

Universitäts-Hautklinik

**Prävalenz von Antidrug-Antikörpern und antinukleären
Antikörpern sowie deren Relevanz für den Wirkverlust
von Systemtherapien bei Patienten mit Psoriasis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Volc, Sebastian
2021**

Dekan: Professor Dr. rer. nat. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Schaller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Henes

Tag der Disputation 28.10.2021

Widmung

Ich widme diese Dissertation meiner Familie, die mir täglich Motivation und Ansporn gibt.

Inhaltsverzeichnis

Glossar	7
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	8
1. Einleitung	10
1.1 Psoriasis	10
1.1.1 Klinik.....	10
1.1.2 Therapie	11
1.1.3 Bedeutung der Pathophysiologie für die Therapie	12
1.2 Antikörper bei Psoriasis	13
1.3 Wirkverlust von Systemtherapien	14
1.4 Zielsetzung	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1 Studienpopulation	19
2.2 Studienendpunkte.....	20
2.2.1 Primäre Endpunkte.....	20
2.2.2 Sekundäre Endpunkte.....	20
2.3 Ethikvotum	20
2.4 ELISA-Diagnostik.....	20
2.4.1 Testprinzip eines Sandwich-ELISA	21
2.5 ADA-Diagnostik	23
2.6 ANA-Diagnostik und andere Autoantikörper	25
2.6.1 ANA-CTD ELISA	25
2.6.2 Indirekte Immunfluoreszenz an HEp2-Zellen	26
2.6.3 Aufschlüsselung einzelner ENA und anderer Autoantikörper mittels ELISA.....	27
2.7 IgE-Diagnostik	27

2.8 Personen-bezogene Daten	28
2.9 Statistische Auswertung.....	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Patientenkollektiv	30
3.2 Vorkommen von ADA oder ANA unter Biologika-Therapie	34
3.2.1 ADA.....	34
3.2.1.1 Anti-Etanercept ADA	35
3.2.2 ANA.....	37
3.2.2.1 ANA Screening mittels IIF auf HEp2-Zellen	37
3.2.2.1 ANA CTD Screening ELISA	39
3.3 Prävalenz von Autoantikörpern unter einer Therapie mit TNF-Antagonisten.....	41
3.4 Assoziation von ADA und/oder ANA und dem klinischen Ansprechen der Psoriasis	42
3.5 Assoziation des Wirkverlustes bestimmter Biologika mit ADA oder ANA	43
3.6 Detektion von ANA unter einer Biologika-Therapie.....	45
3.7 Einfluss antipsoriatischer Biologika auf IgE-Werte.....	46
3.8 Die Gelenkbeteiligung als Risikofaktor für eine Ausbildung von Autoantikörpern	48
4. Diskussion.....	50
4.1 Wie viele Patienten bilden ADA und/oder ANA?.....	50
4.1.1 Sind ANA unter einer Biologika-Therapie nur via IIF detektierbar oder auch ELISA?	51
4.2 Ist die Entwicklung von Autoantikörpern ein generelles Phänomen unter der Therapie mit TNF-Antagonisten?.....	52
4.2.1 Assoziation mit anderen Autoantikörpern.....	54

4.3 Gibt es eine Verbindung von ADA und/oder ANA und dem klinischen Ansprechen der Psoriasis?	57
4.4 Haben antipsoriatische Biologika auch einen Einfluss auf Gesamt-IgE-Werte und spezifische IgE-Werte?	57
4.5 Rückschlüsse.....	59
4.5.1 Stellenwert von ADA-Testungen in der klinischen Routine	62
4.5.2 Die Rolle von IgG4 im Rahmen von ADA-Messungen	64
4.5.3 Ausblicke	65
5. Zusammenfassung.....	67
Literaturverzeichnis	69
Erklärung zum Eigenanteil.....	76
Veröffentlichungen	77
Danksagung	78
Lebenslauf.....	79

Glossar

1	AAK	Autoantikörper
2	ADA	Antidrug Antikörper
3	ADAMTSL5	A Disintegrin-like And Metalloprotease-domain
4		containing Thrombospondin-like protein 5
5	ADL	Adalimumab
6	ANA	Antinukleäre Antikörper
7	aPL	Anti-Phospholipid-Antikörper
8	AZA	Azathioprin
9	BP	bullöses Pemphigoid
10	CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
11	CTD	ANA CTD Screening ELISA
12	DAkKS	Deutsche Akkreditierungsstelle
13	DC	dendritische Zellen
14	DS	Drug survival
15	dsDNA	Doppelstrang-DNA, syn. für Anti-dsDNA-Antikörper
16	Dsg	Desmoglein
17	ELISA	Enzyme-linked-immunoabsorbent-assay
18	ENA	extrahierbare antinukleäre Antikörper
19	ETN	Etanercept
20	FAE	Fumarsäureester
21	FcεRI	hoch-affiner IgE-Rezeptor
22	HEp-2	humane Epithelzellen vom Typ II
23	HRP	Horseradish peroxidase
24	HWZ	Halbwertszeit
25	IFN	Interferon
26	IFX	Infliximab
27	IIF	Indirekte Immunfluoreszenz
28	IL	Interleukin
29	KWV	kein Wirkverlust/noch unter Therapie
30	LASD	Labor für Allergologie und Spezielle Dermatologie
31	MΦ	Makrophagen
32	MTX	Methotrexat
33	NETs	neutrophil extracellular traps
34	PASI	Psoriasis-Area-and-Severity-Index
35	PDC	plasmacytoide dendritische Zellen
36	PsA	Psoriasisarthritis
37	PsO	Psoriasis, kutane
38	PWV	primärer Wirkverlust
39	RA	Rheumatoide Arthritis
40	RCA	allergische Rhinokonjunktivitis
41	RFA	Rheumafaktor IgA
42	RFM	Rheumafaktor IgM
43	SLE	Systemischer Lupus erythematoses
44	SpA	Spondylitis ankylosans
45	SWV	sekundärer Wirkverlust
46	Th	T Helferzellen

47	tlgE.....	<i>Gesamt-IgE</i>
48	TNF	<i>Tumornekrosefaktor</i>
49	TNFR2.....	<i>TNF-Rezeptor 2</i>
50	UNW.....	<i>unerwünschte Nebenwirkungen</i>
51	UTK.....	<i>Ustekinumab</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Struktur der untersuchten Biologika. Adaptiert nach Kalden and Schulze-Koops (Kalden and Schulze-Koops, 2017).....	16
Abbildung 2. Prinzip eines Sandwich-ELISA.....	22
Abbildung 3. Beispiel eines ELISA Beispiel.....	23
Abbildung 4. ADA-Titer Streuung.....	34
Abbildung 5. Vergleich von Anti-ETN-ADA Titern in den jeweiligen Gruppen des Therapieansprechens unter ETN in der Vorgeschichte (n=42).	36
Abbildung 6. Verteilung von PWV, SWV, UNW und KWV der untersuchten Biologika.....	44
Abbildung 7. Verteilung von Gründen des Absetzens bei ADA-positiven und -negativen Patienten.....	45
Abbildung 8. Von Vincent et al. vorgeschlagener Entscheidungsalgorithmus zum Monitoring unter TNF-Inhibition.	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Übersicht in Deutschland zugelassener Systemtherapien für Psoriasis vulgaris und PsA, Stand 11/2020.....	12
Tabelle 2. Promonitor®-ADA Kalibrationskurven.....	25
Tabelle 3. Im ANA-CTD-Screening ELISA enthaltene 17 Autoantikörper und die mit ihnen assoziierten Autoimmunerkrankungen.....	26
Tabelle 4. Referenzwerte für spezifisches IgE nach dem CAP-Klassen-System.	28
Tabelle 5. Demographische Daten und häufigste Komorbiditäten (n=82).	31
Tabelle 6. Vortherapien und Gründe des Absetzens.....	33

Tabelle 7. Verteilung pathologischer Antikörper-Nachweise bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Biologika-Therapie.....	35
Tabelle 8. Anti-ETN-ADA Werte der untersuchten Patienten (n=42), sowie deren Verteilung nach klinischem Ansprechen.....	37
Tabelle 9. Charakteristika der Patienten mit einem HEp2 Titer > 1:640 (n=18).	38
Tabelle 10. Charakteristika ANA CTD Ratio-positiver Patienten (n = 8).....	40
Tabelle 11. Prävalenz von ADA, Autoantikörpern und IgE bei Biologika-naiven Patienten (n=15) und Patienten unter/nach Biologika-Behandlung (n=67).....	41
Tabelle 12. Unterschiede definierter Biomarker bei Patienten mit primärem (n=20) oder sekundärem Wirkverlust (n=62).....	42
Tabelle 13. Charakteristika von Biologika-Patienten stratifiziert nach ANA-Positivität in der IIF und dem CTD.....	46
Tabelle 14. Biomarker-Charakteristika stratifiziert nach tIgE-Titerhöhe.....	48
Tabelle 15. Vergleich einzelner Marker bei Patienten mit rein kutaner Psoriasis (Pso), Psoriasisarthritis (PsA) und anderen Arthritisformen (RA, SpA).	49

1. Einleitung

1.1 Psoriasis

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische entzündliche, immunmedierte Erkrankung der Haut und Gelenke, welche 2-3% der Erwachsenen und ca. 0,5-1% der Kinder betreffen kann. Eine Psoriasisarthritis (PsA) wird bei bis zu 20-30 % der Psoriasispatienten beobachtet. Psoriasis und PsA gehen häufig mit einer eingeschränkten Lebensqualität einher. Zudem wird die Krankheitslast durch verschiedene Komorbiditäten erschwert, v.a. kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen (Boehncke and Schon, 2015, Parisi et al., 2013, Takeshita et al., 2017). Außerdem kann es im Rahmen von psychischen Erkrankungen wie Depression oder in Stresssituationen zu einer Exazerbation kommen (Connor et al., 2015). Auch die Einnahme von Medikamenten wie Betablockern oder Lithium können eine Psoriasis auslösen oder verschlimmern. Einzelne Arbeiten haben die Bedeutung der Ernährung für den Therapieerfolg nahegelegt (Guida et al., 2014).

1.1.1 Klinik

Die häufigste Form der Psoriasis stellt die Psoriasis vulgaris dar, welche auch als Psoriasis vom Plaquetyp bezeichnet wird. Typisch sind scharf begrenzte, erythematöse Plaques mit festhaftender silbrig-weißlicher Schuppung. Prädilektionsstellen sind die Streckseiten der großen Gelenke, der untere Rücken und die Glutealregion, sowie retroauriculär, umbilical und die Rima ani. Bei einer psoriatischen Gelenkbeteiligung spricht man von einer Psoriasis arthropathica. Eine Nagelbeteiligung bezeichnet man als Psoriasis unguium, welche sich klinisch mit Grübchen in der Nagelmatrix und Ölflecken im Nagelbett, sowie und mit Onycholysen bis hin zu Krümelnägeln manifestieren kann. Beide Veränderungen sind besonders häufig bei Patienten, welche gleichzeitig auch eine PsA aufweisen. Weitere häufige Formen sind die Psoriasis guttata, welche akut-exanthematisch, meist postinfektiös auftritt, die Psoriasis inversa, welche vor allem die Intertrigines betreffen kann und die Psoriasis palmaris et plantaris, welche die typische Klinik scharf begrenzter erythrosquamöser Plaques an Handflächen und Fußsohlen aufweist. Daneben

gibt es auch die pustulösen Psoriasis-Formen, zu denen die Psoriasis pustulosa generalisata Typ Zumbusch, die Psoriasis pustulosa palmoplantaris Typ Königsbeck-Barber (Handflächen und Fußsohlen) und die Acrodermatitis continua suppurativa Typ Hallopeau (pustulöse Dermatitis der distalen Phalangen) gehören.

1.1.2 Therapie

Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität sind Kandidaten für eine systemische Therapie. Neben klassischen Therapien wie Methotrexat (MTX), Fumarsäureestern (FAE), Ciclosporin und Acitretin wurden in den letzten Jahren verschiedene moderne synthetische Medikamente, sog. small molecules (z.B. Apremilast und Dimethylfumarat) und Biologika für die Behandlung der Psoriasis zugelassen. Zu den häufigsten angewandten Biologika bei der Psoriasis zählen die TNF-Inhibitoren Adalimumab (ADL), Infliximab (IFX) und Etanercept (ETN), sowie der IL23p40-Blocker Ustekinumab (UTK). Verschiedene weitere Therapeutika befinden sich in der Forschung bzw. in der klinischen Erprobung und alle sind Gegenstand regelmäßig erscheinender Reviews (Volc and Ghoreschi, 2016, Rendon and Schakel, 2019, Boehncke and Schon, 2015). Tabelle 1 gibt einen Überblick in Deutschland zugelassener antipsoriatischer Systemtherapien (Stand 11/2020).

Tabelle 1. Übersicht in Deutschland zugelassener Systemtherapien für Psoriasis vulgaris und PsA, Stand 11/2020.

Ausschließlich für die PsA zugelassene Therapien wurden nicht aufgeführt. * Im Rahmen dieser Studie näher untersucht.

Gruppe	Wirkstoff	Wirkprinzip (adaptiert aus Ghoreschi et al. Clinics in Dermatology 2007)
Small molecules	Fumarsäureester*, Dimethylfumarat	Verbrauch von GSH, reduzierte Produktion von IL12/23, Induktion von Th2
	Methotrexat*	Antiproliferativ, Induktion von Th2
	Ciclosporin	Inhibition der T-Zell Aktivierung
	Acitretin	Antiproliferativ, Induktion der Keratinozytendifferenzierung
	Apremilast	Blockade von PDE4, reduzierte Produktion von IL12/23
Anti-TNF	Adalimumab*	Neutralisierung von TNF α
	Certolizumab pegol	Neutralisierung von TNF α
	Etanercept*	Blockade von TNF α und β
	Infliximab*	Neutralisierung von TNF α
Anti-IL12/23p40	Ustekinumab*	Inhibition der Entwicklung von Th1/Th17
Anti-IL23p19	Guselkumab	Inhibition der Entwicklung von Th17
	Risankizumab	Inhibition der Entwicklung von Th17
	Tildrakizumab	Inhibition der Entwicklung von Th17
Anti-IL17	Brodalumab	Blockade des IL-17 Rezeptors
	Ixekizumab	Blockade von IL-17A
	Secukinumab	Blockade von IL-17A

1.1.3 Bedeutung der Pathophysiologie für die Therapie

Die Basis für die Entwicklung dieser modernen antipsoriatischen Medikamente ist das zunehmende Verständnis der Pathogenese. Experimentelle Forschung und klinische Beobachtungen haben es erlaubt, wichtige zelluläre und

molekulare Mediatoren bei der Psoriasis zu identifizieren. Gemäß dem aktuellen Forschungsstand geht man bei der Psoriasis von einer entzündlichen Autoimmunerkrankung aus, welche von Interleukin (IL)-17-produzierenden T-Helfer Zellen (Th17) dominiert wird. Diese interagieren mit anderen Zellen des Immunsystems und können Neutrophile in die entzündete Haut locken. Der durch IL-17 induzierten Entzündung folgt eine vermehrte Proliferation von Keratinozyten und dermalen Gefäße (Ghoreschi et al., 2007).

Im Unterschied zur zellulären Immunantwort, wurden bisher keine Antikörpervermittelten Reaktionen bei psoriatischen Haut- oder Gelenkentzündungen beschrieben.

Jahrzehntlang waren klassische Immunmodulatoren und antiproliferative Medikamente die einzigen effektiven Systemtherapien in der Behandlung der Psoriasis. Die Therapie wurde zu Beginn des neuen Jahrtausends durch die neue Substanzklasse der Biologika revolutioniert, welche proinflammatorische Zytokine wie den Tumornekrosefaktor (TNF) neutralisieren. Weitere etablierte Biologika sind jene, welche IL-17 zum Ziel haben oder IL-23 mit seinen Untereinheiten p40 und p19 (Nast et al., 2015).

Das klinische Ansprechen dieser modernen Therapien wird durch hohe Ansprechraten charakterisiert, welche am Psoriasis-Area-and-Severity-Index (PASI) von 0-72 Punkten gemessen werden, erstmals beschrieben 1978 (Fredriksson and Pettersson, 1978). Die Effizienz einer Therapie wird in klinischen Studien an der PASI-Reduktion in % gemessen, klassischerweise PASI-75 als Rate der Patienten, welche eine 75%ige Verbesserung erzielen. Unter einer anti-TNF-Therapie werden PASI-75-Ansprechraten von 40-80% (Sawyer et al., 2019) berichtet, bei Therapien mit anti-IL-17- oder anti-p19 Antikörpern sogar PASI-90 bis PASI-100 (Kamata and Tada, 2020). Zudem sind diese Therapien auch hochwirksam bei der Behandlung der PsA (Kamata and Tada, 2020).

1.2 Antikörper bei Psoriasis

Der Umstand, dass bisher keine klassischen pathogenen Autoantikörper (AAK) nachgewiesen werden konnten, wurde als Gegenargument für die Psoriasis als

Autoimmunerkrankung ins Feld geführt. So ist die PsA der Definition nach eine seronegative Arthritis im Gegensatz zur seropositiven rheumatoiden Arthritis (RA). Verschiedene Studien konnten jedoch eine Koinzidenz der Psoriasis mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen und deren Autoantikörperprofilen demonstrieren. Zu diesen zählen Antiphospholipidantikörper (aPL), wie sie im Rahmen eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder einem primären Antiphospholipidsyndrom vorkommen (Bardazzi et al., 2014, Chimenti et al., 2014, Hoffmann et al., 2011, Silvy et al., 2015), sowie mit der RA vergesellschaftete Anti-CCP-Antikörper und Rheumafaktoren (Perez-Alamino et al., 2014). Ähnlich wurde die Koinzidenz von Autoantikörpern gegen BP180, BP230, Desmoglein (Dsg) 1 und Dsg 3 beschrieben (Grunwald et al., 1985, Ishida et al., 2015, Wilczek and Sticherling, 2006), wie sie bei bullösen Autoimmunerkrankungen vorkommen oder auch Anti-Gliadin-Antikörper wie bei der Zöliakie oder dem Morbus Duhring (Kolchak et al., 2018). IL-17A und weitere Isoformen haben eine Bedeutung in der Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, wie sie auch in der Pathogenese beispielsweise des bullösen Pemphigoid beschrieben werden. Rezente Arbeiten haben diese Bedeutung auch für die Therapie dargestellt (Chakievskaja et al., 2019).

Bei der Psoriasis selbst wurden in den letzten Jahren das antimikrobielle Peptid Cathelicidin LL37 und das auf Melanozyten präsentierte A Disintegrin-like And Metalloprotease-domain containing Thrombospondin-like protein 5 (ADAMTSL5) als Autoantigene bei Psoriasis diskutiert (Arakawa et al., 2015, Prinz, 2016). 2019 konnten Yuan et al. Autoantikörper der Spezifität IgG gegen LL37 und ADAMTSL5 mit dem PASI korrelieren, sowie zeigen, dass Patienten mit einer PsA außerdem höhere Titer aufwiesen, als Patienten mit ausschließlich kutaner Psoriasis (Yuan et al., 2019).

