

FÜR MICH EIN
TRIUMPH.#

NON-STOP
im Leben.

PSO* + PSA*
TREMFYA® – der erste IL-23-
Hemmer, der beides kann!

Viel Spaß beim Lesen!
Auch lesenswert: www.tremfya-pso.de

* TREMFYA® ist indiziert: 1) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer **Plaques-Psoriasis**, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; 2) allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven **Psoriasis-Arthritis** bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde.
PASI 90: 84% (Wo 48; n=534) Non Responder Imputation (NRI); PASI 100: 52,7% (Wo 252; n=391) Treatment Failure Rules (TFR)³; Signifikante Überlegenheit vs. Placebo in Bezug auf ACR20 (64% vs. 33%, p<0,0001; NRI) nach 24 Wochen in der 8-Wochen-Dosierung (n=248) in bionativen Patienten mit aktiver PsA.⁴

1. Aktuelle Fachinformation TREMFYA®. 2. Reich K et al. Lancet. 2019;394(10201):831–839. 3. Reich K et al. Br J Dermatol. 2021 Jun 9. doi:10.1111/bjd.20568.
4. Mease P et al. The Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4) (Supplementary)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

TREMFYA® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ In einem Fertigpen. Wirkstoff: Guselkumab. **Zusammensetzung:** Fertigspritze/Fertigpen enth. 100 mg Guselkumab. Sonst. Bestandt.: Histidin, Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Sucrose, Wasser f. Injektionszsw.. **Anw.geb.:** Für d. Bhdlg. erw. Pat. m. mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psoriasis indiziert, d. für e. syst. Therapie in Frage kommen. Als Monotherapie od. in Komb. m. Methotrexat für d. Bhdlg. erw. Pat. m. Psoriasis-Arthritis indiziert, d. auf e. vorherige nicht-biolog. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-)Therapie unzureich. angesprochen od. diese nicht vertragen haben. **Gegenanz.:** Schwere Überempfindl. gg. Guselkumab od. e. d. sonst. Bestandt., klin. relev. aktive Infektionen (einschl. aktive Tuberkulose), Schwangersch., Stillzeit. **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Um d. Rückverfolgbar. b. biolog. Arzneim. zu verbessern, sollten Name u. Ch.-Bez. d. verabreicht. Prod. deutl. protokoll. werden. Vors. b. Infektionen, Tuberkulose, Impfungen (vor Anw. v. Lebendimpfst. muss d. Bhdlg. m. Tremfya nach d. letzt. Gabe f. mind. 12 Wo. ausgesetzt werden). B. Erhö. v. Leberenzymwerten (ALT/AST) u. Verdacht auf arzneimittelinduz. Leberschädig. sollte d. Bhdlg. vorüberg. unterbr. werden. B. schwerwieg. Überempfindl.reakt. sollte d. Anw. v. Tremfya unverzögl. abgebrochen u. e. geeign. Bhdlg. eingel. werden. Frauen im gebärfäh. Alter sollen währ. u. f. mind. 12 Wo. nach d. Bhdlg. e. zuverläss. Verhütgs.meth. anw.. Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbewahren. **Nebenwirk.:** Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100). Sehr häufig: Atemwegsinfekt.. Häufig: Kopfschm., Diarrhoe, Arthralgie, Reakt. a. d. Injektionsst., Transamin. erhöht. Gelegentlich: Herpes-simpl-Infekt., Tinea-Infekt., Gastroenteritis, Überempfindl.reakt., Anaphylaxie, Urtikaria, Hautausschlag, Neutrophilenzahl erniedr., Verschreibungspflichtig. **Pharmazeut. Unternehmer:** JANSSEN-CILAG International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 12/2020.

