenden Einfluss auf die Lebensqualität und damit die psychosoziale Entwicklung haben kann, sind konsequente, langfristige und pragmatische Therapiekonzepte erforderlich.

Psoriasis bei Kindern

Obwohl die Prävalenz der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen deutlich geringer als bei Erwachsenen ist, stellt sie doch eine klinische Herausforderung dar. Die Diagnose wird oft durch atypischere klinische Präsentationsformen verzögert. Hinzu kommt, dass zahlreiche lokale und Systemtherapeutika für die kindliche Psoriasis nicht zugelassen sind und daher „off label“ eingesetzt werden müssen.

Die psychosoziale Krankheitslast der Psoriasis an sich, die diese Patienten in der psychisch vulnerableren Kindheits- und Jugendphase hart treffen kann, erfordert jedoch konsequente, langfristige und pragmatische Therapiekonzepte. Mittlerweile sind die Tumornekrosefaktor-alpha-Blocker (TNF- α -Blocker) Etanercept, Adalimumab und Ustekinumab für pädiatrische bzw. juvenile Patienten mit Psoriasis zugelassen.

Von Dr. Gregor Holzer



1. Epidemiologie

Etwa 2,5 bis drei Prozent der Allgemeinbevölkerung leiden an Psoriasis.^{1,2} Zirka ein Drittel der betroffenen erwachsenen Patienten gab den Krankheitsbeginn mit ersten Symptomen vor dem 18. Lebensjahr an.³⁻⁵ Die Gesamtprävalenz bei Kindern <18 Jahre beträgt zwischen 0,71 bis ein Prozent.^{1,6-8} Die Prävalenzraten der Erkrankung steigen fast linear von 0,12 Prozent im ersten Lebensjahr bis 1,2 Prozent im Alter von 18 Jahren an.^{1,6-8} Eine Familienvorgeschichte mit Psoriasis sagt einen frühen Krankheitsbeginn voraus.^{1,6-8}

2. Pathophysiologie

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine durch extrinsische oder intrinsische Einflüsse provozierbare, systemische, chronisch entzündliche Erkrankung mit einer immungenetischen Basis.⁹ Histopathologisch manifestiert sich dieser chronisch entzündliche Prozess in der Epidermis in Form von Akanthose (Verbreiterung des Stratum spinosum), Parakeratose (Verhornungsstörung der Epidermis mit Zellkernresten im Stratum corneum), Verlust des Stratum granulosum und Ansammlung neutrophiler Granulozyten (Neutrophilen) in der Epidermis (Munro-Mikroabszesse). Zusätzlich zeigt sich eine Elongation der Reteleisten der Haut, und in der Dermis sind dilatierte Kapillarschlingen und perivaskuläre Infiltrate aus Histiozyten und CD4-positiven Lymphozyten zu finden.¹⁰ Pathophysiologisch steckt hinter diesen Ver-

änderungen eine Aktivierung der Keratinozyten, welche ihrerseits Chemokine sezernieren. Diese bewirken eine Einwanderung von Neutrophilen in die Epidermis, was zur Bildung der krankheitstypischen Mikroabszesse führt. T-Zellen in der Psoriasisplaque stoßen ihrerseits Zytokine wie Interleukin-(IL)-1 β , IL-6 und TNF- α aus, es kommt zur Aktivierung dendritischer Zellen. Diese wandern in regionale Lymphknoten aus. Hier erfolgt über die Sekretion von IL-12 und IL-23 eine Transformation naiver T-Zellen in TH1- und TH17-Zellen. In der Haut kommt es dann durch Freisetzung von IL-23 und IL-17, aber auch TNF- α und Interferon- γ zur Proliferation von Keratinozyten; weitere T-Zellen infiltrieren die Haut, und der Krankheitsprozess wird chronisch.¹¹

2.1. Genetische Aspekte

Die Psoriasis ist eine polygenetische Erkrankung. Eine positive Familienanamnese erhöht das Risiko, an Psoriasis zu erkranken. Die Lebenszeitriskien sind vier Prozent, 28 Prozent bzw. 65 Prozent, falls keiner, ein Elternteil oder beide Eltern betroffen sind.¹²

In etwa 13 Loci der genetischen Veranlagung wurden bisher beschrieben, zusätzlich mehrere Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs).¹³ Wesentliche Gene, die mit Psoriasis assoziiert sind, kodieren für humane Leukozytenantigen(HLA)-Klasse-I-Genotypen, Zytokine und Zytokinrezeptoren oder Transkriptionsfaktoren und assoziierte Proteine.⁹ So ist das HLA-C*06-Allel auf dem Chromosom 6 mit frühem Ausbruch der nicht pustulösen Psoriasis assoziiert,^{12,14} während die Allelle HLA-B*27 und HLA-B*39 das Risiko für eine Psoriasis-Arthritis erhöhen.⁹ Gene wie IL12B, IL23A, IL23R und der IL4/IL13-Locus kodieren für das in der Psoriasispathogenese wichtige IL-23, während Polymorphismen in Transkriptionsfaktoren wie STAT3 sowohl die Differenzierung der Th17-Zellen als auch die Expression des IL-23-Rezeptors regulieren.¹⁵ Für pustulöse Formen der Psoriasis wurden rezente Assoziationen mit Mutationen in den Genen von CARD14 und dem Rezeptorantagonisten von IL-36 γ IL36RN beschrieben.¹⁶

2.2. Umweltfaktoren

Neben endogenen Einflussfaktoren tragen aber auch exogene Einflüsse zur Entwicklung der Psoriasis bei. So können beispielsweise Infektionen der oberen Atemwege, hier bei Kindern vor allem Streptokokkeninfekte, emotionaler Stress, Hautverletzungen als isomorpher Reizeffekt (Köbner-Phänomen), trockene Haut und Arzneimittel eine Psoriasis auslösen oder verstärken.^{4,17}

2.3. Klinische Manifestationsformen

Generell finden sich bei Kindern die gleichen klinischen Subtypen wie beim Erwachsenen, wenn auch mit gering abweichender Morphologie und Verteilung. Die Diagnose bei Kindern wird dadurch oft erschwert.^{18,19} Sie erfolgt ebenso wie bei Erwachsenen primär klinisch anhand der Morphologie und der Verteilung der Läsionen. Daher sollten im Rahmen einer dermatologischen Untersuchung bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Psoriasis die klassischen Prädilektionsstellen der Erkrankung, Kopfhaut, Nägel und Anogenitalbereich, nicht ausgelassen werden.