1.3 Wirkverlust von Systemtherapien

Diese modernen Systemtherapien haben zu sehr guten Therapieerfolgen und zu einem Paradigmenwechsel hinsichtlich des Therapieziels von PASI75- zu PASI90- beziehungsweise PASI100-Ansprechen geführt. Die klinische Erfahrung sowie aktuelle Publikationen zeigen jedoch auch eine steigende

Anzahl von Patienten auf, welche über eine verringerte Wirkung oder gar den völligen Wirkverlust dieser neuen Therapien berichten (Hsu and Armstrong, 2013, Hsu et al., 2014, Kalden and Schulze-Koops, 2017, Krieckaert et al., 2012a, Rosas et al., 2014, Vincent et al., 2013).

Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Entwicklung von sogenannten Antidrug-Antikörpern (ADA), welche spezifisch bestimmte Biologika blockieren oder deren Elimination beschleunigen. Schie et al. konnten zeigen, dass ADA gegen ADL, IFX, Golimumab und Certolizumab pegol in >90% neutralisierend wirken (van Schie et al., 2015). Sie scheinen einer der Hauptfaktoren für den beobachteten Wirkverlust bei der Psoriasis und anderen inflammatorischen Autoimmunerkrankungen zu sein (Pink et al., 2010, Strand et al., 2017). Biologika können als körperfremde Proteine grundsätzlich immunogen sein und eine Immunantwort auslösen. Im Fall von therapeutischen Antikörpern als Proteinstrukturen können dies vor allem anti-idiotypische Reaktionen sein, bei denen die Idiotypen-tragenden Fab-Regionen erkannt werden und so ihrerseits zur Zielstruktur von körpereigenen Antikörpern, z.B. ADA, werden können. Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau von chimären und humanen monoklonalen Antikörpern (IFX, ADL und UTK, alle IgG1), sowie des Fusionsproteins ETN. Letzteres besteht aus einer konstanten Fc-Region aus humanem IgG1 und dem löslichen TNF-Rezeptor 2 (TNFR2) anstatt der variablen Fab-Region der Antikörper.

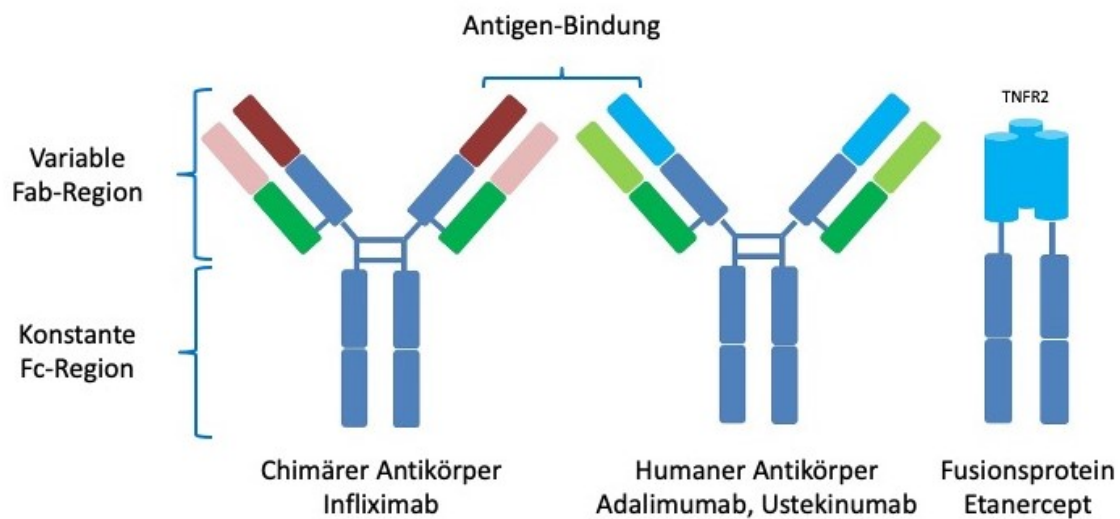


Abbildung 1. Schematische Struktur der untersuchten Biologika. Adaptiert nach Kalden and Schulze-Koops (Kalden and Schulze-Koops, 2017)
TNFR2 TNF-Rezeptor 2

Die klinische Signifikanz von ADA zur Evaluation der Effektivität einer Therapie wird jedoch nach wie vor debattiert. Während im Rahmen von klinischen Zulassungsstudien mittlerweile regelmäßig ADA-Titer und Talspiegel des jeweiligen Biologikums gemessen werden, fehlt es an Daten zu deren Prävalenz unter „Real-Life“-Bedingungen. Außerdem bezieht sich der Großteil der publizierten Literatur zur ADA auf Erfahrungen in Bezug auf andere Krankheitsbilder, allen voran die RA, Spondylitis ankylosans (SpA) und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). Diese Erkenntnisse lassen zwar Rückschlüsse auf ADA bei Psoriasis zu, sind jedoch nicht zu 100% übertragbar. Dies liegt unter anderem daran, dass die einzelnen Erkrankungen teilweise als Komorbiditäten bei Psoriasis vorkommen und daher nicht immer unterschieden werden kann, welcher Ätiologie die ADA-Bildung zugrunde liegt. Es gibt Berichte zum gleichzeitigen Einsatz klassischer immunmodulatorischen Medikamente wie MTX oder Azathioprin (AZA), welche das Risiko, ADAs zu bilden, zu reduzieren scheinen (Colombel et al., 2010, Jani et al., 2014, Krieckaert et al., 2012b, Maini et al., 1998) und in dieser Funktion mit den jeweiligen Biologika, zumeist TNF-Inhibitoren, eingesetzt werden. Die parallele Gabe von MTX kann beispielsweise die Talspiegel von ADL erhöhen, wahrscheinlich durch die Reduktion neutralisierender ADA (Vogelzang et al., 2015). Die Datenlage ist jedoch widersprüchlich, so konnte bei der PsA auch

gezeigt werden, dass die Kombination eines TNF-Inhibitors mit MTX nicht zwingend der Monotherapie mit einem TNF-Inhibitor überlegen sein muss (Mease et al., 2015).

Das Vorhandensein von ADA wurde unter allen zur Behandlung der Psoriasis zugelassenen Biologika berichtet. Sie scheinen unter einer Therapie mit ADL (6,4-44,8%) oder IFX (5,4-43,6%) häufiger zu sein, als unter ETN (2,7-18,3%) oder UTK (3,8-5,5%) (Hsu and Armstrong, 2013).

Während es sich bei ADA gegen ADL, IFX und UTK um neutralisierende Antikörper handelt, welche das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen, scheinen ADA gegen ETN keinen direkten neutralisierenden Charakter zu haben. Dies wird damit begründet, dass ETN-ADA nicht das Fab-Fragment zum Ziel haben können, weil es bei dem Fusionsprotein fehlt (vergleiche Abbildung 1). Vielmehr scheint das Ziel der ETN-ADA die *hinge*-Region der Disulfidbrücken zu sein (Rispen et al., 2012). Es besteht die Hypothese, dass dies über Immunkomplexbildung zu einer vermehrten Elimination führt, was auch die niedrigeren Spiegel bei ETN-Non-respondern erklären würde (Jamnitski et al., 2012).

Neben ADA wurden auch antinukleäre Antikörper (ANA) mit dem Wirkverlust von Biologika bei der Behandlung der Psoriasis in Verbindung gebracht (Pink et al., 2010). Insbesondere unter einer Therapie mit TNF Antagonisten wurde auch die Entwicklung von spezifischen ANAs beobachtet, z.B. Anti-Ro oder Anti-Doppelstrang-DNA (dsDNA). In seltenen Fällen können diese Patienten auch klinische Symptome passend zu einem Medikamenten-induzierten Lupus erythematoses entwickeln. Die Mechanismen, welche zur Bildung von ADA und ANA unter einer Therapie mit antipsoriatischen Biologika führen sind bisher nur unzureichend geklärt. Immunogene Epitope innerhalb der Struktur von Biologika erklären nicht die Entstehung von spezifischen ANA. Zudem bleibt die Spezifität von ANA, welche in der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) nachgewiesen werden können, in vielen Fällen unklar.

1.4 Zielsetzung

Da die Zahl der Psoriasispatienten, welche eine Therapie mit Biologika erhalten stetig zunimmt und wir gleichzeitig vermehrt Wirkverluste gegen eines oder mehrere Biologika beobachten, ist die Untersuchung von ADA und ANA bei diesen Patienten zu einem wichtigen Sicherheits- und Effektivitätsthema geworden.

Zu den offenen Fragen zählen:

- Wie viele Patienten bilden ADA?
- Wie viele Patienten bilden ANA?
- Ist die Entwicklung von Autoantikörpern ein generelles Phänomen unter der Therapie mit TNF-Antagonisten?
- Gibt es eine Verbindung von ADA und/oder ANA und das klinische Ansprechen der Psoriasis?
- Ist der Wirkverlust bei bestimmten Biologika mit ADA oder ANA assoziiert?
- Sind ANA unter einer Biologika-Therapie nur via IIF detektierbar oder auch via Enzyme-linked-immunoabsorbent-assay (ELISA)?
- Wie spezifisch sind diese ANA?
- Haben antipsoriatische Biologika auch einen Einfluss auf Gesamt-IgE-Werte und spezifische IgE-Werte?

Bisher gibt es keine detaillierten Daten bei deutschen Psoriasispatienten und deren Risiko und Spezifität von ADA, ANA oder spezifischem IgE. Eine frühe Detektion solcher Antikörper könnte helfen, rechtzeitig die Therapie zu wechseln und damit das Risiko von Nebenwirkungen oder eines Rückfalls zu minimieren.

Außerdem wollten wir den Einfluss auf das klinische Ansprechen untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Rekrutierung erfolgte über das Psoriasiszentrum der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Eingeschlossen wurden Personen über 18 Jahre mit der gesicherten Diagnose einer Psoriasis, welche in ihrer Anamnese zunächst eine deutliche Wirkung mind. einer Systemtherapie (FAE, MTX, ADL, IFX, ETN, UTK) über sechs bis zwölf Monate aufwies, sowie einen konsekutiven Wirkverlust dieser Therapie im weiteren Verlauf.

Primäre Non-Responder, welche von keiner klinischen Wirksamkeit berichteten, wurden in einer gesonderten Gruppe erfasst.

Ausgeschlossen wurden Personen mit anderen Hautkrankheiten als einer Psoriasis unter Biologika-Therapie.

Personen welche die Einschlusskriterien erfüllten und zur Teilnahme zugestimmt hatten, wurde Serum im Rahmen einer Routineblutabnahme abgenommen. Das Labor für Allergologie und Spezielle Dermatologie (LASD) der Universitäts-Hautklinik ist zertifiziert durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS) und verfügt über eine breite Erfahrung in der Detektion von Autoantikörpern und Antigen-spezifischen Antikörpern. Im Rahmen der Routine-Diagnostik wurden die Proben zeitnah hinsichtlich des Vorliegens von ANA (CTD Screening ELISA, IIF an HEp2-Zellen), Antiphospholipidantikörpern, Rheumafaktoren, anti-CCP-Antikörpern, Zöliakie-assoziierten Antikörpern, anti-BP180/230, anti-Desmoglein-1/3, Gesamt-IgE und s_{x1}. Alle positiven Antikörper wurden quantifiziert. Falls ANA im ANA-Screening-ELISA positiv waren, wurden sie weiter spezifiziert anhand des Musters.

Nach der durchgeführten Routinediagnostik wurden die Blutproben in einer Serothek im LASD gesammelt für die spätere Auswertung der ADA sowie in einzelnen Fällen extrahierbarer antinukleärer Antikörper (ENA). Die Seren wurden hinsichtlich des Vorliegens von ADA gegen ETN, IFX, ADL und UTK mittels ELISA-Kits der Firma Promonitor® untersucht. Weiters erfolgte die Untersuchung hinsichtlich ANA mittels IIF und ELISA, sowie Gesamt-IgE und s_{x1} im Labor für Allergologie und Spezielle Dermatologie.

2.2 Studienendpunkte

Ziel dieser Studie war es, klinische und immunologische Muster bei Psoriasispatienten mit mindestens einem sekundären Wirkverlust unter einer Systemtherapie zu definieren.

2.2.1 Primäre Endpunkte

Zu den primären Endpunkten zählten die Prävalenz von ADA und ANA bei Patienten mit Wirkverlust unter mindestens einer Systemtherapie bei Psoriasis mit oder ohne Gelenkbeteiligung.

Ein weiterer primärer Endpunkt war die Charakterisierung klinischer Merkmale dieser Patienten und der Assoziation von ADA und/oder ANA mit dem Therapieergebnis.

2.2.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassten die Prävalenz anderer Autoantikörper, wie Anti-Phospholipid-Antikörper, Anti-CCP-Antikörper, Anti-BP180/230-Antikörper, Anti-Demosglein-1/3-Antikörper, Anti-Gliadin-Antikörper, Gesamt-IgE und sxl.

2.3 Ethikvotum

Diese Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen vor Beginn vorgelegt und erhielt ein positives Votum (537/2014BO2). Alle an der Studie teilnehmenden Personen willigten schriftlich nach einer ausführlichen mündlichen Aufklärung ein.

2.4 ELISA-Diagnostik

Ein ELISA stellt einen direkten Bindungstest für Antikörper dar und wurde erstmals 1972 von Engvall und Perlmann beschrieben (Engvall and Perlmann, 1972). Die Standardisierung des Tests erfolgt über eine Präparation eines bekannten Antikörpers beziehungsweise eines Antigens, welcher an ein Enzym gekoppelt wird. Eine Weiterentwicklung stellte der sogenannte Sandwich-ELISA dar, mit dem Antigen-spezifische Antikörper nachgewiesen werden können.

Aufgrund ihrer hohen Affinität, können auch geringe Konzentrationen der gesuchten Antigene detektiert werden. Ein zweiter markierter Antikörper, welche für ein anderes Epitop des gesuchten Antigens spezifisch ist wird in einem weiteren Schritt zum Nachweis des Antigens eingesetzt.

2.4.1 Testprinzip eines Sandwich-ELISA

Vertiefungen („Wells“) auf einer ELISA-Platte werden mit dem zu testenden Antikörper beschichtet („Coat“). In diesen Wells inkubiert man die zu untersuchende Probe, in unserem Fall Patientenserum. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Platte ausgewaschen um nicht-gebundene Teile der Probe zu entfernen. Ein zusätzlicher Detektionsantikörper wird hinzugefügt, das „Sandwich“ damit komplettiert und es folgt ein weiterer Inkubationsschritt. Nach erneutem Waschen des Wells wird auch der Überschuss an Detektionsantikörper entfernt. Anschließend wird ein Enzym-gebundener sekundärer Antikörper zugesetzt, der an den Detektionsantikörper bindet, die Probe wird abermals inkubiert. Im nächsten Schritt erfolgt die Zugabe eines Substrates für das Enzym, welches einen Farbumschlag induziert. Nach dem Stoppen der Reaktion kann die Intensität des Farbumschlages photometrisch gemessen werden und anhand einer Standardkurve ausgewertet werden. Abbildung 2 fasst das Prinzip des Sandwich-ELISA graphisch zusammen und Abbildung 3 stellt beispielhaft mehrere Standardreihen dar.

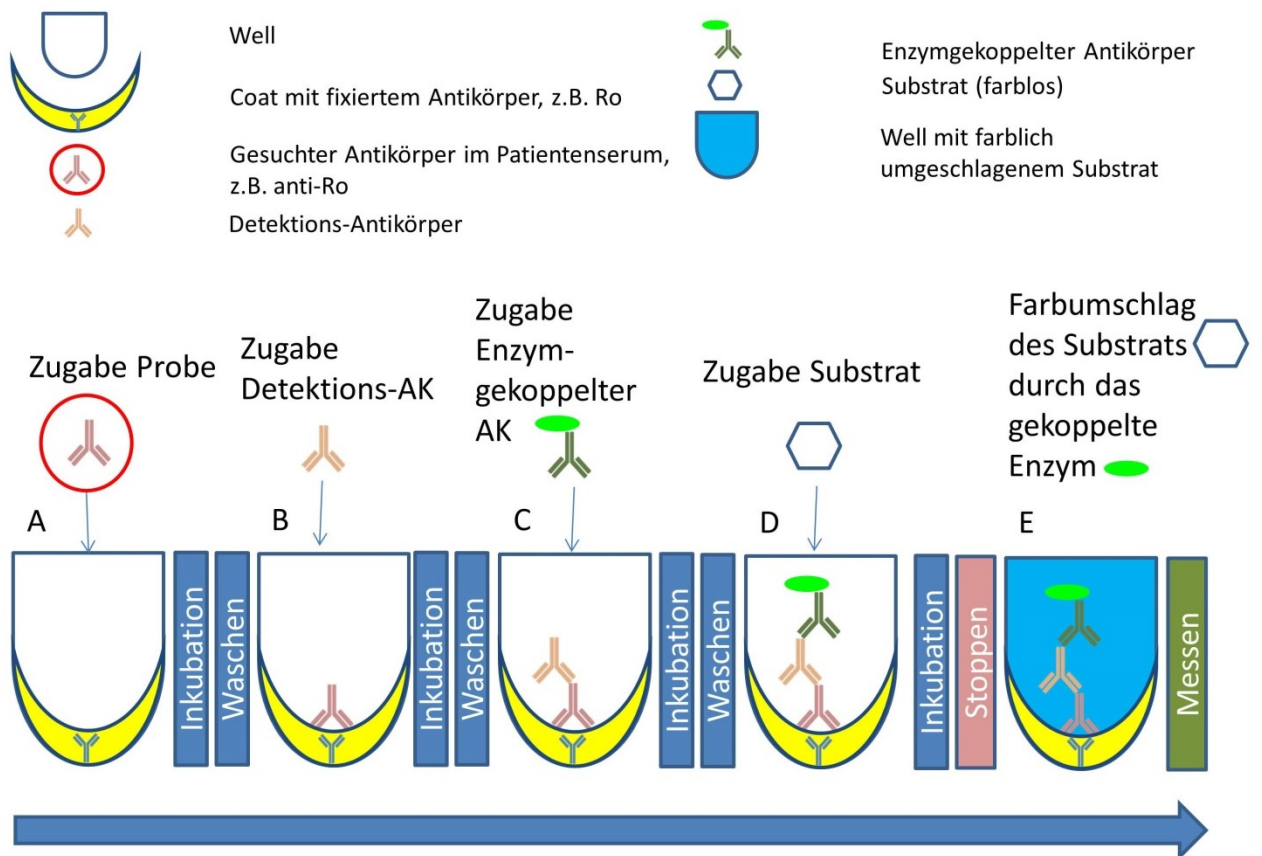


Abbildung 2. Prinzip eines Sandwich-ELISA.