● Leserbrief

TNF-Inhibitoren zur Therapie des Steven-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse

DOI: 10.1111/ddg.14228

Sehr geehrte Herausgeber,

wir haben den Minireview von Grünwald und Coautoren mit Interesse gelesen und bedanken uns bei den Verfassern für die übersichtliche Darstellung der Inhalte [1]. Der Beitrag bezieht sich auf die klinischen Aspekte der Erkrankungen und fokussiert bei der Darstellung der Therapieoptionen auf die publizierten Daten, die insgesamt auf einer sehr begrenzten Evidenz basieren. Zweifelsohne weist die Literatur die höchste Evidenz für eine Wirksamkeit von Ciclosporin (CsA) aus [2]. Die Vorteile von CsA konnten insbesondere im Vergleich zu Cyclophosphamid, intravenösen Immunglobulinen (IVIg) sowie systemischen Glukokortikoiden dargestellt werden [3]. Allerdings beziehen sich diese Überlegenheitsaussagen nicht auf statistisch valide Vergleiche, sondern auf Beobachtungen kleiner Populationen, meist retrospektiver Analysen und auf den Endpunkt Mortalität. Dies ist für diese Indikation auch verständlich, da die Durchführung kontrollierter Studien aus ethischen und sachlichen Gründen in einer häufig durch Dramatik belasteten Situation durch den Patienten selber meist nicht oder nicht objektiv begleitet und entschieden werden kann. Somit sollte das Fehlen von Studien-basierter Evidenz und der Bezug auf weitgehend empirische Daten nicht zu Fehlinterpretationen Anlass geben.

Aus diesem Blickwinkel möchten wir ergänzend, aber mit Nachdruck auf den Einsatz von TNF α -Blockern als Therapieoption aufmerksam machen. Nach der Erstbeschreibung zur erfolgreichen Anwendung von Infliximab als Monotherapie bei toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN) wurde in der Literatur bereits über mehr als 91 Patienten mit Erst- beziehungsweise Zweitlinien Anwendung in der Mono- oder Kombinationstherapie mit Infliximab oder Etanercept und einer Ansprechrate von 86,8 % berichtet [4, 5]. Dabei wurden nicht die Mortalität, sondern klinische Parameter, wie Sistieren der Entzündung, Begrenzung der betroffenen Areale beziehungsweise rasche Reepithelisierung als Ansprechen definiert. Die Sinnhaftigkeit des Einsatzes von TNF α -Blockern erschließt sich vor allem aus dem pathogenetischen Konzept des SJS/TEN und der Identifikation von TNF α als einen Mediator der keratinozytären Zytonekrose [6, 7]. Für den Einsatz insbesondere von Infliximab sprechen auch pharmakokinetische Erwägungen [8]. So ist durch die intravenöse

Applikation und die direkte Bindung an TNF α ein sehr rascher Wirkeintritt zu erwarten. Insbesondere bei foudroyanten Verläufen spielt dieser Zeitfaktor eine wesentliche Rolle. Bei CsA, welches nach peroraler oder intravenöser Applikation in Abhängigkeit der Lipoproteinkonzentration zellulär aufgenommen und zytosolisch Rezeptor-vermittelt (Ciclophilin) durch Phosphatase-Inhibition (Calzineurin) die Genaktivierung und Transkription beeinflusst und somit die Synthese des proinflammatorischen Wachstumsfaktors IL-2 hemmt, ist mit einem Effekteintritt erst nach Tagen, also deutlich später zu rechnen [9]. Die eigene klinische Erfahrung der Autoren mit dem Einsatz von Infliximab zeigt, dass das entzündliche Geschehen nach Einmalapplikation (5 mg/kg KG intravenös) sehr rasch sistiert und eine Progredienz bei Meidung des Auslösers ausbleibt. Die Autoren sehen stringente Gründe dafür, dass der Einsatz von Infliximab/Etanercept eine sichere Therapiealternative darstellt, die lohnenswert und in bestimmten Behandlungssituationen vorteilhaft erscheint [10]. Es wäre sehr hilfreich, wenn es gelingen würde, prospektive Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Infliximab versus CsA umzusetzen, um die Schwierigkeit der akuten Therapieentscheidung in der Indikation SJS/TEN durch klare Evidenz zu beheben.

Johannes Wohlrab, Wolfgang Christian Marsch

● Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Johannes Wohlrab
Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und
Venerologie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Ernst-Grube-Straße 40
06097 Halle (Saale)

E-Mail: johannes.wohrlab@medizin.uni-halle.de

Literatur

- 1 Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 547–53.
- 2 Ng QX, De Deyn M, Venkatanarayanan N et al. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res* 2018; 11: 135–42.
- 3 Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 847–53.
- 4 Zhang S, Tang S, Li S et al. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat* 2020; 31: 66–73.