Zusätzlich hilfreich bei der Diagnose sind klassische Psoriasisphänomene wie das Köbner-Phänomen (Entste-

hung von Psoriasis an Stellen mechanischer Reizung) und Auspitz-Phänomen (Auftreten punktförmiger Blutungen nach Abkratzen der Schuppen). Eine histopathologische Diagnosesicherung bleibt unklaren Fällen vorbehalten.

2.3.1. Psoriasis vulgaris

Psoriasis vulgaris in der Form der Plaque-Psoriasis ist die häufigste pädiatrische Manifestationsform und betrifft bis zu 84 Prozent der betroffenen Kinder.¹⁷ Bei Kinderpsoriasis vorrangig befallen ist die Kopfhaut (80 Prozent), allerdings sind die Extremitäten, hier im Besonderen die Streckseiten, auch häufig betroffen.^{4,7,17,20} Bei dieser Psoriasisform sind an der Hautoberfläche klassischerweise häufig zahlreiche kleine, relativ scharf begrenzte, feinschuppige Läsionen erkennbar. Diese Herde können sich im Krankheitsverlauf zu größeren Plaques vereinigen. Im Unterschied zu erwachsenen Patienten schuppen diese Herde nur mäßig. Die betroffenen Kinder klagen häufig über Juckreiz.²¹

Eine intertriginöse Psoriasis (Befall der Körperfalten), einschließlich des anogenitalen Bereichs ist bei Kindern oftmals zu finden.⁵ Bei windeltragenden Kleinkindern ist in diesem Zusammenhang die Windelpsoriasis zu erwähnen. Nicht selten steckt hinter einer therapierefraktären Windeldermitis eigentlich eine Psoriasis.

Scharf begrenzte, minimal erhabene Plaques unter Einbeziehung der Leisten können erste Anzeichen einer Psoriasis sein.²² Ähnliche erythrosquamöse Hautveränderungen wie bei einer Psoriasis vulgaris können sich bei Kindern auch im Rahmen eines seborrhoiden oder atopischen Ekzems finden. Während Ersteres im Gegensatz zur silbrigen Schuppung der Psoriasis meist eine eher fettig-gelbliche Schuppung aufweist, kann bei Letzterem gerade die Verteilung, mit Aussparung des Windelbereiches und Befall von Beugen, diagnostische Hinweise liefern.

Ebenso psoriasiform anmutende Hautveränderungen können sich bei einer Tinea corporis, einer Windeldermitis oder seltener einer Acrodermatitis enteropathica (AE) finden. Die AE unterscheidet sich von der Psoriasis durch Haarausfall und Gedeihstörungen sowie durch einen eher periorifizialen und akralen Befall.

Angaben zur Prävalenz der exanthematischen Form der Psoriasis vulgaris, der Psoriasis guttata im Kindesalter, schwanken stark (6,4 bis 44 Prozent).^{23,24} Sie wird bei Kindern öfter mit vorangegangenen Streptokokkeninfektionen in Zusammenhang gebracht⁵ und ist durch zahlreiche disseminierte, bis ein Zentimeter große, flache kleine Papeln am Stamm und den proximalen Extremitäten gekennzeichnet.

Differenzialdiagnostisch ist beim akuten Auftreten von erythrosquamösen Papeln bei Kindern in erster Linie auch an eine Pityriasis rosea (Röschenflechte) zu denken. Diese zeigt neben dem pathognomonischen Primärmedaillon am Rücken meist eine tannenbaumartige Anordnung der Hautveränderungen am Stamm, welche meist eine collaretteartige Schuppung besitzen. Ebenfalls ähnliche Läsionen können sich im Rahmen einer Tinea corporis oder Pityriasis lichenoides chronica manifestieren. Andere Differenzialdiagnosen der Psoriasis guttata, wie beispielsweise Lues II, psoriasiformes Arzneimittelexanthem oder Parapsoriasis, sind in dieser Patientengruppe nur äußerst selten anzutreffen. ●●●





Psoriasis guttata, bei Kindern oft durch vorherige Streptokokkeninfektion, meist der oberen Atemwege, ausgelöst



Psoriasis pustulosa, sterile Pusteln auf erythematösem Grund



Plaque Psoriasis bei Kindern, scharf begrenzte Plaques, wenig Schuppung



2.3.2. Pustulöse Varianten der Psoriasis

Pustulöse Formen der Psoriasis sind im Kindesalter eher selten zu finden (ein bis 5,4 Prozent).^{25,26} In manchen Fällen können diese aber mit schweren Verläufen einhergehen. Allen pustulösen Manifestationsformen sind entzündete Hautstellen mit sterilen Pusteln gemeinsam. Die generalisierte pustulöse Psoriasis vom Typ Zumbusch geht mit großflächigem Auftreten einher und ist ein akut behandlungsbedürftiges Krankheitsbild, das oftmals durch schweres Krankheitsgefühl, Fieber, Abgeschlagenheit und weiteren Allgemeinsymptomen gekennzeichnet ist. Pustulöse Psoriasisformen mit anulärer Konfiguration kommen bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen vor.²⁶

2.3.3. Erythrodermatische Psoriasisformen

Erytheme und Schuppung, die über 90 Prozent der Körperoberfläche befallen, kommen bei Kindern selten vor,²⁷ stellen aber aufgrund der drohenden Hypothermie, Hypalbuminämie und kardialen Belastung gerade bei Kindern ein lebensbedrohliches Szenario dar.