A) Auf einer ELISA-Platte werden Wells mit dem zu testenden Antikörper beschichtet (Coat). In diesen Wells inkubiert man die zu untersuchende Probe, anschließend wird die Platte ausgewaschen. B) Hinzufügen eines Detektionsantikörpers, weiterer Inkubationsschritt und erneutes Waschen des Wells C) Zugabe eines Enzym-gebundenen sekundären Antikörpers. Dieser bindet an den Detektionsantikörper, abermals Inkubation. D) Zugabe eines Substrates für das Enzym, welches einen Farbumschlag induziert. E) Nach dem Stoppen der Reaktion kann die Intensität des Farbumschlages photometrisch gemessen werden.

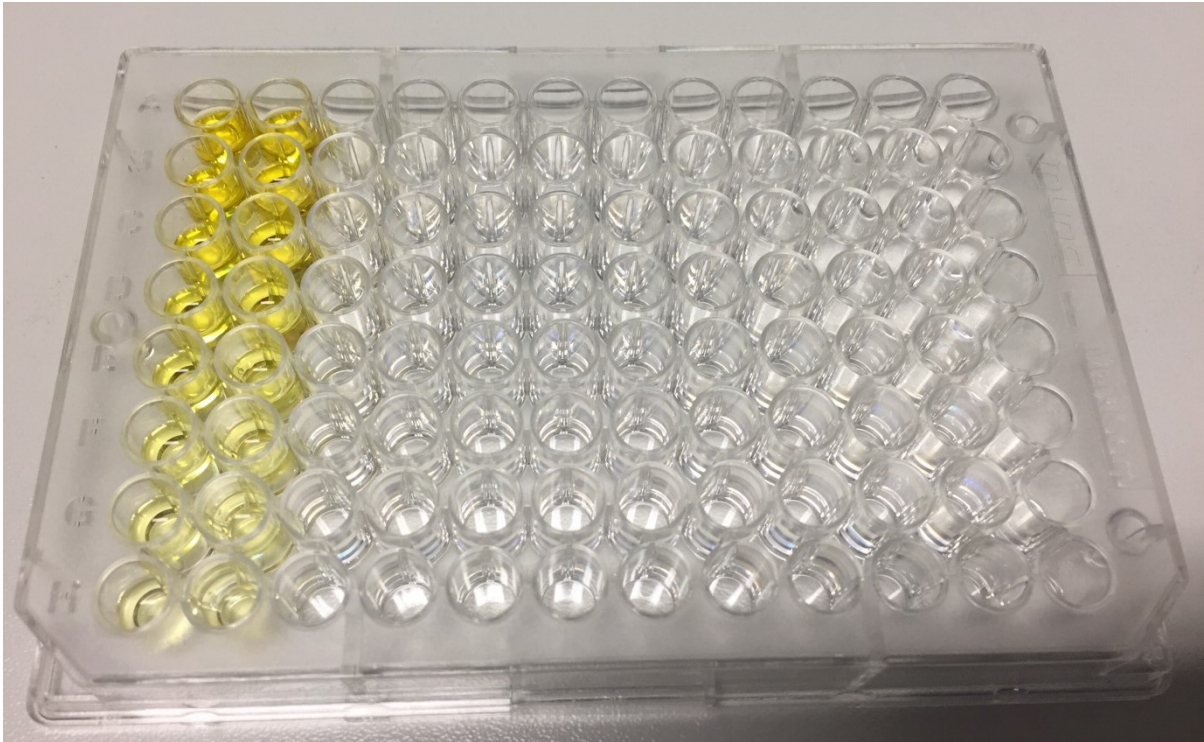


Abbildung 3. Beispiel eines ELISA.
In den ersten 2 Spalten/16 Wells sieht man in absteigender Konzentration Positiv-Kontrollen.

Aufgrund des hohen Durchsatzes in der klinischen Routine kommen heute zumeist automatisierte Verfahren zum Einsatz. Verschiedene Firmen bieten hierfür standardisierte Test-Kits an. Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen Antikörper-Klassen und deren Testung eingegangen.

2.5 ADA-Diagnostik

Zur quantitativen Messung der ADA gegen ADL, IFX, UTK und ETN wurden ELISA-Kits der Firma Promonitor® eingesetzt. Die Entscheidung hinsichtlich der Auswahl der ELISA-Kits der Firma Promonitor® erfolgte auf Grundlage der vorliegenden CE-Zertifizierung für die Kits zu ADL, IFX und ETN und aufgrund der relativ einfachen technischen Umsetzung im Rahmen der Routinediagnostik im Labor. Das UTK-Kit war zum Zeitpunkt der Durchführung der Testreihen noch nicht CE-zertifiziert. Es konnte aber bereits in der Forschung eingesetzt werden und die technische Durchführung entsprach jener der anderen Kits.

Bei den Test-Kits handelt es sich um einen 96-Well Bridging ELISA (Gorovits, 2009, Shankar et al., 2008), bei dem freie ADL-, -IFX-, -UTK- oder -ETN-

bindende Antikörper gemessen werden. Der Assay kann keine Immunkomplexe, in denen die jeweiligen Biologika gebunden sind, detektieren. Die Microwell Strips werden bereits von der Firma mit aufgetragenem Coating geliefert. Der Bridging ELISA macht sich die zwei Arme der IgG-Subklassen 1, 2 und 3 zu Nutze, um das Biologikum im Coat quer zu vernetzen. IgG4 kann aufgrund seiner Bispezifität und dem dynamischen Austausch seines Fab-Anteiles nicht quervernetzt und damit nicht erfasst werden. Gemäß den Herstellerangaben sollte die jedoch kein Problem darstellen. Es wird davon ausgegangen wird, dass IgG4 nicht vorhanden sein sollte, sofern keine anderen IgG-Subklassen vorhanden sind, selbst bei Patienten mit einer prädominanten IgG4-Antwort. Die Kalibratoren, Kontroll- und Patientenproben werden jeweils in verschiedenen Wells zugegeben und gemäß der Angabe des Herstellers inkubiert. Das Zugeben der Patientenproben ermöglicht es, ADA aus dem Patientenserum an die im Coating immobilisierten Biologika zu binden. Ungebundene Proben werden ausgewaschen und mit Horseradish peroxidase (HRP)-gelabeltes Biologikum wird jedem Well zugefügt. Im Laufe einer zweiten Inkubation kann das HRP-gelabelte Biologikum an die mittlerweile im Well gebundenen ADA binden. Danach wird das ungebundene HRP-Konjugat ausgewaschen. Um die verbleibende Enzymaktivität zu messen, wird ein chromogenes Substrat (Tetramethylbenzidin) hinzugefügt und die Intensität des Farbumschlages mittels Spektrophotometer gemessen. Dieses Signal entspricht proportional der Menge an ADA im Patientenserum. Diese Arbeitsschritte sind für alle vier genannten Biologika gleich, die jeweiligen Kalibrationskurven sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Promonitor®-ADA Kalibrationskurven
ADL Adalimumab, ETN Etanercept, IFX Infliximab, UTK Ustekinumab

Point	Calibrator	ADL AU/mL	IFX AU/mL	UTK AU/mL	ETN AU/mL
A	Pre-diluted Anti-x CAL-A	200	144	40	450
B	Pre-diluted Anti-x CAL-B	50	48	20	300
C	Pre-diluted Anti-x CAL-C	25	16	10	200
D	Pre-diluted Anti-x CAL-D	12,5	8	5	135
E	Pre-diluted Anti-x CAL-E	6,25	4	2,5	90
F	Pre-diluted Anti-x CAL-F	3,125	2	1,25	60

2.6 ANA-Diagnostik und andere Autoantikörper

Die ANA-Diagnostik im DAkkS-zertifizierten LASD ist fester Bestandteil der Routinediagnostik und umfasst in einem Screening-Schritt die parallele Durchführung eines ANA CTD Screening ELISA (CTD) sowie eine IIF. Die Kombination beider Verfahren ermöglicht eine Steigerung der Sensitivität (Überlegenheit der IIF) und Spezifität (Überlegenheit des CTD). Die Bestimmung des CTD sowie der ENA und AAK erfolgten als vollautomatisierter ELISA am Immunocap 250 (ID-Nummer 328466) der Firma Phadia®, vertrieben von Thermo Fisher Scientific Inc.

2.6.1 ANA-CTD ELISA

Beim CTD handelt es sich um einen automatisierten Screening ELISA, welcher auf 17 häufige mit Autoimmunerkrankungen assoziierte ENA testet. In Tabelle 3 sind diese 17 AAK aufgelistet. Der CTD ELISA wird als Ratio ausgegeben:

negativ <0,7
 grenzwertig 0,7-1,0
 positiv >1,0

Tabelle 3. Im ANA-CTD-Screening ELISA enthaltene 17 Autoantikörper und die mit ihnen assoziierten Autoimmunerkrankungen.

Autoantikörper		Assoziierte Erkrankung
dsDNA	(nativ aufgereinigt)	SLE
Sm	(human rekombinant)	SLE
Rib-P	(human rekombinant)	SLE
PCNA	(human rekombinant)	SLE
U1-snRNP	(human rekombinant, RNP 70, A, C)	MCTD/M. Sharp, SLE
Ro (SS-A)	(human rekombinant, 60 kDa, 52 kDa)	Sjögren Syndrom, SLE, neonataler Lupus
La (SS-B)	(human rekombinant)	Sjögren Syndrom, SLE, neonataler Lupus
Sci-70	(human rekombinant)	disseminiert-kutane Systemsklerose
Centromer B	(human rekombinant)	limitiert-kutane Systemsklerose
RNA Polymerase III	(human rekombinant)	Systemsklerose
Fibrillarin	(human rekombinant)	Systemsklerose
Jo-1	(human rekombinant)	Myositiden (Polymyositis, Dermatomyositis)
Mi-2	(human rekombinant)	Myositiden (Polymyositis, Dermatomyositis)
Pm/Sci	(human rekombinant)	Polymyositis-Systemsklerose-Overlap

2.6.2 Indirekte Immunfluoreszenz an HEp2-Zellen

Das zweite Verfahren zur Bestimmung der des Vorliegens von ANA war die IIF an humanen Epithelzellen vom Typ II (HEp-2, 12 Well Objektträger, Fa. Euroimmun AG, Lübeck).

2.6.3 Aufschlüsselung einzelner ENA und anderer Autoantikörper mittels ELISA

Bei Patienten mit positiven ANA CTD Screening ELISA wurden die 17 enthaltenen AAK mittels spezifischen ELISA bestimmt (siehe Tabelle 3).

Im Rahmen der primären Untersuchung wurden zudem auf das Vorliegen von anderen Autoantikörpern untersucht. Zu diesen zählten:

- Antiphospholipid-AK (aPL)
 - o Anti-Cardiolipin-AK (IgM, IgG)
 - o Anti- β 2-Glykoprotein-AK (IgM, IgG)
- Zöliakie-assoziierte AK
 - o Anti-Gewebstransglutaminase-AK (Celikey IgA, IgG)
 - o Anti-deamidiertes Gliadin-AK (IgA, IgG)
- RA-assoziierte AK
 - o Rheumafaktor IgA (RFA)
 - o Rheumafaktor IgM (RFM)
 - o Anti-CCP-AK (IgG)
- Mit bullösen Autoimmundermatosen-assoziierte AK (IgG)
 - o Anti-BP180-, Anti-BP230-AK
 - o Anti-Desmoglein-1-, Anti-Dsg-3-AK

2.7 IgE-Diagnostik

Spezifische IgE-Antikörper sind mit allergischen und atopischen Erkrankungen assoziiert und können in humanem Serum nachgewiesen werden. Hohe Konzentrationen von zirkulierendem IgE können häufig bei Patienten mit atopischer Diathese oder Allergien gemessen werden. Die Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels gibt einen Überblick zum atopischen Status des Patienten. Die Bestimmung des Inhalationsscreens sx1 und des IgE Gesamtspiegels erfolgten als vollautomatisierter ELISA am Immunocap 250 (ID-Nummer 328466) der Firma Phadia®, vertrieben von Thermo Fisher Scientific Inc. sx1 ist als Suchtest gegenüber Inhalationsallergenen konzipiert. Er detektiert die Reaktivität gegenüber den Allergenen Lieschgras (g6), Roggen (g12), Birke (t3), Beifuß (*Artemisia vulgaris*) (w6), Hausstaubmilbe (d1), Katzenschuppen (e1),

Hundeschuppen (e5) und Cladosporium herbarum (m2). Das angewandte Laborverfahren entspricht dem in Kapitel 2.5.1 geschilderten Testprinzip des Sandwich-ELISA. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,1 kUA/L, der Cut-off bei 0,35 kUA/L. Werte >0,35 kUA/L zeigen als Befund spezifische IgE-Antikörper gegen ein oder mehrere Allergene und werden in sechs CAP-Klassen angegeben (vgl. Tabelle 4). Bei Erwachsenen machen Werte < 20 kUA/L eine Allergie oder eine atopische Diathese unwahrscheinlich. Bei Werten zwischen 20-100 kUA/L ist eine Allergie möglich, < 100 kUA/L ist sie wahrscheinlich. Bei Kindern befinden sich die Referenzwerte altersabhängig zwischen 0,7-34,6 kUA/L. Zur Interpretation ist zu sagen, dass der Nachweis von spezifischem IgE grundsätzlich den Nachweis einer Sensibilisierung darstellt. Die Diagnose einer Allergie kann erst in Zusammenschau mit der geschilderten oder beobachteten Symptomatik gestellt werden (Dolen, 2003).

Tabelle 4. Referenzwerte für spezifisches IgE nach dem CAP-Klassen-System.

CAP-Klasse	kUA/mL	Bewertung
0	<0,19	Negativ
0-1	0,20-0,34	Fraglich
1	0,35-0,69	Schwach positiv
2	0,70-3,49	Positiv
3	3,50-17,49	Stark positiv
4	17,50-52,49	Stark positiv
5	52,50-99,99	Stark positiv
6	>100	Stark positiv

2.8 Personen-bezogene Daten

Daten zu Geschlecht, Alter, Erkrankung, Vorhandensein einer Gelenkbeteiligung, Nebendiagnosen und Vortherapien entstammen der elektronischen Patientenakte (SAP-ISH med) und wurden im persönlichen Gespräch mit den Probanden ergänzt. Sofern Altbefunde zur Vorgeschichte der Patienten vorhanden waren, wurden sie ebenfalls bewertet.

Das Ansprechen auf die jeweiligen Systemtherapeutika wurde in 4 Kategorien eingeteilt:

1. Sekundärer Wirkverlust (SWV) nach initialer klinischer Besserung, wobei sechs Monate als die minimale Behandlungsdauer definiert wurden.
2. Primärer Wirkverlust (PWV) wurde definiert als ausbleibende klinische Verbesserung oder Verschlechterung nach der Einleitung eines Systemtherapeutikums.
3. Das Absetzen aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen (UNW), wie beispielsweise erhöhte Leberenzyme, Diarrhoe, paradoxe Psoriasis etc.
4. Falls der Patient aktuell noch das jeweilige Therapeutikum erhielt und ein gutes klinisches Ansprechen berichtete ohne das Vorliegen von Nebenwirkungen oder anderen Gründen des Absetzens (z.B. komplette klinische Remission), wurde dem Therapeutikum der Status „kein Wirkverlust/noch unter Therapie“ (KWV) zugeteilt.

2.9 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel 2003 und 2010 (Microsoft Corporation, Redmond/USA) dokumentiert. Teilweise erfolgte die statistische Auswertung ebenfalls mittels Microsoft Excel. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 26.0.0.0 (IBM Corporation, Armonk/USA) und GraphPad Prism Version 8 (GraphPad Software, San Diego/USA). Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde bei unabhängigen, qualitativen Merkmalen der Chi-Quadrat-Test und bei unabhängigen Stichproben Fischers exakter Test eingesetzt. Bei unabhängigen, quantitativen Merkmalen wurde bei Normalverteilung der t-Test eingesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden 82 Patienten eingeschlossen. 20 berichteten von einem PWV und 62 von einem SWV (24,4 % versus 75,6 %). In der SWV-Gruppe waren bei 19 Patienten ADA gegen ein Biologikum nachweisbar (30,2%). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Studie betrug 46,4 Jahre mit einer Spannweite von 23-78 Jahren. Das Verhältnis männlich zu weiblich war 2,2:1 bzw. 56 (68 %) zu 26 (32 %). Eine PsA war bei 43 Patienten (52,4 %) bekannt. Die häufigsten Nebendiagnosen umfassten arterielle Hypertonie (27 %), allergische Rhinokonjunktivitis (RCA) (20 %), Hypothyreose (13 %), Depression (9 %) und CED (7 %). Die epidemiologischen Daten sind in Tabelle 5 dargestellt. In der ADA-positiven SWV-Gruppe (n=19) zeigten sich Trends bei den Prävalenzen der Gelenkbeteiligung, der RCA und erhöhten Harnsäurewerten, welche jedoch nicht statistisch signifikant waren, aufgrund der geringen Fallzahl und nicht-normal verteilten Gruppen.

Tabelle 5. Demographische Daten und häufigste Komorbiditäten (n=82).
ADA Antidrug-Antikörper, PsA Psoriasisarthritis, PWV Primärer Wirkverlust, RA Rheumatoide Arthritis, SpA Spondylarthritis, SWV Sekundärer Wirkverlust

Demographische Daten	Alle Patienten (n = 82)	PWV (n = 20)	Alle SWV (n = 62)	SWV ohne Nachweis von ADA (n = 43)	SWV mit Nachweis von ADA (n = 19)
Verhältnis ♂ : ♀	2,2 : 1 (56 : 26)	2,3 : 1 (14 : 6)	2,1 : 1 (42 : 20)	2,1 : 1 (29 : 14)	2,2 : 1 (13 : 6)
Alter in Jahren (MW ± SD)	46,4 ± 12,8 (23-78)	43,7 ± 13,4 (25-75)	47,3 ± 12,6 (23-78)	46,6 ± 12,8 (23-68)	49,1 ± 12,2 (29-78)
Gelenk-Beteiligung	48 (58,5%)	11 (55,0%)	37 (59,7%)	23 (53,5%)	14 (73,7%)
PsA	43 (52,4%)	11 (55,0%)	32 (51,6%)	20 (46,5%)	12 (63,2%)
RA	3 (3,7%)	0	3 (4,8%)	1 (2,3%)	2 (10,5%)
SpA	2 (2,4%)	0	2 (3,2%)	2 (4,7%)	0
Arterielle Hypertonie	22 (26,8%)	5 (25,0%)	17 (27,4%)	12 (27,9%)	5 (26,3%)
Allergische Rhinokonjunktivitis	16 (19,5%)	3 (15,0%)	13 (21,0%)	7 (16,3%)	6 (31,6%)
Hypothyreose	11 (13,4%)	1 (5,0%)	7 (11,3%)	4 (9,3%)	3 (15,8%)
Depression	7 (8,5%)	1 (5,0%)	6 (9,7%)	4 (9,3%)	2 (10,5%)
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	6 (7,3%)	0 (0%)	6 (9,7%)	5 (11,6%)	1 (5,3%)
Asthma	6 (7,3%)	1 (5,0%)	5 (8,1%)	5 (11,6%)	0 (0%)
erhöhte Harnsäure	16/58 (19,5%)	5/16 (31,3%)	11/42 (26,2%)	4/28 (14,3%)	7/14 (50,0%)

Bei der Auswertung der Daten kamen zwei Zugänge zum Einsatz. Zum einen wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt zum Vergleich von PWV gegenüber SWV. Zum anderen wurden die vorangegangenen und aktuellen systemischen Behandlungen anhand der individuellen Patientengeschichten differenziert.