- 5 Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 707–9.
- 6 Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 272–80; quiz 81–3, 320.
- 7 Torres-Navarro I, Conde-Amiel I, Perez-Plaza A, Botella-Estrada R. Toxic epidermal necrolysis with severe hepatic involvement. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 614–17.
- 8 Wohlrab J. Pharmacokinetic characteristics of therapeutic antibodies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 530–4.
- 9 Choc MG. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulations: Neoral vs Sandimmune. *Int J Dermatol* 1997; 36(Suppl 1): 1–6.
- 10 Sondermann W, Herz S, Sody E, Körber A. Dermatological complications of therapy with biologics in inflammatory autoimmune diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 1029–37.

Antwort der Autoren

Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse – Diagnostik und Therapie

Sehr geehrte Herausgeber,

wir bedanken uns bei den Kollegen Marsch und Wohlrab für die insgesamt positive Bewertung unseres Mini-review [1] sowie die konstruktiven Anmerkungen zu den Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitoren als eine weitere Therapieoption.

Da im engen Rahmen eines Minireviews die Erwähnung aller publizierten Behandlungsansätze nicht möglich (und sicher auch nicht sinnvoll) ist, haben wir uns auf die Darstellung von Therapien beschränkt, zu denen vergleichsweise große Fallserien oder Studien vorliegen. Es gibt tatsächlich einige – unter anderem die von den Kollegen zitierten – Fallberichte, die eine Wirksamkeit von TNF α -Inhibitoren darlegen. Der therapeutische Wert dieser Biologika ist jedoch noch schwer einzuordnen, insbesondere weil das adressierte Zytokin TNF α , im Gegensatz zu Granulysin oder etwa Interleukin-15, nach derzeitigen Erkenntnissen keine pathophysiologisch oder prognostisch führende Stellung bei der epidermalen Nekrolyse einzunehmen scheint [2, 3]. Eine 2018 veröffentlichte randomisierte Therapiestudie wies für Etanercept eine niedrigere Letalität im Vergleich zu den errechneten SCORTEN-Werten auf. Die Wundheilung setzte früher ein als bei der für drei Wochen mit systemischen Steroiden behandelten Vergleichsgruppe, doch könnte die lange Steroidgabe auch zur verzögerten Wundheilung geführt haben. Das prospektive, randomisierte Studiendesign ist positiv

zu sehen, da solche Therapiestudien im Bereich der schweren Hautreaktionen fehlen. Allerdings sind die Ergebnisse meist nicht signifikant und die Studie hat einige methodische Probleme [4]. Dennoch sind weitere prospektive Studien auch mit diesem Therapieansatz, insbesondere im Hinblick auf die Letalitätsrate, sehr zu begrüßen und zu unterstützen.

*Pavel Grünwald, Maja Mockenhaupt,
Rüdiger Panzer, Steffen Emmert*

Korrespondenzanschrift

Pavel Grünwald
Universitätsmedizin Rostock
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Stempelstraße 13
18057 Rostock
E-Mail: pavel.gruenwald@med.uni-rostock.de

Literatur

- 1 Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 547–53.
- 2 Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14: 1343–1350.
- 3 Su S-C, Mockenhaupt M, Wolkenstein P et al. Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1065–1073.
- 4 Wang CW, Yang LY, Chen CB et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest* 2018; 128: 985–996.



Janssen-Sponsored Satellite Symposium at the 30th EADV Virtual Congress 2021

The art of joint forces: crafting psoriatic arthritis care for dermatologists

This virtual satellite symposium will focus on the necessity for practicing dermatologists to understand the burden of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. It will emphasize how important it is that dermatologists detect early signals of psoriatic arthritis in patients with psoriasis and also understand why targeting IL-23 directly can be effective in treating and potentially also preventing the development of psoriatic arthritis for their psoriasis patients.

[**View Now**](#)

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

CP-255722

WILEY