2.3.4. Psoriasis der Nägel

Eine Nagelbeteiligung wurde bei bis zu 30 bis 40 Prozent der kindlichen Psoriasisfälle beschrieben,¹⁷ wobei weder eine Nagel- noch eine Kopfhautbeteiligung mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert zu sein scheint.⁶ Gelegentlich treten Nagelveränderungen auch als einzige Manifestationsform der Erkrankung auf. Charakteristisch sind grubchenförmige Defekte in der Nagelplatte (Tüpfelnägel). Es finden sich aber auch subunguale Hyperkeratosen, Onycholysen, Nageldystrophien und Splitterblutungen.²⁸

2.3.5. Psoriasis-Arthritis

Die juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA) ist bei Kindern selten, die Prävalenzdaten bei Kindern mit Psoriasis schwanken zwischen einem und zehn Prozent.⁶ Da die jPsA aber häufig vor den psoriatischen Hautveränderungen auftritt,¹³ kann die Diagnose schwierig sein. Anhand der ILAR-Klassifikation (International League against Rheumatism)²⁹ gilt die Diagnose jPsA als gesichert, wenn neben der Arthritis, länger als sechs Monate vor dem 16. Lebensjahr, ein psoriasisformes Exanthem oder zwei Mi-

norkriterien (Verwandte ersten Grades mit Psoriasis, Daktylitis, Nageltüpfelung oder Onycholysie) bestehen.²⁹ Meist kommt es im Rahmen einer jPsA zu einer Daktylitis in Form von Schwellungen der kleinen Gelenke von Händen und Füßen (Metakarpo- bzw. Metatarsophalangealgelenke, proximale und distale Interphalangealgelenke) und des Kniegelenkes sowie der typischen Enthesiopathie, einer entzündlichen Schwellung im Bereich der knöchernen Ansätze von Bändern und Sehnen sowie Gelenkkapseln.³⁰

2.4. Komorbiditäten

Rezente Studien zeigen, dass auch pädiatrische Psoriasispatienten ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten einschließlich anderer entzündlicher Erkrankungen haben.¹ Komorbiditäten wie beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn sind bereits bei Kindern und Jugendlichen etwa zweimal so hoch wie bei vergleichbaren Patienten ohne Psoriasis.¹ Zahlreiche Arbeiten belegen die hochsignifikante Assoziation zwischen Adipositas beziehungsweise metabolischem Syndrom und Psoriasis,¹³ wobei vor allem Fettleibigkeit oft der Psoriasis vorangeht.^{31,32} Koebenick et al.³² konnten für Kinder mit schwerer Psoriasis gegenüber gesunden Kindern mit gleichem BMI signifikant höhere Lipidstoffwechselfparameter feststellen. Ein erfolgreiches therapeutisches Management der Psoriasis sollte daher neben der Behandlung der Hautveränderungen auch ein Screening auf Komorbiditäten, allen voran Zeichen des metabolischen Syndroms, beinhalten.

3. Psychosoziale Belastung des Kindes

Bekannt ist, dass die Psoriasis als sichtbare chronische Erkrankung bei Erwachsenen mit psychologischen Problemen vergesellschaftet sein kann, beispielsweise mit sexueller Dysfunktion, vermindertem Selbstwertgefühl, Angstzuständen, Depressionen bis hin zu Selbstmordgedanken.³³ Beobachtungen zufolge können auch Kinder mit ähnlichen Problemen zu kämpfen haben.³⁴ Die subjektive Krankheitslast der Psoriasis als sichtbare Hauterkrankung ist gerade in der vulnerableren Kinder- und Jugendzeit nicht zu unterschätzen, sie kann zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität, ähnlich anderen schwe-

ren systemischen Erkrankungen wie etwa Epilepsie führen.³⁵ Die Krankheit kann die Familien- und soziale Beziehungen massiv stören, einen prägenden Einfluss auf die soziale Entwicklung und das Freizeitverhalten haben sowie zu Stigmatisierungen führen.³⁶

4. Behandlung der Psoriasis bei Kindern

Die pädiatrische Psoriasis ist eine Erkrankung, die sowohl die körperliche als auch die psychische Entwicklung der betroffenen Patienten beeinträchtigen kann. Die Wahl der Therapie wird durch das Ausmaß des Krankheitsbildes, aber auch die individuell unterschiedliche Beeinträchtigung der Lebensqualität bestimmt.¹⁴ Die Therapieadhärenz, besonders bei topischen Behandlungen, ist bei Psoriasispatienten bekanntlich schlecht.³⁷ Das Aufbauen einer guten Arzt-Eltern-Patienten-Beziehung, regelmäßige Kontrollen und Information des Patienten über die Chronizität der Erkrankung, Triggerfaktoren und unterschiedliche Behandlungsmodalitäten kann den Behandlungserfolg günstig beeinflussen.³⁸⁻⁴¹ Psychosoziale supportive Maßnahmen können die Krankheitslast zusätzlich abfedern.³⁶

Die Behandlung der Psoriasis sollte ein gutes, nachgewiesenes Langzeitsicherheitsprofil haben und die Komorbiditäten berücksichtigen. Potenzielle Nebenwirkungen und das Nutzen-Risiko Profil müssen im Besonderen auch bei Kindern berücksichtigt werden.^{14,17} Gleichzeitig sind auch die sozialen Auswirkungen der Erkrankung und die langfristigen Folgen einer Behandlung/Nichtbehandlung von Bedeutung.^{17,42}