79 der 82 (96,3 %) eingeschlossenen Patienten hatten infolge ihrer zumeist langen Vorgeschichte mehr als eine Systemtherapie erhalten. MTX war das mit

Abstand am häufigsten berichtete Therapeutikum (91,5 %). 67 von 82 Patienten (81,7 %) hatten zumindest ein Biologikum erhalten. Das häufigste war ETN (62,7 %).

Es gab einen klaren Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen klassischer Immuntherapien im Vergleich mit Biologika. FAE und MTX waren in den meisten Fällen aufgrund von PWV oder UNW abgesetzt worden. Nur wenige Patienten verblieben unter einer Therapie mit MTX (KWV) und keiner unter FAE zum Zeitpunkt der Studie. SWV war assoziiert mit ADL, IFX und ETN in 51,3 %, 60,0 % und 52,4 % der Fälle. PWV und UNW wurden seltener berichtet als unter FAE und MTX. Unter UTK wurde SWV von 28,0 % der Patienten berichtet und 44,0 % verblieben als KWV. In Tabelle 6 sind die Gründe für das Absetzen der Therapien tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 6. Vortheraipien und Gründe des Absetzens.

Multiple Einträge pro Patient möglich.

ADL Adalimumab, ETN Etanercept, FAE Fumarsäureester, IFX Infliximab, KVV erfolgreich unter Therapie oder kein vorangegangener Wirkverlust, MTX Methotrexat, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust, UNW unerwünschte Nebenwirkungen, UTK Ustekinumab

			Verteilung der Gründe des Absetzens (%)
FAE	Therapie erhalten	60 (73,2%)	
	Abgesetzt aufgrund von PWV	31 (51,7%)	
	Abgesetzt aufgrund von SWV	6 (10,0%)	
	Abgesetzt aufgrund von UNW	23 (38,3%)	
	KVV	0	
MTX	Therapie erhalten	75 (91,5%)	
	Abgesetzt aufgrund von PWV	24 (32,0%)	
	Abgesetzt aufgrund von SWV	9 (12,0%)	
	Abgesetzt aufgrund von UNW	29 (38,7%)	
	KVV	13 (17,3%)	
ADL	Therapie erhalten	39 (47,6%)	
	Abgesetzt aufgrund von PWV	10 (25,7%)	
	Abgesetzt aufgrund von SWV	20 (51,3%)	
	Abgesetzt aufgrund von UNW	2 (5,1%)	
	KVV	7 (17,9%)	
IFX	Therapie erhalten	30 (36,6%)	
	Abgesetzt aufgrund von PWV	5 (16,7%)	
	Abgesetzt aufgrund von SWV	18 (60,0%)	
	Abgesetzt aufgrund von UNW	0	
	KVV	7 (23,3%)	
ETN	Therapie erhalten	42 (51,2%)	
	Abgesetzt aufgrund von PWV	14 (33,3%)	
	Abgesetzt aufgrund von SWV	22 (52,4%)	
	Abgesetzt aufgrund von UNW	2 (4,8%)	
	KVV	4 (9,5%)	
UTK	Therapie erhalten	25 (30,5%)	
	Abgesetzt aufgrund von PWV	4 (16,0%)	
	Abgesetzt aufgrund von SWV	7 (28,0%)	
	Abgesetzt aufgrund von UNW	3 (12,0%)	
	KVV	11 (44,0%)	

3.2 Vorkommen von ADA oder ANA unter Biologika-Therapie

3.2.1 ADA

67 der 82 (81,7 %) ausgewerteten Patienten waren bis zum Zeitpunkt der Untersuchung mit mindestens einem Biologikum behandelt worden. Bei 22 (32,8 %) von ihnen konnten pathologische ADA-Titer nachgewiesen werden. 14 von Ihnen hatten ADA gegen ADL und 8 gegen IFX. Abbildung 4 zeigt die ADA-Titer der jeweils getesteten Patienten. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass alle Patienten, die auf das Vorliegen von ADA gegen ETN und UTK (eine Ausnahme, siehe Diskussion) untersucht wurden, nur nicht-pathologische Titer aufwiesen.

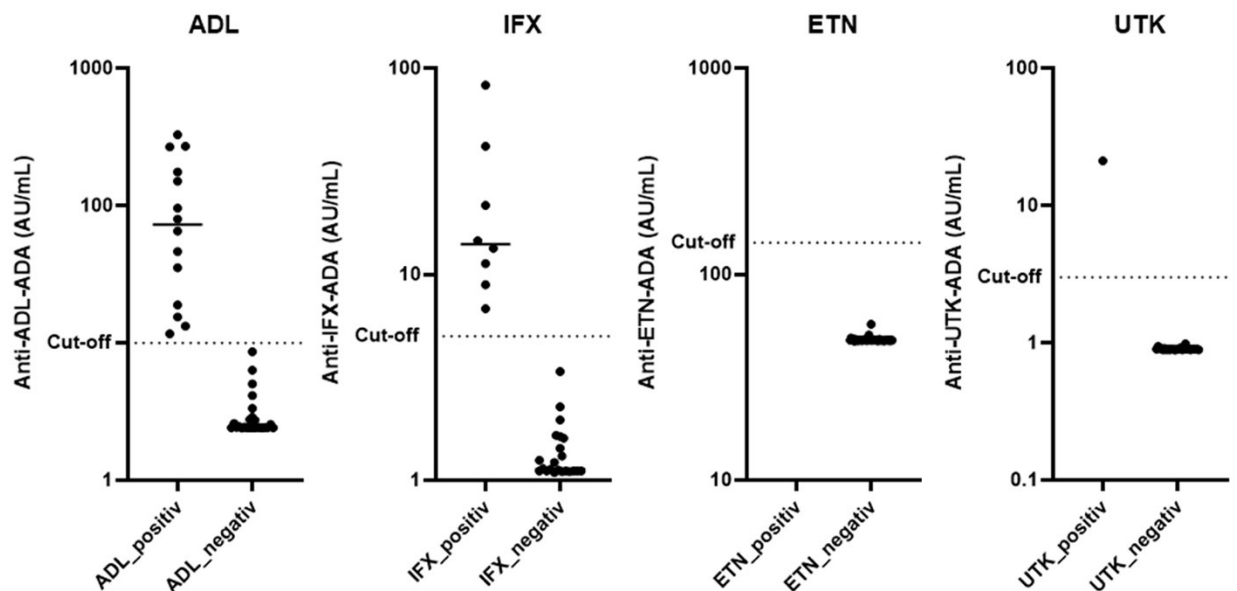


Abbildung 4. ADA-Titer Streuung.

Gegen ADL und IFX waren pathologische Titer nachweisbar. Für ETN fand sich keine einzige positive Probe. Für UTK konnten nur bei einer Patientin Anti-UTK-ADA gemessen werden.

ADL Adalimumab, ETN Etanercept, IFX Infliximab, UTK Ustekinumab

Patienten mit der Vorgeschichte eines sekundären Wirkverlustes wiesen im Verhältnis häufiger ADAs auf ($n = 19/62$, 30,7 %) als Patienten, die von einem primären Wirkverlust berichteten ($n = 3/20$, 15,0 %). In Tabelle 7 sind die Verteilungen von ADA, ANA, ENA und anderer Antikörper bei Biologikapatienten ($n=67$) beschrieben.

Tabelle 7. Verteilung pathologischer Antikörper-Nachweise bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Biologika-Therapie.

Positivität definiert gemäß Herstellerangaben. ADA vs. ETN konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden, daher entfällt deren Nennung.

Nachgewiesene ENA: 1 Anti-Ro, 2 Anti-Centromer, 1 Anti-dsDNA

Nachgewiesene AAK: 6 aPL, 1 Anti-CCP, 3 RF IgA, 1 RF IgM, 1 Anti-BP230, 1 Anti-Dsg 3 (Mehrfachnennungen möglich)

*Bei einer Patientin wurden neben Anti-ADL-ADA auch Anti-UTK-ADA nachgewiesen ohne UTK in der Vorgeschichte (siehe Diskussion).

AAK andere Autoantikörper, ADA Anti-drug Antikörper, ADL Adalimumab, ENA Extrahierbare nukleäre Antikörper, HEp2 Human Epithelial cells type 2, IFX Infliximab, tlgE Gesamt-IgE

Pathologische Antikörper	Biologikapatienten (n = 67)
ADA allgemein	22 (32,8%)
➤ ADA vs. ADL (n=39)	14 (35,9%)
➤ ADA vs. IFX (n=30)	8 (26,7%)
➤ ADA vs. UTK (n=28)	1* (1,5%)
HEp2 ≥ 640	17 (25,4%)
ENA	4 (5,9%)
AAK	10 (14,9%)
tlgE > 100 kU/L	19 (28,4%)

3.2.1.1 Anti-Etanercept ADA

Bei insgesamt 42 Patienten wurde das Vorliegen von Anti-ETN Antikörpern untersucht. 4 Patienten (9,5%) befanden sich zum Zeitpunkt der Blutabnahme noch unter einer Therapie mit ETN ohne Wirkverlust (KWV), 2 Patienten (4,8%) hatten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen (UNW), 14 Patienten (33,3%) berichteten von einem primären (PWV) und 22 (52,4%) von einem sekundären Wirkverlust (SWV). Gemäß den Angaben des Herstellers wurden Titer <142 AU/mL als nicht-pathologisch gewertet. Dieser Grenzwert wurde durch die Entwickler festgelegt nach einer Analyse von Werten gesunder Probanden und ETN-naiver Patienten, welche an einer rheumatoiden Arthritis oder anderen rheumatologischen Erkrankungen litten. Alle unsere getesteten Patienten hatten nicht-pathologische ADA Titer zwischen 47,27 (Min) und 57,08 (Max) AU/mL, unabhängig davon, ob sie sich aktuell unter einer Medikation mit ETN befanden oder ob diese Therapie bereits in der Vergangenheit beendet worden war. Abbildung 5 zeigt den Vergleich von Anti-ETN-ADA Titern

assoziiert mit den jeweiligen Gruppen des Ansprechens, Tabelle 8 stellt die Mittel-, Minimal-, Maximal- und Medianwerte, sowie Standardabweichungen aller Anti-ETN-ADA-getesteten Patienten, sowie deren Gruppierung anhand des Ansprechens dar.

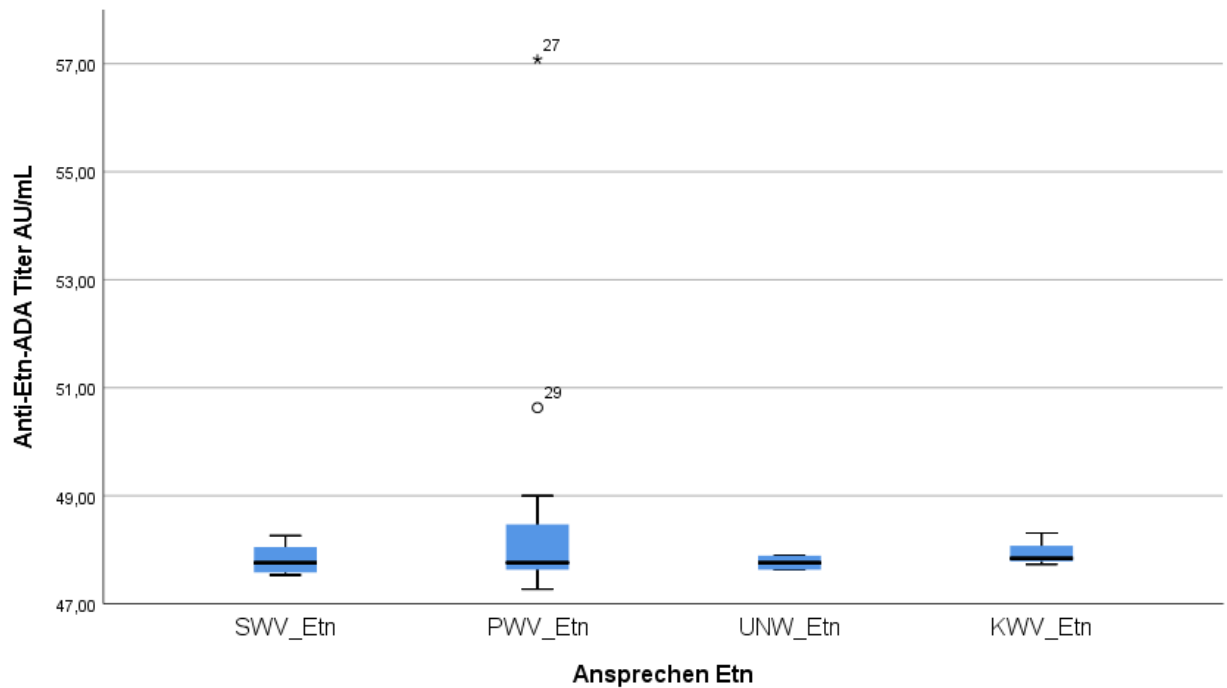


Abbildung 5. Vergleich von Anti-ETN-ADA Titern in den jeweiligen Gruppen des Therapieansprechens unter ETN in der Vorgeschichte (n=42). Der vom Hersteller als pathologischer Cut-off bestimmte Wert liegt bei 142 AU/mL, daher konnten bei keinem Patienten pathologische Anti-ETN-ADA Werte nachgewiesen werden. ETN Etanercept, KWV erfolgreich unter Therapie oder kein vorangegangener Wirkverlust, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust, UNW unerwünschte Nebenwirkungen

Tabelle 8. Anti-ETN-ADA Werte der untersuchten Patienten (n=42), sowie deren Verteilung nach klinischem Ansprechen.

ETN Etanercept, KWV erfolgreich unter Therapie oder kein vorangegangener Wirkverlust, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust, UNW unerwünschte Nebenwirkungen

Anti-ETN ADA	Gesamt (n = 42)	PWV (n = 14)	SWV (n = 22)	UNW (n = 2)	KWV (n = 4)
MW	48,12	48,70	47,82	47,76	47,93
Median	47,79	41,76	47,76	47,76	47,84
Standardabweichung	1,51	2,56	0,25	0,18	0,26
Min	47,27	47,27	47,53	47,63	47,73
Max	57,08	57,08	48,26	47,89	48,31

3.2.2 ANA

3.2.2.1 ANA Screening mittels IIF auf HEp2-Zellen

ANA konnten vor allem durch die IIF auf HEp2-Zellen detektiert werden, bei 44/82 Patienten (53,7%). Bei 26/44 (59,1%) Patienten lag der Titer bei 1:160 oder 1:320. 18/44 Patienten (40,9%) zeigten einen Titer von 1:640 oder höher (21,9% der gesamten Studienpopulation). Das häufigste Muster war ein feingesprenkeltes, nukleäres bei 10/18 Patienten, 9/10 mit positiven Mitosen. Die Geschlechterverteilung bei IIF-positiven Patienten war ausgewogen bei 1:1 bei einem Durchschnittsalter von 52,6 Jahren (30-68 Jahre). 10 dieser Patienten wiesen zudem eine PsA auf und 2 eine RA. Die häufigsten Komorbiditäten waren arterielle Hypertonie (n=7), Hypothyreose (n=5) und Depression (n=4). 4/18 (22,2%) waren neben der IIF auch im CTD positiv. 17/18 (94,4%) hatten in der Vergangenheit eine Therapie mit einem Biologikum erhalten. Das durchschnittliche Gesamt-IgE lag bei 186,9 kU/L mit einer Standardabweichung von 393,9 (2,2 bis 1538 kU/L). Die individuellen Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9. Charakteristika der Patienten mit einem HEp2 Titer > 1:640 (n=18).CTD/ENA/AAK: Fett=positiv, Kursiv=grenzwertig. AAK andere Autoantikörper, ADA Anti-drug Antikörper, ADL Adalimumab, CTD ANA Screening ELISA, ENA Extrahierbare nukleäre Antikörper, ETN Etanercept, FAE Fumarsäureester, HEp2 Human Epithelial cells type 2, IFX Infliximab, KWV erfolgreich unter Therapie oder kein vorangegangener Wirkverlust, MTX Methotrexat, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust, sx1 Inhalative Screening, tIgE Gesamt-IgE, UNW unerwünschte Nebenwirkungen, UTK Ustekinumab