Im Unterschied zu erwachsenen Patienten sind aber bei Kindern nur wenige Behandlungsoptionen in umfangreichen klinischen Studien untersucht und zugelassen. Die Datenlage ist limitiert, insbesondere bei systemischen Anwendungen.^{14,17,39} Therapieempfehlungen basieren zum größten Teil aus Fallberichten, Expertenmeinungen, Guidelines zur Psoriasis-Therapie für Erwachsene und Erfahrungen mit diesen Medikamenten aus anderen pädiatrischen Indikationen. Ein multidisziplinärer Zugang scheint am effektivsten zu sein (Dermatologe, Pädiater, Rheumatologe und andere Spezialisten nach Bedarf).¹⁴

Mittlerweile stehen für die Behandlung der pädiatrischen Psoriasis einige Optionen zur Verfügung. Eine modifizierte Stufentherapie wird bei Kindern empfohlen.⁴³

1. Topische Therapien
2. Phototherapien
3. Systemische Therapien

4.1. Topische Therapie

Die meisten Kinder haben eine leichte Erkrankung, die mit topischen Medikamenten erfolgreich behandelt werden kann.¹⁸ Auch bei moderaten bis schwereren Formen spielt die topische Therapie aufgrund der oben genannten Limitationen bezüglich der Systemtherapie eine größere Rolle als bei Erwachsenen.⁴⁴ Nach Keratolyse, sofern notwendig, sollte eine antientzündliche topische Therapie mit Kortikosteroiden, unter Umständen mit Dithranol oder Vitamin-D-Derivaten folgen.⁴⁴ Nur wenige Topika sind für Kinder zugelassen; sie müssen daher „off label“ verschrieben werden.

4.1.1. Keratolyse

Häufig ist der erste Behandlungsschritt die Abschuppung hyperkeratotischer Plaques. Hierzu können Öl- oder

Salzwasserbäder, bei einzelnen Plaques auch Urea (fünf bis zehn Prozent) oder Salicylsäure durchgeführt werden. Die Therapie mit salicylsäurehaltigen Präparaten sollte bis zum Schulalter aufgrund der potenziell hohen systemischen Resorption nur mit großer Vorsicht durchgeführt werden und nur auf kleinen Flächen mit einer Maximalkonzentration von 0,5 Prozent erfolgen.⁴⁴

4.1.2. Topische Kortikosteroide

Topische Kortikosteroide sind bei Kindern die am meisten verwendeten antipsoriatischen Lokaltherapeutika. Sie werden aufgrund ihrer antientzündlichen und antiproliferativen Eigenschaften angewendet. In dieser Patientengruppe sollen insbesondere Kortikosteroide in der niedrigeren und mittleren Wirkstoffklasse (I bis maximal III) zum Einsatz kommen.^{17,38,44} Empfohlen werden Präparate mit Methylprednisolonaceponat und Mometasonfuroat.⁴⁴

Nach erfolgreichem Ansprechen bei zweimal täglicher Anwendung kann die Behandlung in Analogie zur proaktiven Therapie beim atopischen Ekzem langsam auf eine Erhaltungstherapie zweimal pro Woche reduziert werden. Vor allem im Gesicht und den intriginösen Arealen sollten hochpotente Kortikosteroide (Klasse III/IV) vermieden werden.

Bei Anwendung bei Kindern in begründeten Sonderfällen empfiehlt sich eine Begrenzung der Behandlungsdauer mit diesen hochpotenten Kortikosteroiden für maximal zwei Wochen.⁴⁴ Potenzielle Nebenwirkungen dieser Therapie sind wie beim Erwachsenen Hautatrophie, akneifome Hautveränderungen, Striae distensae, Teleangiektasien, perforifizielle Dermatitis und, äußerst selten, eine Suppression der Nebennierenrindenachse.

4.1.3. Calcineurininhibitoren

Topisches Tacrolimus ist für die pädiatrische Psoriasis nicht zugelassen. Die Wirksamkeit wurde für Psoriasis im Gesicht und intertriginösen Arealen in Studien bewiesen.^{45,46} In diesen Arealen stellen sie auch eine gute Alternative zu Kortikosteroiden dar, da diese in diesen sensibleren Hautarealen weitaus seltener zu lokalen Nebenwirkungen führen.

4.1.4. Topische Vitamin-D3-Therapie

Vitamin-D-Derivate können auch bei pädiatrischen Patienten eingesetzt werden. Sie wirken vor allem differenzierungsfördernd und antiproliferativ. Die klinische Wirksamkeit ist aber zeitverzögert und erst nach mindestens zwei Wochen Behandlung erkennbar.

Mögliche lokale Nebenwirkungen sind Hautirritationen und Pruritus, die im Behandlungsverlauf meist schwächer werden.⁴⁴ Calcipotriol und Tacalcitol sind für Kinder altersbeschränkt zugelassen (Calcipotriol: Kinder sechs bis zwölf Jahre auf max. 30 Prozent der Körperoberfläche; max. 50g/Wo, Kinder über zwölf Jahre: max. 70g/Wo, Tacalcitol ab zwölf Jahren).

Im klinischen Alltag haben sich Kombinationstherapie-schemata mit topischen Kortikosteroiden etabliert. Die beiden Substanzen ergänzen sich synergistisch in ihrer Wirkung, gleichzeitig können lokale Nebenwirkungen gegenseitig gemindert werden.⁴⁷ Die Wirksamkeit und Sicherheit des fertigen Kombinationspräparats aus Calcipotriol und Betamethasondipropionat ist in drei Studien in pädiatrischer Psoriasis als Salbe⁴⁸ und als Gel bei Kopfhautpsoriasis bei Kindern und Jugendlichen gezeigt worden.^{49,50}



4.1.5. Anthralin (Dithranol, Cignolin)

Ein altbewährtes, sicheres Lokalthapeutikum ist Anthralin (Dithranol, Cignolin). Es wirkt antiproliferativ und entzündungsmodulierend. Die Anwendung erfolgt in Konzentrationen von 0,1 bis drei Prozent entweder im Rahmen einer Kurzzeittherapie (fünf bis 30 Minuten) oder als Langzeitanwendung (acht bis zwölf Stunden).⁴⁴ Lokale Hautirritationen und Verfärbungen der Wäsche sind die häufigsten Nebenwirkungen.

4.2. Lichttherapie

Der Einsatz der Phototherapie zur Behandlung der pädiatrischen Psoriasis wird kontrovers diskutiert und erfordert bei Kindern eine strenge Indikationsstellung. Die Datenlage zur Anwendung in diesem Patientenkollektiv ist spärlich. Die Wirkung der UV-B-311nm-Phototherapie (Schmalspektrum-UV-B-Phototherapie, nb-UVB) für Plaque- und Guttata-Psoriasis wurde in den letzten Jahren bei Kindern nachgewiesen.⁵¹⁻⁵³

Potenzielle Nebenwirkungen sind Pruritus und Hautveränderungen, wie Erytheme und Brennen der Haut, die primär durch Überdosierung der Bestrahlungsdosis entstehen. Der hohe Zeitaufwand für Eltern und Kinder, aber auch Angst bei kleineren Kindern während der Bestrahlung stellen einen limitierenden Faktor dar.⁵⁴

Kern des Streitpunktes zwischen Befürwortern und Gegnern der Phototherapie bei Kindern mit Psoriasis ist die ungeklärte Frage der Langzeitsicherheit. Hierzu gibt es keine Daten bei Kindern. Daten von Erwachsenen belegen einen Zusammenhang zwischen langfristigem Einsatz von PUVA und erhöhter Inzidenz von kutanen Plattenepithelkarzinomen und malignen Melanomen.⁵⁵ Der Einsatz von PUVA sollte daher vereinzelt in Fällen vorbehalten bleiben.⁵⁶ Für nb-UVB konnte ein solches Risiko bis dato noch nicht festgestellt werden.^{55,56}

4.3. Systemische Therapien

Eine systemische Behandlung ist für jene Kinder indiziert, die an einer schweren Erkrankung leiden und auf andere Therapien nicht angesprochen haben¹⁸. Randomisiert kontrollierte Studien zur systemischen Psoriasisbehandlung bei Kindern sind spärlich vorhanden und die Zulassungen eingeschränkt. Systemische Kortikosteroide werden bei Psoriasis aufgrund ihrer guten Wirksamkeit nicht selten eingesetzt, sind aber aufgrund der zahlreichen unerwünschten Wirkungen und der potenziellen Rebound-Effekte nur kurzfristig in begründeten Fällen akzeptabel.⁴⁴ Mittlerweile sind die Biologika Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern bzw. Jugendlichen zugelassen.

4.3.1. Nicht biologische systemische Therapien

4.3.1.1. Methotrexat

Der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX) wirkt antiproliferativ/immunmodulierend und wird als eine wirksame Behandlungsoption bei Kindern mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis bewertet.³⁹ MTX ist zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis ab dem dritten Lebensjahr, nicht aber der kindlichen Psoriasis zugelassen. Dennoch bestehen jahrzehntelange positive Erfahrungen mit diesem Medikament bei Psoriasis, aber auch bei zahlreichen kinderrheumatologischen Indikationen.

Die empfohlene Dosierung beträgt zwischen zehn bis 15mg/m² Körperoberfläche oder 0,2 bis 0,4mg/kg KG einmal wöchentlich und wird oral oder subkutan verabreicht. Um die Nebenwirkungsrate zu vermindern, wird die Gabe von Folsäure empfohlen.⁴⁴ Mögliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome (Übelkeit) und Müdigkeit. Hepatopathien, Leberfibrose, die potenziell lebensgefährliche Myelosuppression und Medikamenteninteraktionen sind bei Kindern aber wesentlich seltener und bewirken eine im Vergleich zu erwachsenen Patienten bessere Verträglichkeit von MTX.⁴⁴ Dennoch sind regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten notwendig.

4.3.1.2. Acitretin

Eine weitere häufig eingesetzte Therapieoption bei Kindern sind Retinoide wie Acitretin. Retinoide haben insbesondere bei der pustulösen und erythrodermatischen pädiatrischen Psoriasis Wirksamkeit in Fallserien und Fallbeschreibungen gezeigt.^{57,58} Daten aus klinisch randomisierten kontrollierten Studien gibt es nicht.³⁹ Die differenzierungsfördernde und immunmodulierende Wirkung grenzt sie von anderen Systemtherapeutika ab, daher eignen sie sich auch gut für die Kombination mit Bestrahlung und Lokalthherapie. Die empfohlene Dosierung beträgt 0,5 bis 1mg/kg KG/Tag.^{15,56}

Mukokutane Nebenwirkungen wie Cheilitis, Xerosis, Epistaxis und okuläre Nebenwirkungen sind häufig, durch Adaption der Dosis aber oft gut zu kontrollieren. Bei längerer hochdosierter Verwendung sind Nebenwirkungen am Skelettsystem wie Hyperostosen, Bandverkalkungen und vorzeitiger Epiphysenschluss beschrieben worden. Dies ist bei kurzfristigem Einsatz in der Psoriasisbehandlung zu vernachlässigen.¹³ Aufgrund der Teratogenität des Arzneimittels ist eine Einnahme bei allen geschlechtsreifen Mädchen zu überdenken, zumal eine effektive Kontrazeption und regelmäßige Schwangerschaftstests einen Monat vor und bis zwei Jahre nach der Einnahme durchgeführt werden müssen.⁵⁹