# Geschlecht Alter	HEp2 Titer	HEp2 Muster	CTD Ratio	ENA (AAK)	sx1	tIgE kUA/L	ADA	Psa	FAE	MTX	ADL	IFX	ETN	UTK
#12, W, 39	1280	Nukleolar + Mitosen	0.8	n.d.	+	55.5	n.d.	-	SWV	UNW	-	-	-	-
#15, M, 30	1280	Grob gesprenkelt + Mitosen	1.2	<i>dsDNA gw</i>	+	2.2	(neg. IFX)	+	UNW	UNW	-	KWV	-	-
#26, W, 48	2560	Fein gesprenkelt + Mitosen	0.1	n.d.	-	7.7	+IFX (neg.ADL, ETN)	+	UNW	KWV	KWV	PWV	SWV	-
#37, W, 51	1280	Centromere + Mitosen, Crithidia	2.5	CENP	+	8.6	(neg.ADL, UTK)	+	-	UNW	SWV	-	-	PWV
#39, M, 58	1280	Fein gesprenkelt + Mitosen, Cytoplasma positiv	0.2	n.d. (<i>Celikey IgG</i>)	-	54.4	+IFX (neg. ETN, UTK)	+	-	UNW	-	SWV	SWV	PWV
#42, W, 66	640	Fein gesprenkelt + Mitosen, Cytoplasma positiv	0.2	n.d.	-	51.6	+ ADL (neg. ETN, IFX)	-	-	UNW	PWV	SWV	PWV	-
#51, M, 63	640	Fein gesprenkelt + Mitosen	3.0	<i>dsDNA gw (RFA, BP230)</i>	-	302	(neg. ADL, ETN, IFX, UTK)	+	-	UNW	KWV	SWV	UNW	-
#52, M, 50	1280	Fein gesprenkelt + Mitosen	0.3	(β2-Gp IgM)	-	30.7	(neg. IFX)	-	PWV	-	-	SWV	-	-
#53, W, 52	640	Fein gesprenkelt + Mitosen	2.3	(CCP, RFA, RFM)	+	737	+ ADL, + UTK, (neg. ETN)	RA	PWV	PWV	SWV	-	UNW	-
#60, W, 45	640	Cytoplasma positiv	0.1	n.d. (<i>deaminiertes Gliadin IgA</i>)	-	16.1	(neg. UTK)	+	UNW	UNW	-	-	-	KWV
#63, W, 47	1280	Fein gesprenkelt + Mitosen	0.2	n.d.	-	4.5	(neg. ADL, IFX, UTK)	-	-	SWV	UNW	SWV	-	-
#68, M, 59	2560	Grob gesprenkelt + Mitosen	0.2	n.d.	-	239	(neg. ETN)	+	PWV	PWV	-	-	SWV	-
#69, W, 68	640	Grob gesprenkelt + Mitosen	0.1	n.d.	-	24.7	(neg. ETN)	-	UNW	-	-	-	SWV	-
#70, M, 52	1280	Fein gesprenkelt + Mitosen	0.1	n.d.	-	19.4	+ IFX	-	UNW	PWV	-	SWV	-	-
#71, M, 59	640	Nukleolar	0.3	n.d.	-	3.6	(neg. IFX)	+	SWV	UNW	-	KWV	-	-
#79, M, 65	640	Fein gesprenkel, Cytoplasma positiv	0.2	n.d.	-	1538	(neg. IFX)	+	-	UNW	-	SWV	-	-
#80, W, 54	640	Grob gesprenkelt + Mitosen	0.2	n.d.	+	81.5	(neg. ADL, ETN)	RA	-	SWV	KWV	-	PWV	-
#93, M, 41	1280	Fein gesprenkelt + Mitosen	0.2	n.d.	-	1.9	(neg. IFX)	+	PWV	PWV	-	SWV	-	-

3.2.2.1 ANA CTD Screening ELISA

8/82 (9,7%) wiesen einen positiven CTD auf. Bei diesen 8 Patienten konnten Autoantikörper nachgewiesen werden gegen Ro (n=1), Centromere (n=2), und dsDNA (n=1, grenzwertig n=5). Alle Patienten waren in der Vergangenheit mit mindestens einem Biologikum behandelt worden. In dieser Gruppe dominierte das männliche Geschlecht etwas mit 62,5% (Ratio m:w = 5:3). Das durchschnittliche Alter betrug 43,5 Jahre (28-63 Jahre). 5 Patienten litten unter einer PsA, 1 unter RA. Die häufigsten Komorbiditäten waren arterielle Hypertonie (n=4), Hypothyreose (n=2) und RCA (n=2). Alle Patienten waren positiv in der IIF, 4/8 (50,0%) wiesen einen Titer > 1:640 auf. Bei 6 Patienten zeigte sich das sx1 positiv (75,0%). Das Gesamt-IgE lag im Mittel bei 164,7 kUA/L mit einer Standardabweichung von 251,3 (Min-Max: 2,2 bis 737 kUA/L). 4/8 Patienten gaben eine SWV unter Biologika in der Vergangenheit an, jeweils 2 gegen ADL und 2 gegen IFX. Pathologische ADA-Titer konnten allerdings nur bei einer Patientin gemessen werden, sowohl gegen ADL als auch gegen UTK (siehe Diskussion). In Tabelle 10 sind die Einzelcharakteristika dieser Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 10. Charakteristika ANA CTD Ratio-positiver Patienten (n = 8).CTD/ENA/AAK/HEp2/Crithidia/ADA: Fett=positiv, Kursiv=grenzwertig. AAK andere Autoantikörper, ADA Anti-drug Antikörper, ADL Adalimumab, CTD ANA Screening ELISA, ENA Extrahierbare nukleäre Antikörper, ETN Etanercept, FAE Fumarsäureester, HEp2 Human Epithelial cells type 2, IFX Infliximab, KWV erfolgreich unter Therapie oder kein vorangegangener Wirkverlust, MTX Methotrexat, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust, sx1 Inhalative Screening, tlgE Gesamt-IgE, UNW unerwünschte Nebenwirkungen, UTK Ustekinumab.

# Geschlecht Alter	PsA	HEp2 Titer	CTD Ratio	ENA	Crithidia	tlgE kUA/L	sx1	AAK, ADA	FAE	MTX	ADL	IFX	ETN	UTK
#7, M, 33	+	160	1.2	<i>dsDNA (gw)</i>	+	114	+	ADL-neg., IFX-neg.	PWV	UNW	KWV	KWV	-	-
#15, M, 30	+	1280	1.2	<i>dsDNA (gw)</i>	neg.	2.2	+	IFX-neg.	UNW	UNW	-	KWV	-	-
#24, W, 52	-	160	8.1	dsDNA	+	98.8	+	Cardiolipin IgM , ETN-neg.	UNW	KWV	-	-	PWV	-
#37, W, 51	+	1280	2.5	CENP	+	8.6	+	ADL-neg., UTK-neg.	-	UNW	SWV	-	-	PWV
#51, M, 63	+	640	3.0	<i>dsDNA (gw)</i>	neg.	302	-	RFA, BP230 , ADL-neg., IFX-neg., ETN-neg.	-	UNW	KWV	SWV	UNW	-
#53, W, 52	RA	640	2.3	Ro	neg.	737	+	CCP, RFA, RFM, ADL+, UTK+	PWV	PWV	SWV	-	UNW	-
#74, M, 28	+	160	2.4	CENP	neg.	33.9	-	UTK-neg.	UNW	UNW	-	-	-	KWV
#78, M, 39	-	320	1.3	<i>dsDNA (gw)</i>	neg.	20.7	+	IFX-neg., ETN-neg.	UNW	PWV	-	SWV	PWV	-

3.3 Prävalenz von Autoantikörpern unter einer Therapie mit TNF-Antagonisten

67 (81,7%) Patienten waren in ihrer Vorgeschichte mit mindestens einem Biologikum behandelt worden, 15 (18,3%) waren Biologika-naiv. 42 der 67 Biologika-Patienten (51,2%) waren bisher nur mit TNF-Antagonisten behandelt worden, 25 (30,5%) auch mit UTK. In der Biologika-Gruppe konnten ANAs auf HEp2-Zellen mit einem Titer $\geq 1:640$ deutlich häufiger nachgewiesen werden im Vergleich zu den Biologika-naiven Patienten, ebenso wie Antiphospholipid-Antikörper, RA-assoziierte, BP230- und Dsg3-Antikörper konnten nur in der Biologika-Kohorte nachgewiesen werden. Erhöhte Gesamt-IgE-Werte waren ebenfalls häufiger bei Patienten, welche mit Biologika behandelt worden waren. Diese Trends waren jedoch aufgrund der nicht-normal verteilten Gruppen und der geringen Patientenzahl statistisch nicht signifikant. Tabelle 11 listet die Eigenschaften Biologika-naiver und mit Biologika behandelter Patienten auf.

Tabelle 11. Prävalenz von ADA, Autoantikörpern und IgE bei Biologika-naiven Patienten (n=15) und Patienten unter/nach Biologika-Behandlung (n=67).

ADA Anti-drug Antikörper, aPL Antiphospholipid-Antikörper, CTD ANA Screening ELISA, FAE Fumarsäureester, HEp2 Human Epithelial cells type 2, MTX Methotrexat, RA Rheumatoide Arthritis, PsA Psoriasisarthritis, SpA Spondylarthritis, sx1 Inhalative Screening, tlgE Gesamt-IgE, UTK Ustekinumab.

Wirkverlust unter	FAE/MTX (Biologika-naiv)	Biologika, alle	Anti-TNF	Anti-TNF + UTK
Patienten (n)	15 (18,3%)	67 (81,7%)	42 (51,2%)	25 (30,5%)
Geschlecht ♂:♀	2,75 : 1 (11 : 4)	2,05 : 1 (45 : 22)	1,8 : 1 (27 : 15)	2,57 : 1 (18 : 7)
Alter in Jahren (MW \pm SD)	43,5 \pm 15,4	47,1 \pm 12,2	48,9 \pm 11,9	44,1 \pm 12,3
PsA	4 (26,7%)	39 (58,2%)	24 (57,1%)	15 (60,0%)
RA	0	3 (4,5%)	2 (4,8%)	1 (4,0%)
SpA	0	2 (2,9%)	1 (2,4%)	1 (4,0%)
ADA-positive	0	22 (32,8%)	15 (35,7%)	7 (28,0%)
CTD-positive	0	8 (11,9%)	6 (14,3%)	2 (8,0%)
HEp2 $\geq 1:640$	1 (6,7%)	17 (25,4%)	14 (33,3%)	3 (12,0%)
aPL	2 (13,3%)	6 (8,9%)	4 (9,5%)	2 (8,0%)
Anti-CCP, RFA, RFM	0	3 (4,5%)	3 (7,1%)	0
Anti-BP230	0	1 (1,5%)	1 (2,4%)	0
Anti-Dsg3	0	1 (1,5%)	0	1 (4,0%)
sx1 positiv	7 (46,7%)	29 (43,3%)	20 (47,6%)	9 (36,0%)
tlgE > 100 kUA/L	2 (13,3%)	19 (28,4%)	12 (28,6%)	7 (28,0%)

3.4 Assoziation von ADA und/oder ANA und dem klinischen Ansprechen der Psoriasis

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, welche definiert wurden als primärer Wirkverlust ohne initiales Ansprechen (PWV, n=20) und als sekundärer Wirkverlust mit initialer Wirksamkeit (SWV, n=62). In der PWV-Gruppe war der Wirkverlust gegenüber Nicht-Biologika und Biologika ausgeglichen verteilt (1:1). Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass bei FAE und MTX (Nicht-Biologika) PWV generell häufiger berichtet wurde als SWV und umgekehrt. Bei Patienten mit SWV konnten ADA gegen ADL und IFX in 37,1% (13/35) beziehungsweise 23,1% (6/26) nachgewiesen werden. In der PWV-Gruppe fanden sich ADA gegen ADL bei 1 und gegen IFX bei 2 Patienten. Tabelle 12 fasst die Unterschiede definierter Biomarker zwischen diesen beiden Gruppen graphisch zusammen.

Tabelle 12. Unterschiede definierter Biomarker bei Patienten mit primärem (n=20) oder sekundärem Wirkverlust (n=62).

ADA Anti-drug Antikörper, aPL Antiphospholipid-Antikörper, CTD ANA Screening ELISA, FAE Fumarsäureester, HEp2 Human Epithelial cells type 2, MTX Methotrexat, RA Rheumatoide Arthritis, PsA Psoriasisarthritis, SpA Spondylarthritis, sx1 Inhalative Screening, tlgE Gesamt-IgE, UTK Ustekinumab.

Gesamt n=82	PWV, n=20				SWV, n=62			
Wirkverlust gegenüber	Biologika-naiv n=10	Biologika n=10	AntiTNF n=7	AntiTNF+UTK n=3	Biologika-naiv n=5	Biologika n=57	AntiTNF n=35	AntiTNF+UTK n=22
Geschlecht ♂:♀	8:2	6:4	4:3	2:1	3:2	39:18	23:12	16:6
Alter	45,6±14,9	41,7±12,1	40,9±11,9	43,7±15,0	39,4±17,0	48,0±12,1	50,5±11,4	44,1±12,3
PsA	3 (30,0%)	8 (80,0%)	6 (85,7%)	2 (66,6%)	0	29 (50,9%)	17 (48,6%)	12 (54,5%)
RA	0	0	0	0	0	3 (5,3%)	2 (5,7%)	1 (4,5%)
SpA	0	0	0	0	0	2 (3,5%)	1 (2,8%)	1 (4,5%)
ADA+	n.d.	3 (30,0%)	3 (42,9%)	0	n.d.	19 (33,3%)	12 (34,3%)	7 (31,8%)
CTD	0	4 (40,0%)	3 (42,9%)	1 (33,3%)	0	4 (7,0)	3 (8,6%)	1 (4,6%)
CENP	0	1 (10,0%)	0	1 (33,3%)	0	1 (1,8%)	0	1 (4,6%)
dsDNA	0	1 (10,0%)	1 (14,3%)	0	0	0	0	0
Ro	0	0	0	0	0	1 (1,8%)	1 (2,9%)	0
HEp2≥1:640	1 (10,0%)	2 (20,0%)	1 (14,3%)	1 (33,3%)	0	15 (26,3%)	13 (37,1%)	2 (9,1%)
aPL	2 (20,0%)	1 (10,0%)	1 (14,3%)	0	0	4 (7,0%)	2 (5,7%)	2 (9,1%)
CCP, RFA, RFM	0	0	0	0	0	3 (5,3%)	3 (8,6%)	0
BP230	0	0	0	0	0	1 (1,8%)	1 (2,9%)	0
Dsg3	0	0	0	0	0	1 (1,8%)	0	1 (4,6%)
sx1	5 (50,0%)	6 (60,0%)	6 (85,7%)	0	2 (40,0%)	23 (40,4%)	14 (40,0%)	9 (40,9%)
tlgE > 100kUA/L	1 (10,0%)	4 (40,0%)	4 (57,1%)	0	1 (20,0%)	16 (28,1%)	9 (25,7%)	7 (31,8%)

In unserer Kohorte konnten ADA und ANA häufiger detektiert werden bei Patienten, welche einen SWV angegeben hatten, als bei Patienten mit einem PWV. Der Nachweis von ADA, ANA und anderen AAK erfolgte in der SWV-Gruppe deutlich häufiger, war jedoch nicht statistisch signifikant. Tabelle 13 fasst diesen Umstand zusammen.

Tabelle 13. Häufigkeit von ADA und ANA (HEp2≥1:80) bei Patienten mit PWV und SWV. ADA Anti-drug Antikörper, ANA antinukleäre Antikörper, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust.

	Gesamt	ADA+	ANA+	ADA+ANA+
n	82	22	44	13
PWV	20 (24,4%)	3 (13,6%)	6 (13,6%)	0
SWV	62 (75,6%)	19 (86,4%)	38 (86,4%)	13 (100%)

3.5 Assoziation des Wirkverlustes bestimmter Biologika mit ADA oder ANA

In unserer Kohorte waren Biologika deutlich häufiger mit einem SWV assoziiert (ADL 51,3%, IFX 60,0%, ETN 52,4%, UTK 28,0%) im Vergleich zu FAE (10,0%) und MTX (12,0%). Unter UTK wiesen Patienten sowohl die höchste Rate ohne Wirkverlust (KWV 44,0%) als auch für unerwünschte Nebenwirkungen (UNW 12,0%) auf. ETN war mit der höchsten Rate von PWV (33,3%) im Vergleich zu ADL (25,7%), IFX (16,7%) und UTK (16,0%) vergesellschaftet. Abbildung 6 illustriert diese Unterschiede.

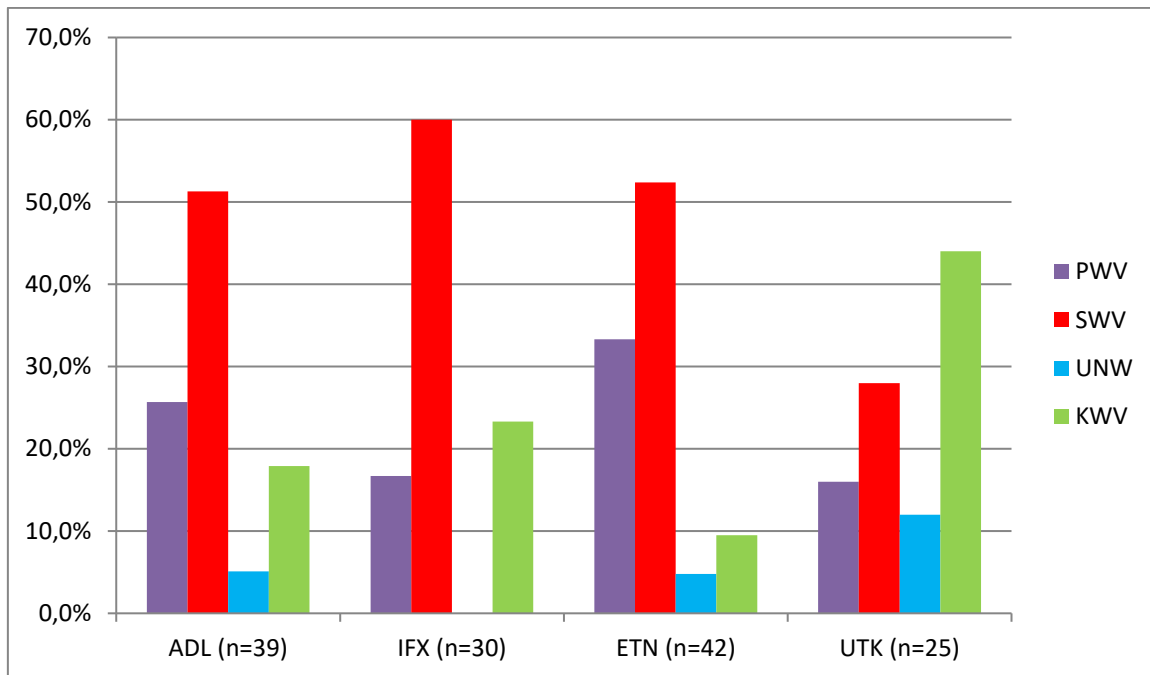


Abbildung 6. Verteilung von PWV, SWV, UNW und KWV der untersuchten Biologika. PWV trat am häufigsten unter ETN auf, SWV am häufigsten unter IFX, sowohl UNW als auch KWV waren am häufigsten unter einer Therapie mit UTK. ADL Adalimumab, ETN Etanercept, IFX Infliximab, KWV Kein Wirkverlust, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust, UNW Unerwünschte Nebenwirkung, UTK Ustekinumab

Bei 14/39 (35,9%) der ADL-Patienten und 8/30 (26,7%) mit einer IFX-Vorgeschichte konnten spezifische ADA nachgewiesen werden, unabhängig davon, ob es sich um PWV oder SWV handelte. Bei allen ADA-positiven Patienten konnten nur jeweils Anti-ADL- oder Anti-IFX-ADA nachgewiesen werden, nie für beide, auch wenn die Patienten diese erhalten hatten. Der Nachweis von ADA war nicht mit einem Absetzen aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen (UNW) assoziiert. Abbildung 7 stellt die Verteilung der jeweiligen Gründe des Absetzens der Biologika dar und jeweils ADL- und IFX-positive und negative Patienten gegenüber. Es zeigte sich ein deutlicher Trend des Vorhandenseins von pathologischen ADA-Titern in Assoziation mit dem klinischen Wirkverlust: 92,9% für ADL-ADA-positive im Vergleich zu 68,0% bei ADL-ADA-negativen Patienten. Bei IFX zeigte sich ein ähnliches Bild mit 87,5% bei IFX-ADA-positiven im Vergleich zu 72,7% bei IFX-ADA-negativen Patienten. Umgekehrt berichtete ein deutlich höherer Anteil der Patienten KWV in den

ADA-negativen Gruppen (24,0% bei ADL, 27,3% bei IFX) als in der ADA-positiven Gruppe (7,1% bei ADL, 12,5% bei IFX).