4.3.1.3. Cyclosporin

Von kasuistischen Fallbeschreibungen abgesehen liegen keine klinischen Studien zum Einsatz des immunsuppressiven Calcineurin-Inhibitors Cyclosporin (CsA) bei Psoriasis im Kindesalter vor.^{60,61} Nephrotoxizität, Hypertonie und immunsuppressive Wirkung, die bei längerem Einsatz zu einer erhöhten Lymphominzidenz führen können, schränken den Einsatz dieses Medikaments trotz hoher und schneller Wirksamkeit auf therapieresistente, schwer verlaufende Psoriasisformen ein.⁵⁶

4.3.1.4. Fumarsäureester

Fumarsäureester sind nur in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis der Erwachsenen zugelassen, sind dort aber die am häufigsten verordnete systemische Psoriasisbehandlung. Trotz bescheidener Datenlage zum Einsatz bei Kindern^{62,63} ist ihr Einsatz in dieser Patientengruppe durchaus möglich.^{13,27} Das Nebenwirkungsprofil kann als günstig eingestuft werden, gastrointestinale Beschwerden und Flush-Symptomatik sind häufige, jedoch harmlose Nebenwirkungen der Therapie. Die seltener auftretenden Blutbildveränderungen (Lymphozytopenie, Leukozytopenie, Eosinophilie), Erhöhung der Nierenwerte und Proteinurie erfordern regelmäßige Blutbild- und Harnkontrollen.

4.3.2. Biologische systemische Therapien

Nach der Zulassung zur Behandlung der Psoriasis und PsA bei erwachsenen Patienten erhalten immer mehr Biologics auch die Zulassung für die pädiatrische bzw. juvenile Psoriasis. Derzeit sind Etanercept, Adalimumab und Ustekinumab hierfür zugelassen. Vor Beginn aller derzeit zugelassenen Biologika-Therapien sollten latente Infektionen, allen voran eine Tuberkulose, ausgeschlossen und der Impfstatus überprüft werden. Lebendimpfungen sollten unter Therapie nicht durchgeführt werden. Es gibt Berichte von Patienten mit Morbus Crohn, seltener juveniler Arthritis, die unter einem TNF- α -Antagonisten Malignome, speziell Lymphome, erleiden.⁶⁴ Diese Daten müssen insofern kritisch interpretiert werden, da Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis und auch Psoriasis von Haus aus ein erhöhtes Lymphomrisiko besitzen.^{55,56} Bis dato liegen keine Berichte über Malignome und den o.g. Biologika bei pädiatrischer Psoriasis vor. Dennoch ist eine sorgfältig Indikationsstellung bei diesen Therapien auf jeden Fall angebracht.¹³

4.3.2.1. Etanercept

Der TNF- α -Blocker Etanercept ist von der EMA zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von sechs Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica, PsA) ist Etanercept zugelassen bei Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.⁶⁵ Die laut Fachinformation empfohlene Dosis zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern ab sechs Jahren bzw. zur Behandlung der PsA ab einem Alter von zwölf Jahren beträgt einmal wöchentlich 0,8mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen.⁶⁵

Grundlage für die Zulassung von Etanercept zur Psoriasisbehandlung ab dem Alter von sechs Jahren war eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie an 211 Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Die eingeschlossenen Patienten wurden entweder mit Etanercept einmal wöchentlich subkutan oder mit Placebo behandelt.⁶⁶ Nach zwölf Behandlungswochen wurde ein PASI75-Ansprechen bei 57 Prozent der Etanercept-Patienten im Vergleich zu elf Prozent in der Placebogruppe beobachtet.

Daran anschließend wurde auch die Patienten der Placebogruppe mit Etanercept behandelt. Nach 36 Behandlungswochen erreichten 69 Prozent aller Patienten ein PASI75-Ansprechen, in einer offenen Folgestudie nach 96 Behandlungswochen 61 Prozent. Schwere, behandlungsbezogene Nebenwirkungen traten im Studienverlauf nicht auf.^{66,67}

Basierend auf den Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung sind die häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung mit Etanercept lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, allergische Reaktionen und leichte Infektionen (v.a. Infektionen der oberen Atemwege). Gelegentlich kann es auch zu schweren Infektionen kommen.⁶⁵

4.3.2.2. Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von vier Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.⁶⁸ Die empfohlene Dosis laut Fachinformation ist 0,8mg pro Kilogramm Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 40mg).⁶⁸

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 pädiatrischen Patienten ab vier Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, die unzureichend auf topische und Photo- bzw. Heliotherapie angesprochen hatte.^{68,69} Die Patienten wurden mit Adalimumab 0,8mg/kg alle zwei Wochen (bis zu 40mg), 0,4mg/kg alle zwei Wochen (bis zu 20mg) oder Methotrexat 0,1 bis 0,4mg/kg wöchentlich (bis zu 25mg) behandelt. In der Behandlungswoche 16 erreichte ein höherer Anteil der Patienten (57,9 Prozent), die auf Adalimumab 0,8mg/kg randomisiert wurden, ein PASI75-Ansprechen, als jene Patienten, die auf Adalimumab 0,4mg/kg alle zwei Wochen (43,6 Prozent) oder Methotrexat (32,4 Prozent) randomisiert wurden. In der Woche 16 waren gemäß dem PGA unter Adalimumab 0,8mg/kg bzw. 41 Prozent (Adalimumab 0,4mg/kg) erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei; unter Methotrexat waren dies 40,5 Prozent. Ebenso erreichte ein höherer Anteil der Patienten mit Adalimumab ein PASI90- oder PASI100-Ansprechen in Woche 16 (PASI90: Adalimumab 0,4mg/kg 30,8 Prozent, Adalimumab 0,8mg/kg 28,9 Prozent, Methotrexat 21,6 Prozent; PASI100: Adalimumab 0,4mg/kg 10,3 Prozent, Adalimumab 0,8mg/kg 18,4 Prozent, Methotrexat 2,7 Prozent).⁶⁹ Bei Patienten, die ein PASI75-Ansprechen und einen Physician-Global-Assessment[PGA]-Wert von 0 oder 1 erreicht hatten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Sie wurden in diesem Zeitraum auf Wirkverlust überwacht (z.B. Verschlechterung des PGA-Wertes um mindestens zwei Punkte). In weiterer Folge wurden die Patienten zusätzlich 16 Wochen lang mit Adalimumab 0,8mg/kg alle zwei Wochen behandelt, und die Ansprechraten, die in dieser Wiederaufnahmeprobe beobachtet wurden, waren denen aus der Periode A (doppelblinde Phase) ähnlich: PASI75-Ansprechen von ca. 78,9 Prozent (15 von 19 Patienten) und PGA clear oder almost clear von 52,6 Patienten (zehn von 19 Patienten). In der offenen Fortsetzungsphase konnte gezeigt werden, dass PASI75 und PGA 0/1 für bis zu 52 weitere Wochen ohne neue Sicherheitssignale aufrechterhalten werden konnten.⁶⁸ Die in kontrollierten und offenen Studien sowie nach Markteinführung am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Adalimumab bei Patienten aller Alters- und Indikationsgruppen sind, wie bei Enbrel, respiratorische Infektionen, meist leichter Natur, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.⁶⁸