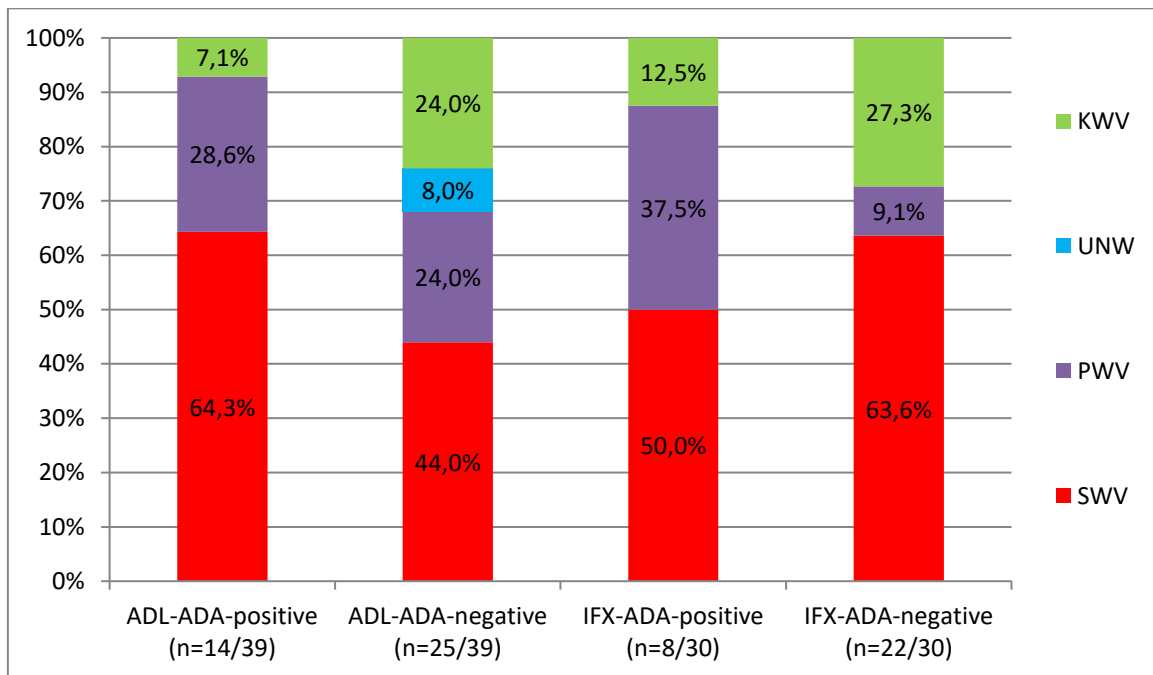


Abbildung 7. Verteilung von Gründen des Absetzens bei ADA-positiven und -negativen Patienten.

ADA-positive Patienten (n=22, 14 gegenüber ADL, 8 gegenüber IFX), ADA-negative Patienten (n=47, 25 gegenüber ADL, 22 gegenüber IFX). In der ADA-positiven Gruppe sowie bei den IFX-ADA-negativen Patienten wurde bei niemanden das betreffende Biologikum wegen unerwünschten Nebenwirkungen abgesetzt, daher wird diese Möglichkeit nicht dargestellt (UNW=0%).

ADL Adalimumab, IFX Infliximab, KWV Kein Wirkverlust, PWV Primärer Wirkverlust, SWV Sekundärer Wirkverlust, UNW Unerwünschte Nebenwirkung

Bei keinem Patienten konnten gegenüber ETN pathologische Titer gemäß der Hersteller-Angabe (>142 AU/mL) nachgewiesen werden (siehe auch Abschnitt 3.1.1.1 Anti-Etanercept ADA). Nur bei einer Patientin waren UTK-ADA messbar, sie hatte jedoch nie UTK als Therapie erhalten.

Ein PWV oder SWV unter Biologika war häufiger mit einem positiven ANA-Nachweis in der IIF mit einem Titer $\geq 1:640$ assoziiert (PWV: 20,0%; SWV: 26,3%, vgl. Tabelle 12).

3.6 Detektion von ANA unter einer Biologika-Therapie

Die IIF an HEp2-Zellen bei Patienten unter oder nach Biologika-Therapie war deutlich sensitiver in der Detektion von ANA (61,2%, n=41/67 Patienten) im Vergleich mit dem CTD (11,9%, n=8/67). Alle Patienten mit positivem CTD

waren auch in der IIF positiv, 4/8 mit einem Titer $\geq 1:640$ (50,0%). Tabelle 14 fasst die unterschiedlichen Charakteristika auf.

Tabelle 14. Charakteristika von Biologika-Patienten stratifiziert nach ANA-Positivität in der IIF und dem CTD.

ADA Anti-drug Antikörper, CTD ANA Screening ELISA, HEp2 Human Epithelial cells type 2, RA Rheumatoide Arthritis, PsA Psoriasisarthritis, SpA Spondylarthritis, tIgE Gesamt-IgE, UTK Ustekinumab.

Biologika-Patienten	HEp2 $\geq 1:640$ (n=17)	CTD-positive (n=8)	CTD+640 (n=4)	Biologika-Patienten (n=67)	Anti-TNF (n=42)	AntiTNF+UTK (n=25)
Geschlecht ♂:♀	1,1:1 (9:8)	1,7:1 (5:3)	1:1 (2:2)	2,05:1 (45:22)	1,8:1 (27:15)	2,57:1 (18:7)
Alter in Jahren (MW \pm SD)	53,4 \pm 9,8	43,5 \pm 12,7	49,0 \pm 13,8	47,1 \pm 12,2	48,9 \pm 11,9	44,1 \pm 12,3
PsA	10 (58,8%)	5 (62,5%)	3 (75,0%)	39 (58,2%)	24 (57,1%)	15 (60,0%)
RA	2 (11,8%)	1 (12,5%)	1 (25,0%)	3 (4,5%)	2 (4,8%)	1 (4,0%)
SpA	0	0	0	2 (2,9%)	1 (2,4%)	1 (4,0%)
HEp2 $\geq 1:640$	17 (100%)	4 (50,0%)	4 (100%)	17 (25,4%)	14 (33,3%)	3 (12,0%)
CTD positiv	4 (23,5%)	8 (100%)	4 (100%)	8 (11,9%)	6 (14,3%)	2 (8,0%)
ADA+ /n=untersucht	5/17 (29,4%)	1/8 (12,5%)	1/4 (25,0%)	22/67 (32,8%)	15/42 (35,7%)	7/25 (28,0%)
ADL+ /n=untersucht	2/7 (28,6%)	1/4 (25,0%)	1/3 (33,3%)	14/39 (35,9%)	10/26 (38,5%)	4/13 (30,8%)
IFX+ /n=untersucht	3/11 (27,3%)	0/4	0/2	8/30 (26,7%)	5/21 (23,8%)	3/9 (33,3%)
tIgE >100	4 (23,5%)	3 (37,5%)	1 (25,0%)	19 (28,4%)	12 (28,6%)	7 (28,0%)

Im Vergleich fanden sich bei den Biologika-naiven Patienten (n=15) keiner mit einem positiven CTD, 3 mit einem einer positiven IIF (20,0%) und nur 1 mit einem IIF-Titer $\geq 1:640$ (6,7%).

3.7 Einfluss antipsoriatischer Biologika auf IgE-Werte

Als Surrogatmarker für Atopie wurden Gesamt-IgE (tIgE) und sx1-Positivität gemessen. Biologika-naive Patienten wiesen ein erhöhtes tIgE, definiert als > 100 kUA/L, in 13,3% (n=2/15) auf. Im Gegensatz hierzu konnten erhöhte tIgE-Spiegel in der Biologika-Kohorte bei 28,4% (n=19/67) nachgewiesen werden. Die Verteilung zwischen Biologika-Patienten, welche bisher nur mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren und jenen, die zusätzlich UTK erhalten hatten, blieb gleich, 28,6% und 28,0%; vergleiche hierzu Tabelle 11. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation wurden erhöhte tIgE-Spiegel bei 21/82

Patienten (25,6%) nachgewiesen. Unter diesen 21 Patienten fanden sich 2 Biologika-naive Patienten (9,5%) und 19 Patienten, welche mit mind. einem Biologikum behandelt worden waren (90,5%). Biologika-naive Patienten wiesen ein erhöhtes Gesamt-IgE (tlgE), definiert als > 100 kUA/L, in 13,3% ($n=2/15$) auf. Im Gegensatz hierzu konnten erhöhte tlgE-Spiegel in der Biologika-Kohorte bei 28,4% ($n=19/67$) nachgewiesen werden. Die Verteilung zwischen Biologika-Patienten, welche bisher nur mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren und jenen, die zusätzlich UTK erhalten hatten, blieb gleich, 28,6% und 28,0%; vergleiche hierzu auch Tabelle 11.

tlgE zeigte eine breite Varianz mit einem Median von 32,7, einem Mittelwert von 174,43, einer Standardabweichung von 421,15 und einer Breite von 2,2-2672 kUA/L. Die breite Streuung wurde unter anderem verursacht durch vier Individuen mit einem Gesamt-IgE > 1000 kUA/L. Werte von vor Einleitung der jeweiligen Therapie waren nicht bekannt.

Als Marker für eine Sensibilisierung im Bereich inhalativer Allergene konnte bei 36/82 (43,9%) eine Reaktivität gegenüber sx1 nachgewiesen werden. Diesbezüglich war die Verteilung zwischen Biologika-naiven ($n=7/15$; 46,7%) und Biologika-Patienten ($n=29/67$, 43,3%) (siehe Tabelle 11).

In Bezug auf den ADA-Status, zeigte sich eine relativ ausgewogene Verteilung von erhöhten tlgE-Spiegeln, 25,0% bei ADA-negativen und 27,3% bei ADA-positiven Proben. In der ADA-negativen Kohorte war die Rate an sx1-Positivität geringfügig höher (80,0%) als bei ADA-positiven (66,7%).

Die Patienten wurden stratifiziert anhand der Höhe des tlgE, wobei eine Subgruppierung jenseits der 100 kUA/L vorgenommen wurde in „moderat erhöht“ (100-199), „stark erhöht“ (200-999) und „sehr stark erhöht“ (≥ 1000). In Tabelle 15 sind die Biomarker-Charakteristika dieser Patienten nach Höhe des tlgE dargestellt. Sx1-Positivität korrelierte mit erhöhten IgE-Spiegeln, 32,8% bei $IgE < 100$ kUA/L und 76,2% bei $IgE > 100$ kUA/L, ebenso wie eine Vorgeschichte atopischer Erkrankungen (atopisches Ekzem/AE, Asthma bronchiale/AB und/oder Rhinokonjunktivitis allergica/RCA), 18,0% bei $tlgE < 100$ kUA/L und 38,1% bei $tlgE > 100$ kUA/L. ANA (IIF mit einem Titer $\geq 1:640$) konnten gleichmäßig in allen Gruppen nachgewiesen werden. PsA und

atopische Komorbiditäten (AE, AB, RCA) waren am häufigsten in der Gruppe mit 200-999 kUA/L IgE. Eine Blut-Eosinophilie als weiterer Marker für atopische Erkrankungen konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Tabelle 15. Biomarker-Charakteristika stratifiziert nach tlgE-Titerhöhe.

ADA Anti-drug Antikörper, AB Asthma bronchiale, AE atopisches Ekzem, aPL Antiphospholipid-Antikörper, CED chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, CTD ANA Screening ELISA, FAE Fumarsäureester, HEp2 Human Epithelial cells type 2, MTX Methotrexat, RA Rheumatoide Arthritis, PsA Psoriasisarthritis, RCA Rhinoconjunctivitis allergica, SpA Spondylarthritis, sx1 Inhalative Screening, tlgE Gesamt-IgE, UTK Ustekinumab.

	Alle (n=82)	tlgE < 100 (n=61)	tlgE > 100 (n=21)	tlgE 100-199 (n=5)	tlgE 200-999 (n=12)	tlgE ≥ 1000 (n=4)
Geschlecht ♂:♀	2,15 : 1 (56 : 26)	2,21 : 1 (42 : 19)	2 : 1 (14 : 7)	1 : 1,5 (2 : 3)	5 : 1 (10 : 2)	1 : 1 (2 : 2)
Alter MW±SD	46,4 ± 12,8	46,5 ± 13,4	46,2 ± 11,1	34,6 ± 7,02	50,3 ± 7,24	48,8 ± 16,1
tlgE MW±STABW	178,7±37,4	30,8±25,3	594,5±683,6	125,8±16,5	364,3±139,5	1871±541,4
tlgE Breite	2,2-2672	2,2-98,8	114-2672	114-154	204-737	1538-2672
sx1-positiv	36 (43,9%)	20 (32,8%)	16 (76,2%)	5 (100%)	8 (66,7%)	3 (75,0%)
CTD positiv	8 (9,8%)	5 (8,2%)	3 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)	0
HEp2 ≥ 1:640	18 (21,9%)	14 (22,9%)	4 (19,0 %)	0	3 (25,0 %)	1 (25,0 %)
ADA positiv	22 (26,8 %)	16 (26,2 %)	6 (28,6 %)	1 (20,0 %)	3 (25,0 %)	2 (50,0 %)
ADL-ADA	14 (63,6%)	10 (62,5%)	4 (66,7%)	1 (100%)	2 (66,7%)	1 (50,0%)
IFX-ADA	8 (36,4%)	6 (37,5%)	2 (33,3%)	0	1 (33,3%)	1 (50,0%)
Gelenkbeteiligung	48 (58,5%)	33 (54,1%)	15 (71,4%)	2 (40,0%)	9 (75,0%)	4 (100%)
PsA	43 (52,4 %)	30 (49,2 %)	13 (61,9 %)	2 (40,0%)	8 (66,7%)	3 (75,0 %)
RA	3 (3,7%)	2 (3,3%)	1 (7,7%)	0	1 (8,3%)	0
SpA	2 (2,4%)	1 (1,6%)	1 (7,7%)	0	0	1 (25,0%)
CED	6 (7,3 %)	4 (6,6 %)	2 (9,5 %)	0	1 (8,3%)	1 (25,0%)
Atopie (AE, AB oder RCA)	19 (23,2 %)	11 (18,0 %)	8 (38,1 %)	2 (40,0 %)	5 (41,7 %)	1 (25,0 %)

UTK war das einzige der untersuchten Medikamente, unter dem es zu einem neu entwickelten oder exazerbierten Ekzem gekommen war. Ein Patient berichtete von einem neu aufgetretenem AE und ein Patient von einer Exazerbation eines Handekzems. In beiden Fällen führten diese UNW zum Abbruch der Therapie mit UTK.

3.8 Die Gelenkbeteiligung als Risikofaktor für eine Ausbildung von Autoantikörpern

Vergleicht man die Gruppen von Patienten mit einer rein kutanen Psoriasis (PsO) und denen mit einer PsA oder anderen Arthritisformen (RA, SpA), zeigt sich eine Tendenz der Patienten mit Gelenkbeteiligung sowohl zur Bildung von ADA (34,0%), als auch von ANA auf HEp2-Zellen ≥ 1:640 (25,5%) und Gesamt-

IgE > 100 kUA/L (29,8%), gegenüber der Pso-Gruppe (ADA 17,1%; HEp2 17,1%; IgE 20,0%). Tabelle 16 greift diese Charakteristika auf.

Tabelle 16. Vergleich einzelner Marker bei Patienten mit rein kutaner Psoriasis, PsA und anderen Arthritisformen.

ADA Anti-drug Antikörper, ADL Adalimumab, HEp2 Human Epithelial cells type 2, IFX Infliximab, RA Rheumatoide Arthritis, PsA Psoriasisarthritis, PsO kutane Psoriasis, SpA Spondylarthritis, tIgE Gesamt-IgE.

	PsO (n=35)	PsA (n=42)	Andere Arthritiden (n=5)	Alle Arthritiden (n=47)
Geschlecht ♂:♀	1,7:1 (22:13)	3,2:1 (32:10)	0,7:1 (2:3)	2,6:1 (34:13)
Alter MW±SD	46,5±11,1	45,7±10,1	52,2±11,0	46,4±10,3
ADA Positivität	6 (17,1%)	14 (33,3%)	2 (40,0%)	16 (34,0%)
ADA gegen ADL	5 (14,3%)	7 (50,0%)	2 (100%)	9 (56,3%)
ADA gegen IFX	1 (2,9%)	7 (50,0%)	0	7 (43,7%)
tIgE MW±SD	118,0±131,9	221,5±283,8	173,92±225,2	216,5±277,9
Median	31,5	38,5	26,2	33,9
Min-Max	4-1544	2-2672	4,2-737	2-2672
tIgE ≥ 100 kUA/L	7 (20,0%)	13 (30,1%)	1 (20,0%)	14 (29,8%)
HEp2 ≥ 1:640	6 (17,1%)	10 (23,8%)	2 (40,0%)	12 (25,5%)

4. Diskussion

4.1 Wie viele Patienten bilden ADA und/oder ANA?

Die Prävalenz von ADA bei RA- oder SpA-Patienten mit und ohne Wirkverlust wird beziffert mit 1-31% für ADL, 7-53% für IFX und 0-3% für ETN (Kalden and Schulze-Koops, 2017). In unserer Kohorte konnten bei 32,8% der 67 mit mindestens einem Biologikum behandelten Patienten pathologische ADA Titer gegen ADL oder IFX nachgewiesen werden.

In der Literatur wird diskutiert, dass Patienten mit ADA gegen einen TNF-Inhibitor ein erhöhtes Risiko haben, auch ADA gegen einen anderen zu entwickeln (Bartelds et al., 2010, Chirmule et al., 2012). Dies konnte in unserer Arbeit nicht gezeigt werden. Während grundsätzlich bei allen untersuchten Patienten geringe ADA-Titer gemessen werden konnten, fand sich kein einziger Fall mit pathologischen Werten gegen mehr als einen TNF-Inhibitor.

Bislang nicht beschrieben war die von uns beschriebene sehr schmale Breite von ADA-Titern gegen ETN in allen untersuchten Proben. Dies war unabhängig davon ob die Patienten zum Zeitpunkt der Blutabnahme unter Therapie mit ETN standen oder nicht. Da sich in anderen Studien keine neutralisierenden ADA gegen ETN nachweisen ließen, wird der Stellenwert von ETN-ADA in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren gehen davon aus, dass ein klinischer Wirkverlust von ETN zwar mit ADA assoziiert ist, die funktionelle Einschränkung jedoch durch Immunkomplexbildung-verstärkte Elimination von ETN und nicht durch direkte Neutralisation ausgelöst wird (Schaeffer et al., 2015, Vincent et al., 2013).

UTK-ADA treten bei 3,8-6,0% der Patienten auf (Hsu and Armstrong, 2013, Liao and Oon, 2019). Papp et al. berichteten bereits 2008, dass das Auftreten von UTK-ADA mit einem schlechteren klinischen Ansprechen assoziiert war. So waren UTK-ADA bei 12,7% der Patienten nachweisbar, welche nur eine 50%ige Verbesserung ihres PASI erreichten, während sie bei 2,0% der Patienten nachweisbar waren, welche eine 75%ige Verbesserung des PASI erreichten (Papp et al., 2008). Dass wir keine pathologischen Titer von UTK-ADA nachweisen konnten, auch nicht bei Patienten mit dokumentiertem klinischen Wirkverlust oder Nebenwirkungen unter UTK, war daher überraschend.

In Bezug auf ANA berichteten Pink et al., dass 32% im Verlauf einer Anti-TNF-Therapie ANAs entwickelten und dies zunehmend mit der Anzahl an Therapien. So entwickelten 17% ANAs bei ihrer ersten Therapie, 54% nachdem sie einen Wirkverlust bei ihrer ersten Therapie bekommen hatten, 78% bei ihrem zweiten und 83% bei ihrem dritten Therapieversagen. Daher schlugen Pink et al. vor, regelmäßig ANA-Testungen unter TNF-Inhibition durchzuführen und die Entwicklung von ANA und Anti-dsDNA-AK als prognostisch ungünstigen Marker für die Aufrechterhaltung eines Therapieerfolgs zu werten (Pink et al., 2010). Hoffmann et al. zeigten, dass ANA-Positivität, definiert als Titer der Hep2 von 1:320 und Anti-dsDNA-AK von ≥ 6 IU/mL, vor Beginn einer Therapie mit IFX einen Prädiktor für einen Wirkverlust im Verlauf darstellte (Hoffmann et al., 2011). In unserer Population fand sich eine Patientin mit positivem und 4 Patienten mit grenzwertigen Anti-dsDNA-Titern. Diese waren jedoch nicht mit positiven ADA-Ergebnissen zu korrelieren, obwohl 3 dieser 5 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung unter aktiver IFX-Therapie standen, 1 Patientin unter ETN und 1 Patient unter ADL. Das Vorhandensein von ANA vor Beginn einer Biologika-Therapie ist ein wesentlicher Marker zur Beurteilung, sofern es im Verlauf zu einem Wirkverlust kommt. In unserer Kohorte, welche ausschließlich Patienten umfasste, welche einen klinischen Wirkverlust angaben, konnten ANA mittels IIF in $> 50\%$ nachgewiesen werden. Allerdings muss eingeräumt werden, dass uns keine Werte von vor Beginn der Therapie vorlagen. Daher kann keine gezielte Aussage zur spezifischen Induktion von ANA unter einer Biologika-Therapie getroffen werden.

4.1.1 Sind ANA unter einer Biologika-Therapie nur via IIF detektierbar oder auch ELISA?

Die IIF an HEp2-Zellen stellt bis heute den Goldstandard in der Diagnostik von systemischen Autoimmunerkrankungen dar. Neben der binären Aussage, dass entweder ANA vorliegen oder nicht, können zusätzlich Titer-Stufen angegeben und zudem verschiedene Fluoreszenzmuster von Zellkernen, Zytoplasma und Mitosen analysiert werden. Diese gesteigerte Sensitivität geht naturgemäß zu Lasten der Spezifität (Damoiseaux et al., 2019). Diese höhere Sensitivität zeigte

sich auch in unserer Kohorte. In unserer Population konnten ANA vor allem mittels IIF nachgewiesen werden.

Hoffmann et al. spekulierten, dass neutrophil extracellular traps (NETs) nicht nur IL-17 freisetzen, sondern auch zur Aktivierung von plasmacytoiden dendritischen Zellen (PDC) beim SLE beitragen. Wenn der Abbau von NETs gehemmt wird, beispielsweise durch TNF-Inhibitoren, können hierdurch vermehrt DNA-Komplexe als nukleosomale Autoantigene anfallen, welche einerseits zur Verschlechterung der Psoriasis direkt und andererseits indirekt über die Bildung von anti-dsDNA-AK und der Aktivierung von PDCs beim SLE beitragen (Hoffmann et al., 2011). Ein weiterer Mechanismus hierfür könnte die Reduktion von CRP im Rahmen einer TNF-Inhibition sein. CRP reagiert neben den Polysacchariden vieler Bakterien, Pilzen und Protozoen auch mit Histonen und Nukleinsäuren, was wiederum zur Komplementaktivierung führt. Begünstigt durch die Blockade von TNF, können niedrige CRP-Spiegel zu einem verlangsamten Abbau dieser nukleosomaler Autoantigene beitragen (Agrawal et al., 2009).

4.2 Ist die Entwicklung von Autoantikörpern ein generelles Phänomen unter der Therapie mit TNF-Antagonisten?

Alle körperfremden Eiweißstoffe, zu denen auch biopharmazeutische Medikamente gehören, können durch das Immunsystem erkannt werden und somit zur Bildung von ADA gegen sich selbst beitragen. ADA stellen ein sehr heterogenes Phänomen dar (Hsu and Armstrong, 2013, Hsu et al., 2014, Jullien et al., 2015). ADA gegen ADL und IFX werden vor allem als hochaffine IgG1- und IgG4-Antikörper gebildet (Svenson et al., 2007, van Schouwenburg et al., 2013).

ETN stellt diesbezüglich ein deutlich komplexeres Problem dar. Unter ETN konnten in unserer Kohorte keine pathologischen ADA-Titer nachgewiesen werden. Bei allen untersuchten Patienten fand sich eine kleine Titer-Spanne von 47,3 und 57,1 AU/mL, unabhängig davon, ob die Patienten noch unter ETN-Therapie standen oder diese in der Vergangenheit erhalten hatten. Eine mögliche Erklärung, wie sie unter anderem von Tracey et al. beschrieben

wurde, könnte in der Struktur von ETN begründet liegen. Es handelt sich hierbei um ein Fusionsprotein aus einem konstanten IgG1-Fc-Teil, wie bei anderen IgG-Antikörpern und anstelle der variablen Fab-Region dem löslichen TNFR2. Durch das Fehlen des Fab-Anteiles bei ETN fehlen auch die Idiotop-tragenden Anteile, wodurch ETN weniger immunogen wirkt (Tracey et al., 2008). Als immunogener Anteil kommt die Fusionszone zwischen Fc-Teil und TNFR2-Teil in Frage, da diese den einzigen nicht-humanen Anteil darstellt. In der Literatur wird die Prävalenz von Anti-ETN-ADA zwischen 0-18% angegeben, wie es von Vincent et al. zusammengetragen wurde (Vincent et al., 2013). Hierbei handelt es sich jedoch in allen Studien um nicht-neutralisierende ADA. Es wurde jedoch berichtet, dass nicht-neutralisierende Anti-ETN-ADA über eine Immunkomplexbildung mit ETN zu einer verstärkten Elimination führen können (Strand et al., 2017). Dies konnten wir aufgrund des Studiendesigns in unserer Studie nicht bestätigen, jedoch erscheint die Argumentation hierfür sehr schlüssig. Ein weiterer denkbarer Weg zur Verhinderung der Produktion von ETN-ADA liegt in der deutlich häufigeren Applikation des Medikamentes, das aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit (HWZ) von 70 Stunden alle 3 Tage gegeben werden muss. Zum Vergleich werden in der Erhaltungstherapie ADL alle 14 Tage, IFX alle 8 Wochen und UTK alle 12 Wochen appliziert. Diese häufigere Exposition von ETN könnte ebenso die Bildung von ADA unterdrücken. Ähnliches konnte auch für IFX im Vergleich von hohen mit niedrigen Dosierungen gezeigt werden (Jullien, 2012). Dies korreliert mit Empfehlungen, bei starker Aktivität oder unzureichendem Ansprechen die Dosis für bis zu 3 Monate zu verdoppeln von 2x 25mg pro Woche auf 2x 50 mg pro Woche und der Beobachtung, dass die zweimalige Gabe von ETN pro Woche mit einem besseren PASI75-Ansprechen assoziiert war (Nast et al., 2018). Außerdem blockiert ETN als TNFR2 zusätzlich zu TNF- α auch Lymphotoxin- α , welches man früher als TNF- β bezeichnete. Dieses ist wichtig für die Ausreifung von Keimzentren im Lymphgewebe und damit für die Rekrutierung von B-Zellen. Diesen Effekt haben direkte TNF- α -Inhibitoren wie ADL und IFX nicht.

4.2.1 Assoziation mit anderen Autoantikörpern

Da in verschiedenen Studien bereits koinzidente Autoantikörper beschrieben wurden, wurden diese auch bei unseren Patienten zusätzlich zu ADA, ANA und tlgE untersucht. Hierzu zählten sowohl Anti-Phospholipid-Antikörper (aPL) in den Spezifitäten IgM und IgG, welche sich gegen Cardiolipin oder β 2-Glykoprotein richten, sowie repräsentative Autoantikörper bei RA wie anti-CCP-AK und Rheumafaktoren (RFA, RFM) und Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen (BP180/230, Dsg1/3).

4.2.1.1 Andere Autoantikörper in der Literatur

Antiphospholipidantikörper

Vaz et al. berichteten von 286 Patienten mit RA, SpA, CED, PsA oder PsO, welche mit IFX behandelt worden waren. Sie wurden vor der Therapie und nach sechs Monaten auf das Vorliegen verschiedener ANA und AAK untersucht. Nach der Behandlung waren ANA bei 186 nachweisbar, von diesen waren 92 bereits zuvor positiv gewesen. Statistisch signifikant war der Anstieg an Anti-dsDNA-AAK-positiven Patienten. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich aPL-AAK und ausgewählten ENA. Bei nur einem Patienten wurde die Diagnose eines Medikamenten-induzierten LE gestellt (Vaz et al., 2016).

Anti-CCP-Antikörper und Rheumafaktoren

Anti-CCP-AK sprechen für das Vorliegen einer RA und können zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zur PsA hilfreich sein (Perez-Alamino et al., 2014). Einzelne Fälle von Patienten mit typischen klinischen und radiologischen Zeichen einer PsA und einer Koinzidenz von Anti-CCP-AK wurden ebenfalls beschrieben. Silvy et al. berichteten bei 232 Patienten mit PsA von Anti-CCP-AK positiven Patienten bei 1,7% und Rheumafaktoren in 15% (Silvy et al., 2015).

Autoantikörper bullöser Erkrankungen (BP180/230, Desmoglein 1/3)

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist die häufigste mit Psoriasis assoziierte bullöse Erkrankung, wahrscheinlich aufgrund der verhältnismäßig hohen Prävalenz des BP (1:40.000 in der Allgemeinbevölkerung). Die Koinzidenz von bullösen Erkrankungen und Psoriasis wurde bereits 1929 von Bloom beschrieben (Bloom, 1929). Die pathogenetische Beziehung beider Erkrankungen ist jedoch bis heute unklar. In den 1980ern wurde diskutiert, ob das Auftreten bullöser Erkrankungen eine Nebenwirkung antipsoriatischer Therapien darstellt, vor allem von Phototherapien und Dithranol. Es finden sich in der Literatur jedoch ebenfalls Fälle, bei denen zuvor keine antipsoriatische Therapie stattfand und welche sich dennoch mit koexistenter Psoriasis und bullösen Erkrankungen vorstellten. (Grunwald et al., 1985). Letztendlich trugen gerade auch diese Fälle zum historischen Übergang des pathogenetischen Konzeptes der Psoriasis weg von einer reinen Keratinozytenerkrankung hin zu einem T-Zell-medierten Krankheitsverständnis. Beispielsweise könnte die T-Zell-Dysregulation bei der Psoriasis über eine Störung der Basalmembranzzone zur Induktion spezifischer Autoantikörper, wie sie bei bullösen Erkrankungen vorkommen, beitragen (Wilczek and Sticherling, 2006). Im Rahmen eines Fallberichtes berichteten Sugita et al., dass ein BP bei einem Psoriasis-Patienten durch PUVA-Therapie induziert wurde. Sie demonstrierten einen Shift der Psoriasis-typischen Th1 (nach heutigem Verständnis eher Th17)-Antwort zu einer Th2-dominierten Immunantwort mit erhöhten Serum-IL-4-Spiegeln und in der FACS-Analyse (Sugita et al., 2007). 2019 beschrieben Chakievskaja et al. die funktionelle Relevanz von IL-17A beim BP und diskutierten die medikamentöse Blockade von IL-17A als Therapieoption (Chakievskaja et al., 2019). Letztlich finden sich in der Literatur nur Fallberichte und –Serien, jedoch keine größer angelegten Studien. Anti-BP180-Antikörper werden als häufigste nachweisbare Biomarker bullöser Erkrankungen bei Psoriasispatienten beschrieben.

Zöliakie/Dermatitis-herpetiformis Duhring typische Autoantikörper

Bhatia et al. zeigten in einer Metaanalyse von acht Fall-Kontroll-Studien (Gruppengrößen 37-302 Patienten und Kontrollen 31-120 Personen), dass

Psoriasispatienten gegenüber gesunden Kontrollen ein 2,4-fach erhöhtes Risiko hatten, positive Zöliakie-Serummarker in Form von Anti-Gliadin-und/oder Anti-Transglutaminase-Antikörpern aufzuweisen. Ebenso diskutierten sie einen positiven Effekt einer Gluten-freien Diät auf den Verlauf der Psoriasis (Bhatia et al., 2014). Kolchak et al. spekulierten, Gluten könne bei suszeptiblen Patienten proinflammatorisch wirken und somit bei gleichzeitig vorhandener Psoriasis ein Triggerfaktor sein. In ihrer Kohorte beschrieben sie, dass 14% der von ihnen eingeschlossenen Psoriasispatienten (n=97) pathologische Titer an Anti-Gliadin-IgA-Antikörpern aufwiesen, während es 2% in der Kontrollgruppe waren (n=91). Außerdem konnten sie zeigen, dass eine Gluten-freie Diät bei diesen selektierten Patienten zu einem Abfall der Antikörper führte, sowie mit einer Reduktion des PASI korrelierte (Kolchak et al., 2018). Speziell die These von Kolchak et al. Gluten-vermittelter proinflammatorischer Reize bei suszeptiblen Individuen erscheint immunologisch nachvollziehbar und sollte detaillierten Studien unterzogen werden.

4.2.1.2 Prävalenz anderer AAK in unserer Kohorte

Die publizierten Studien zu seltenen AAK bei Psoriasispatienten zeigen, dass deren Detektion in relevanten Quantitäten möglich ist. Allen gemein ist eine hierfür ausreichend große Stichprobe. Die Gesamtlage deren Bedeutung bleibt aufgrund der hohen Heterogenität der Biomarker und der Bandbreite assoziierter inflammatorischer Erkrankungen unklar.

Insgesamt war die Prävalenz anderer AAK in unserer Kohorte deutlich niedriger im Verhältnis zu ADA, ANA und erhöhtem IgE. Dennoch ließ sich bei der Subgruppenanalyse ein Trend aufzeigen. Sowohl die Rheuma- als auch die bullösen Antikörper konnten bei keinem Patienten aus der Biologika-naiven Gruppe nachgewiesen werden und aPL-AAK waren im Verhältnis prävalenter in der Biologika-Gruppe (7,3%) als bei den Biologika-naiven (2,4%) Patienten.

In unserer Kohorte fanden sich bei keinem Patienten der 82 Patienten pathologischen Werte für Autoantikörper gegen deaminiertes Gliadin (IgG, IgA) und Celikey (IgG, IgA), BP180 oder Dsg1. Bei einem Patienten konnten niedrigtitrig erhöhte Werte von Anti-BP230-Antikörpern nachgewiesen werden, dieser

zeigte jedoch keine bullösen Veränderungen. Bei einem weiteren Patienten gelang der Nachweis niedrig-titriger Anti-Desmoglein-3-Antikörper, ebenfalls ohne bullöse Veränderungen an Haut und Schleimhäuten.

4.3 Gibt es eine Verbindung von ADA und/oder ANA und dem klinischen Ansprechen der Psoriasis?

Bei TNF-Antagonisten wurden bereits mehrfach ADA in Assoziation mit einem klinischen Wirkverlust beschrieben (Hsu and Armstrong, 2013, Hsu et al., 2014, Kalden and Schulze-Koops, 2017, Krieckaert et al., 2012a, Rosas et al., 2014, Vincent et al., 2013). In unserer Kohorte konnten ein Trend zur Assoziation von ADA und ANA bei Patienten mit SWV im Vergleich zu Patienten mit PWV dargestellt werden, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war (vergleiche Kapitel 3.4 und Tabelle 13).

In einer Metaanalyse fanden Lin et al., ebenso wie wir, dass UTK im Vergleich mit anderen Biologika bei Psoriasis mit der besten anhaltenden Wirkung, dem Drug survival (DS), in den ersten drei Therapiejahren assoziiert war. Ferner konnten sie zeigen, dass das jeweilige DS mit der Zeit abnahm. Bei Biologika-naiven Patienten war IFX mit dem kürzesten DS assoziiert. ETN wurde am häufigsten und UTK am seltensten wegen Wirkverlust abgebrochen. Im Widerspruch zu unseren Daten wurde eine Therapie mit UTK am seltensten und mit IFX am häufigsten wegen UNW abgebrochen (Lin et al., 2018).

4.4 Haben antipsoriatische Biologika auch einen Einfluss auf Gesamt-IgE-Werte und spezifische IgE-Werte?

Spezifische IgE-Antikörper spielen sowohl in angeborener als auch in erworbener Immunität eine tragende Rolle. Sie entfalten ihre Wirkung an Mastzellen, basophile Granulozyten und aktivierte eosinophilen Granulozyten durch die Bindung an den hoch-affinen Fc ϵ RI, welcher als tetramerer Proteinkomplex aufgebaut ist ($\alpha\beta\gamma_2$). Fc ϵ RI wird außerdem als trimerer Komplex ($\alpha\gamma_2$) auf Subpopulationen von dendritischen Zellen (DC) und Makrophagen (M Φ) exprimiert. Dies wurde mit der Unterstützung entzündlicher

Prozesse in Zusammenhang gebracht. Neben FcεRI gibt es noch den niedrig-affinen Fc-Rezeptor (FcεRII/CD23) auf B-Zellen, aktivierten T-Zellen, Monozyten, Eosinophilen, Thrombozyten und folliculären dendritischen Zellen. CD23 kommt hierbei eine verstärkende Rolle der IgE-vermittelten Immunreaktion zu (Kraft and Kinet, 2007).