4.3.2.3. Ustekinumab

Der IL-12/23-Antagonist Ustekinumab ist mittlerweile auch zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Jugendlichen ab zwölf Jahren, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht ver- ...



... tragen haben. Die empfohlenen Dosierungen von Ustekinumab basieren auf dem Körpergewicht und sollten in Woche 0 und 4 und dann alle zwölf Wochen verabreicht werden. Bei einem Körpergewicht von weniger als 60kg zum Zeitpunkt der Dosierung beträgt die empfohlene Dosis 0,75mg/kg, bei einem Körpergewicht $\geq 60\text{kg}$ und $\leq 100\text{kg}$ werden als Dosierung 45mg empfohlen, bei einem Körpergewicht von mehr als 100kg ist die Dosierung 90mg.⁷⁰

Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 110 pädiatrischen Patienten im Alter von zwölf bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht.⁷¹ Die Patienten erhielten entweder Placebo (n=37), die empfohlene Ustekinumab-Dosis (siehe oben, n=36) oder die Hälfte der empfohlenen Ustekinumab-Dosis (n=37). Nach drei Monaten erreichten signifikant mehr Patienten mit Standard- (69,4 Prozent) bzw. halber Standarddosierung (67,6 Prozent) einen Physician-Global-Assessment-Wert erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei im Vergleich zu Placebo (5,4 Prozent). PASI 75 wurde von 80,6 Prozent (Standarddosierung) bzw. 78,4 Prozent (halbe Standarddosierung) der Patienten erreicht, nur von 5,4 Prozent der Placebopatienten. PASI 90 wurde immerhin von mehr als der Hälfte der Patienten erreicht (Standarddosierung: 61,1 Prozent; halbe Standarddosierung: 54,1 Prozent).

Wenn auch während der ersten drei Monate die Wirksamkeit beider Dosierungsgruppen im Allgemeinen vergleichbar war, so zeigte bis zum Studienende nach zwölf Monaten anhand der PGA und PASI Werte doch, dass die Standarddosierung der halben Standarddosierung in der Wirksamkeit besonders zum Dosierungsintervallende hin bei gleicher Nebenwirkungshäufigkeit überlegen ist.

Während der einjährigen Studie waren leichte respiratorische Infektionen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, im gesamten Studienverlauf kam es bei zwei Patienten (1,8 Prozent) zu schweren Infektionen. Die berichteten unerwünschten Ereignisse waren mit denjenigen vergleichbar, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.⁷¹

Ähnlich wie bei anderen Biologika sind leichte Infektionen, allen voran der oberen Atemwege, die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ustekinumab, einschließlich Anaphylaxie, wurden als seltene Nebenwirkung berichtet.

5. Conclusio

Etwa ein Drittel alle Psoriasis-erkrankungen beginnt in der Kindheit, vor dem 18. Lebensjahr. Da die Psoriasis als sichtbare Hauterkrankung bei Kindern und Jugendlichen einen nachhaltig prägenden Einfluss auf die Lebensqualität und damit die psychosoziale Entwicklung haben kann, sollte neben einer Kontrolle der sichtbaren Erkrankung auch die Verbesserung der Lebensqualität ein erklärtes Therapieziel sein. Da rezente Studien darauf hinweisen, dass pädiatrische Psoriasispatienten ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten, allen voran Adipositas, haben, sollte auch diesbezüglich ein Screening von Hautarztseite eingeleitet werden.

Die Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungsoptionen bei Kinderpsoriasis ist limitiert. Dennoch sind vorhandene Daten und Erfahrungen, auch aus anderen pädiatrischen Erkrankungen, ausreichend valide, um bei Versagen von Lokaltherapien und entsprechender Indikation eine systemische Psoriasis-therapie auch bei Kindern zu befürworten. Im Zweifelsfall empfiehlt sich eine fachübergreifende Kooperation zwischen Kinderarzt, Rheumatologen und Dermatologen. █



Dr. Gregor Holzer
Abteilung für Dermatologie, SMZ Ost
Wien; Medizinische Forschungsgesellschaft
Wien-Donaustadt

Offenlegung von Interessenkonflikten:
Vortragstätigkeiten für die Firma Galderma

Ärztlicher Fortbildungsanbieter: Österreichische
Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEADF)

Lecture Board:
OÄ Dr. Johanna Maria Eder, Dr. Günther Rainer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Beatrix Volc-Platzer

- 1 Augustin et al., *Acta Derm Venereol* 2010; 90(2):147–51
- 2 Kurd SK, Gelfand JM, *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(2):218–24
- 3 Farber EM, Nall ML, *Dermatologica* 1974; 148(1):1–18
- 4 Raychaudhuri SP, Gross J, *Pediatric Dermatology* 2000; 17(3):174–78, <http://dxdoiorg/101046/j1525-147020001746x>
- 5 Rogers M, *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(4):404–9
- 6 Mercy K et al., *Pediatr Dermatol* 2013; 30(4):424–8
- 7 Morris A et al., *Pediatr Dermatol* 2001; 18(3):188–98
- 8 Bhutani T, Kamangar F, Cordoro KM, *Pediatr Ann* 2012; 41(1):e1–7
- 9 Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K, *Der Hautarzt* 2016; 67(6):422–31
- 10 Griffiths CE, Barker JN, *Lancet* 2007; 370(9583):263–71
- 11 Nestle FO, Kaplan DH, Barker J, *Psoriasis N Engl J Med* 2009; 361(5):496–509
- 12 Lewkowicz D, Gottlieb AB, *Dermatol Ther* 2004; 17(5):364–75
- 13 Hoger PH, Hamm H, *Hautarzt* 2015; 66(4):267–76
- 14 Cordoro KM, *Adv Dermatol* 2008; 24:125–69
- 15 Ghoreschi K et al., *Nature* 2010; 467(7318):967–71
- 16 Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM, *J Autoimmun* 2015; 64:66–73
- 17 Benoit S, Hamm H, *Clin Dermatol* 2007; 25(6):555–62
- 18 Busch AL et al., *Skin Therapy Lett* 2012; 17(1):5–7
- 19 Burden AD, *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(5):341–5
- 20 Tollefson MM et al., *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(6):979–87
- 21 Benoit S, Hamm H, *Hautarzt* 2009; 60(2):100–8
- 22 Tollefson MM, *Pediatr Clin North Am* 2014; 61(2):261–77
- 23 Nyfors A, Lemholt K, *Br J Dermatol* 1975; 92(4):437–42
- 24 Nanda A, Kaur S, Kaur I, Kumar B, *Pediatr Dermatol* 1990;7(1):19–21
- 25 Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H, *Pediatr Dermatol* 1998; 15(2):144–6
- 26 Liao PB et al., *Pediatr Dermatol* 2002; 19(1):19–25
- 27 Bronckers IM et al., *Paediatr Drugs* 2015; 17(5):373–84
- 28 Brazzelli V et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(11):1354–9
- 29 Petty RE et al., *J Rheumatol* 2004; 31(2):390–2
- 30 Huemer C, *Pädiatrische Rheumatologie 2. Aufl* 2013, Springer, Heidelberg, S 233–238
- 31 Becker L, Tom WL, Eshagh K, Benjamin LT, Paller AS, *JAMA Dermatol* 2014; 150(5):573–4
- 32 Koebnick C et al., *J Pediatr* 2011; 159(4):577–83
- 33 Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ, *Australas J Dermatol* 2004; 45(3):155–9; quiz 60–1
- 34 Kimball AB et al., *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(4):651–7 e1–2
- 35 Beattie PE, Lewis-Jones MS, *Br J Dermatol* 2006; 155(1):145–51
- 36 de Jager ME et al., *Pediatr Dermatol* 2011; 28(6):736–7
- 37 Tan X et al., *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9(10):1263–71
- 38 Lukas A, Wolf G, Folster-Holst R, *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(8):658–78; quiz 79–80
- 39 de Jager ME et al., *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(6):1013–30
- 40 Stefanaki C et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(4):417–21
- 41 Shah KN, *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(3):195–213
- 42 Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D, *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5:25–34
- 43 Lara-Corrales I, Ramnarine S, Lansang P, *Clin Med Insights Pediatr* 2013; 7:25–33
- 44 Sticherling M et al., *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2011; 9(10):815–23,
- 45 Steele JA, Choi C, Kwong PC, *J Am Acad Dermatol* 2005; (4):713–6
- 46 Brune A et al., *Pediatr Dermatol* 2007; 24(1):76–80
- 47 Segaert S, Ropke M, *J Drugs Dermatol* 2013; 12(8):e129–37
- 48 van Geel MJ et al., *Br J Dermatol* 2014; 171(2):363–9
- 49 Gooderham M et al., *Br J Dermatol* 2014; 171(6):1470–7
- 50 Oostveen AM et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(6):1193–7
- 51 Holme SA, Anstey AV, *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20(2):69–75
- 52 Jain VK, Aggarwal K, Jain K, Bansal A, *Int J Dermatol* 2007; 46(3):320–2
- 53 Zamberk P et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(4):415–9
- 54 Jury CS et al., *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(2):196–9
- 55 Patel RV et al., *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(6):1001–17
- 56 Sticherling M et al., *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(10):815–23
- 57 Chao PH, Cheng YW, Chung MY, *Pediatr Dermatol* 2009; 26(3):352–4
- 58 Rosinska D et al., *Pediatr Dermatol* 1988; 5(4):266–72
- 59 Fachinformation Neotigason
- 60 Pereira TM et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(6):651–6
- 61 Wollina U, Funfstuck V, *A Eur J Dermatol* 2001; 11(2):117–9
- 62 Reich K et al., *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016; 14(1):50–57
- 63 Balak DM et al., *Br J Dermatol* 2013; 168(6):1343–7
- 64 Diak P et al., *Arthritis Rheum* 2010; 62(8):2517–24
- 65 Enbrel® FI Stand April 2015
- 66 Paller AS et al., *N Engl J Med* 2008; 358(3):241–51
- 67 Paller AS et al., *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(5):762–8
- 68 Fachinformation Humira®
- 69 Papp K et al., 72. Jahrestagung der American Academy of Dermatology (AAD), Poster P8359
- 70 Fachinformation Stelara®
- 71 Landells I et al., *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(4):594–603