IgE lässt sich als Th2-Marker für eine Gesamt-Immunität heranziehen, jedoch nicht linear, sondern eher im Rahmen einer atopischen Veranlagung. So steigen die tIgE-Werte bei Pollenallergikern während der jeweiligen Pollensaison. Dies trug dazu bei, dass lange Zeit von einem gegenseitigen Ausschluss von Psoriasis als Th1- und Atopie als Th2-Erkrankung ausgegangen wurde. Yan et al. konnten aber zeigen, dass Psoriasis-Patienten vermehrt sowohl im Serum erhöhte tIgE-Spiegel aufweisen, als auch in läsionalen Hautbiopsien eine erhöhte Anzahl IgE⁺ und FcεRI⁺ Zellen, vorwiegend Mastzellen, DC und MΦ. Außerdem konnten sie zum einen die Reduktion von Serum-tIgE nach klinisch erfolgreicher Therapie mit Acitretin und MTX nachweisen, sowie eine Reduktion IgE⁺ und FcεRI⁺ Zellen in läsionaler Haut nach klinisch erfolgreicher Therapie mit UTK (Yan et al., 2016). Diese Ergebnisse decken sich auch mit anderen Studien, welche eine Rate von 42-46% mit erhöhtem tIgE im Serum bei Psoriasis-Patienten berichten (Ding et al., 2013, Ovcina-Kurtovic and Kasumagic-Halilovic, 2010), bei erythrodermer Psoriasis in bis zu 81,3% (Li et al., 2005). Milovanovic et al. konnten zeigen, dass IL-17A, welches ein Schlüsselzytokin bei der Psoriasis ist, auch direkt die IgE-Produktion positiv beeinflusst (Milovanovic et al., 2010).

Aus diesen Daten könnte man schließen, dass eine wirksame Blockade von Th1 (Anti-TNF, Anti-IL12/p40) oder Th17 (Anti-IL23/p19, Anti-IL17) zu einer relativen Th2-Dominanz, einer damit verknüpften Stimulation der B-Zellen und so zu einer vermehrten Antikörper-Produktion führen könnte. Es ergeben sich hierfür auch Anhaltspunkte aus der klinischen Beobachtung eines Wechsels von der Psoriasis hin zu einem Ekzem-Phenotyp unter Therapien mit antipsoriatischen Biologika. So wurden erst kürzlich Fallberichte zu dyshidrotischem Pompholyx unter Secukinumab berichtet (Bose and Beecker, 2020, Eichhoff, 2020). Auch in unserer Kohorte fanden sich 2 Fälle von neu

aufgetretenem beziehungsweise aggraviertem Ekzem, welche jeweils unter einer Therapie mit Ustekinumab aufgetreten waren (vergleiche Kapitel 3.7). Al-Janabi und Kollegen veröffentlichen hierzu 2020 einen systemischen Review (Al-Janabi et al., 2020).

Dies scheint vor allem ein Phänomen unter zielgerichteten Therapien zu sein. Klassische Immunmodulatoren wie MTX oder CSA wirken EHR breit immunsupprimierend und damit bei diversen Erkrankungen, wie PsO, PsA, RA, CED aber auch bei atopischem Ekzem und Kollagenosen wie SLE. Erst die zielgerichtete Therapie trennte die sprichwörtliche Spreu vom Weizen. So konnte zwar ein sehr gutes Wirkungs- und Sicherheitsprofil der TNF-Inhibitoren bei PsO, PsA, RA und CED gezeigt werden, jedoch nicht beim atopischen Ekzem. Der SLE stellt sogar eine Kontraindikation für eine TNF-Inhibition dar.

Eine mögliche Lehre aus dieser Beobachtung könnte es sein, im Sinne personalisierter Medizin tlgE als bekannten Th2-Marker systematisch vor und unter der Therapie mit antipsoriatischen Biologika zu bestimmen, um gegebenenfalls therapierefraktären Ekzemen frühzeitig entgegenwirken zu können.

4.5 Rückschlüsse

Bisher wurden in einzelnen Studien keine vier Biologika zusammen mit zwei klassischen Immuntherapien im Hinblick auf Wirkverlust und damit verbundene Autoantikörper untersucht. In der Literatur werden ADA und ANA zumeist getrennt voneinander bearbeitet und publiziert. IgE wurde in den meisten Studien nicht untersucht. Dies machte unseren Ansatz der simultanen Untersuchung von ADA, ANA, anderen AAK und IgE neu, aber auch gewagt. Unser Rekrutierungsziel von 100 Patienten konnten wir trotz eines langen Rekrutierungszeitraumes (03/2015 bis 09/2017) nicht erreichen. Mit 82 Patienten war unsere Studie underpowered. Daraus kann man schließen, dass auch an einem großen, spezialisierten Zentrum mit ca. 1000 Patienten/Jahr zu wenige dieser Patienten vorstellig werden und dadurch die Gruppe zu heterogen wird. Dass sich nicht mehr Patienten mit messbarem Wirkungsverlust vorgestellt haben, legt die Vermutung nahe, dass dieses

Problem eine eher kleine Gruppe betrifft, dafür diese umso mehr. Diese Patienten dürften unter einer ausgeprägteren systemischen Inflammation leiden, die sich klinisch in der hohen Rate an Wirkverlust unter Biologika und der hohen Rate an Gelenkbeteiligung (58,5%), sowie serologisch in der hohen Prävalenz von ANAs (53,7%) manifestiert.

Im Rahmen dieser Pilotstudie haben sich einige interessante Trends gezeigt.

1. Bei Patienten, welche einen SWV angaben, konnten vermehrt ADA, ANA und in Einzelfällen AAK nachgewiesen werden. Dies zeigte sich insbesondere im Vergleich zu Biologika-naiven Patienten.
2. Ein klarer Trend zeigte sich bezüglich des Medikamenten-abhängigen Outcomes. Die klassischen Immuntherapien mit FAE und MTX wurden im Vergleich mit den untersuchten Biologika verhältnismäßig häufig wegen PWV oder UNW abgesetzt. Der sekundäre Wirkverlust (SWV) war unter Biologika deutlich häufiger als unter FAE oder MTX.
3. In der ADA-positiven SWV-Gruppe (n=19) zeigten sich Trends bei den Prävalenzen der Gelenkbeteiligung, der RCA und erhöhten Harnsäurewerten, welche jedoch nicht statistisch signifikant waren, aufgrund der geringen Fallzahl und nicht-normal verteilten Gruppen.
4. Im Verhältnis der Patienten mit kutaner Psoriasis und solchen mit einer Gelenkbeteiligung zeigte sich ein deutlicher Trend zur Positivität von ADA und der indirekten Immunfluoreszenz an HEp2-Zellen. Der Anteil an Patienten mit einem Gesamt-IgE > 100 kUA/L war in der Arthritis-Gruppe ebenfalls höher.

Für detailliertere Aussagen zum Auftreten von ADA, ANA, anderen AAK und IgE empfiehlt sich ein prospektives Design. Künftige Studien sollten daher sowohl multizentrisch als auch prospektiv angelegt werden. Der Idealfall wäre eine Registerstudie, in welcher die untersuchten Parameter nicht nur als Basiswert sondern auch regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei einem klinischen Wirkverlust. Unsere Studie liefert für ein zukünftiges Design klare Anhaltspunkte.

Unser Projekt konnte als monozentrische Pilotstudie einige Fallstricke aufzeigen, welche in multizentrischen, longitudinalen Studiendesigns berücksichtigt werden sollten. Hierzu zählen Vorwerte bzgl. ANAs und tlgE und deren regelmäßige Kontrolle unter einer Therapie. Gerade die regelmäßige Bestimmung von tlgE als Marker für eine Th2-Immunität könnte spannende Daten liefern. In Bezug auf ADA empfiehlt sich vor Beginn einer jeweiligen Biologika-Therapie die Erhebung des ADA-Status sowie eine Talspiegelmessung bei der ersten Kontrolle. Auch diese Werte sollten regelmäßig kontrolliert oder zumindest im Rahmen eines klinischen Wirkverlustes erhoben werden. Die Liste an Messgrößen ließe sich beliebig verlängern, beispielsweise um das Körpergewicht und den Raucherstatus.

Unsere Daten werfen auch interessante Fragen zur Balance des Immunsystems auf. ADA können bei stärker inflammatorischen Erkrankungen häufiger nachgewiesen werden, so beispielsweise bei der RA im Vergleich zur SpA. Es ist denkbar, dass diese stärkere systemische Inflammation in eine stärkere B-Zell-Aktivität und damit in eine erhöhte Produktion von ADA und anderen AAK, wie zum Beispiel Anti-CCP-Antikörper oder Rheumafaktoren mündet. Bartelds et al. berichteten von einer erhöhten Rate an ADA bei Patienten mit einer klinisch ausgeprägteren Grundaktivität (Bartelds et al., 2011). Ebenso wäre es denkbar, dass andere proinflammatorische Prozesse, beispielsweise virale Infektionen, zur Bildung von sowohl ADA als auch ANA und anderer AAK beitragen. Eine solche Aktivierung wurde für Interferonopathien wie SLE und Dermatomyositis durch Viren gezeigt (Cassius et al., 2019, Oshiumi et al., 2016). Ein solcher Kontakt zu Viren induziert zunächst eine Typ-I-Interferon(IFN)-Antwort mit IFN- α und - β . Das für die Psoriasis hochrelevante Typ-II-IFN γ entsteht jedoch in der Folge der Immunantwort im Zusammenspiel von IFN α , IFN β , TNF α und IL-12. Vor dem Hintergrund der derzeit grassierenden Covid19-Pandemie ist dies durchaus relevant und deren Auswirkungen sollten in weiteren Projekten auch für die Entwicklung von AAK untersucht werden.

Auch bei dieser Auswertung muss auf die geringe Fallzahl hingewiesen werden, ebenso auf den Selektionsbias, da sich in der untersuchten Population überdurchschnittlich viele Arthritis-Patienten finden. Nichtsdestotrotz wird eine chronische Inflammation, wie sie der Psoriasis innewohnt, als Risikofaktor für weitere Erkrankungen angesehen, insbesondere der Atherosklerose. Dies wird auch als Humanmodell zur Beurteilung kardioprotektiver Effekte von Immunmodulation herangezogen und deren Effekte gemessen (Aksentijevich et al., 2019, Elnabawi et al., 2019, von Stebut et al., 2019). Mehrere Autoren diskutieren den Phänotyp einer Gelenkbeteiligung, insbesondere einer RA, aber auch einer PsA, als prognostisch ungünstigen Faktor für die Entstehung weiterer Komorbiditäten, wie die Atherosklerose (Ramonda et al., 2011).

4.5.1 Stellenwert von ADA-Testungen in der klinischen Routine

Die Rolle von ADA-Testungen in der dermatologischen Praxis muss sich erst noch weisen. Dermatologen sind klinisch in einer privilegierten Lage, da ein etwaiger Wirkverlust bei Psoriasis am Hautbefund abgelesen werden kann. Für Rheumatologen oder Gastroenterologen ist im Rahmen von teilweise subjektiven Symptomen wie Schmerzen oder nicht-beobachteten Symptomen wie Durchfällen deutlich schwieriger, einen Wirkverlust beziehungsweise ein fehlendes Wirkansprechen zu quantifizieren. Für diesen Kontext eignen sich ADA- und Talspiegelmessungen.

Auf der positiven Seite ist die Durchführung von ADA-Testungen in Routine-Labors gut umsetzbar, sie lassen sich automatisiert etablieren, sind technisch nicht aufwändig und mittlerweile gibt es verschiedene CE-zertifizierte Testsysteme. Die Interpretation von ADA erfordert auch die gleichzeitige Bestimmung der Talspiegel des jeweiligen Biologikums, sowie eine zeitliche Konsistenz der Probenentnahme bei allen untersuchten Patienten. Daraus folgt, dass untersuchte Patienten gezielt zu bestimmten Zeitpunkten in ihrem Medikationsrhythmus einbestellt werden sollten. Dies ist in Sprechstunden mit hohem Durchsatz und aufgrund des alltäglichen Lebens der Patienten in den seltensten Fällen umsetzbar. Da sie hochspezifisch sind, liefert jeder Test nur ein quantitatives Ergebnis von ADA gegen ein singuläres Biologikum. Eine

Aussage zur funktionellen Inhibition, also ob auch die Wirksamkeit eines anderen Biologikums eingeschränkt wird, ist damit nicht möglich. Hierfür bleibt nach wie vor nur die klinische Einschätzung der Krankheitsaktivität. Außerdem hat die Einführung der Biosimilare die therapeutische Landschaft drastisch verändert. Gab es zuvor fünf TNF-Inhibitoren auf dem Markt (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab und Certolizumab pegol), so gibt es mit Stand 11/2020 fünf Biosimilare für Adalimumab, drei für Etanercept und vier für Infliximab. Wir halten somit derzeit bei 17 verfügbaren TNF-Inhibitoren. Als weitere Einschränkung bei der ADA-Messung kommt hinzu, dass bisher noch nicht abgeschätzt werden kann, ob der Nachweis von ADA gegen ein Original-Biologikum auch eine Relevanz gegenüber Biosimilaren haben wird. Diese unterscheiden sich von den Originalpräparaten durch ihre Zuckerstrukturen. Falls sich ADA gegen diese Glykosylierungen richten würden, wären sie für jedes Biosimilar spezifisch und die Messung von ADA somit hinfällig. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass derzeit verfügbare Testsysteme zwar ADA in den Spezifitäten IgG1-3 erfassen können, jedoch nicht IgG4 sowie Immunkomplex-gebundene ADA. Diese Limitierung liegt auch bei dem von uns verwendeten Assay vor. Eine Darstellung der pharmakologischen Funktion, also der Inhibition der Zielstruktur, wäre in diesem veränderten Feld wahrscheinlich der vielversprechendere Weg. Kimura et al. konnten bereits 2016 zeigen, dass eine Messung der Inhibition von TNF über Expression von IL-8 durch eine spezielle Zelllinie möglich ist. Dies ermöglicht eine Aussage zur funktionellen Inhibition (Kimura et al., 2016). Aktuell sind solche zellulären Assays jedoch nicht in der Routine verfügbar.

Meyer et al. konnten zeigen, dass das Fehlen von ADA bei Psoriasispatienten unter TNF-Inhibition mit einem prolongierten drug survival assoziiert war (Meyer et al., 2012). Vincent et al. wiesen darauf hin, dass auch das fehlende Wirkansprechen eines Biologikums in Abwesenheit von ADA mitunter auf eine Zielstruktur-assoziierte Ursache schließen lassen könnte. Sie schlugen vor, in einem solchen Fall eine andere Ziel-gerichtete Therapie einzusetzen und stellten hierfür einen empirischen Entscheidungsalgorithmus vor (Vincent et al., 2013). Dieser ist in Abbildung 8 dargestellt.

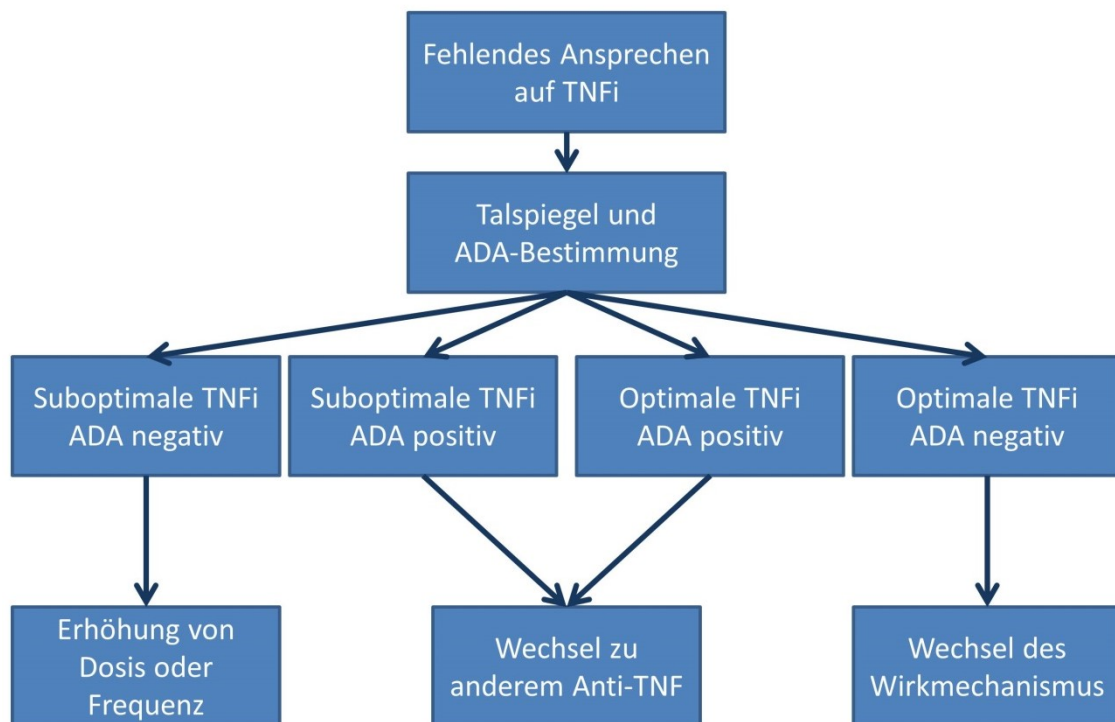


Abbildung 8. Von Vincent et al. vorgeschlagener Entscheidungsalgorithmus zum Monitoring unter TNF-Inhibition (Vincent et al. 2013).

Sofern es zu einem fehlenden klinischen Ansprechen auf die Therapie kommt, werden die Talspiegel des eingesetzten TNF Inhibitors und die Spiegel von spezifischen Antidrug Antikörpern gemessen. Bei niedrigen Talspiegeln als Ausdruck unzureichender Inhibition und dem Fehlen von ADA, wird die Erhöhung der Dosis oder der Frequenz empfohlen. Beim Vorhandensein pathologischer ADA-Spiegel wird der Wechsel zu einem anderen TNF Inhibitor empfohlen. Bei zufriedenstellender TNFi und fehlenden ADA wird der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse empfohlen.

ADA Antidrug antibody; TNFi TNF-Inhibition

Pragmatisch könnte man künftig zwei unterschiedliche Strategien verfolgen,

1. „Stay and play“ - Messung von ADA, Wechsel innerhalb der Gruppe, gegebenenfalls Anbindung von Biosimilaren, oder
2. „Load and go“ – Wechsel des Wirkmechanismus.

4.5.2 Die Rolle von IgG4 im Rahmen von ADA-Messungen

Die Bedeutung von IgG4-Defizienz bei SLE und RA wurde bereits in der Literatur diskutiert (Chen et al., 2014, Tian et al., 2020, van Schouwenburg et al., 2012). Niedrigere IgG4-Titer korrelierten mit einer ausgeprägten Krankheitsaktivität, niedrigerem Serumalbumin und C3, sowie einer erhöhten Ausscheidung von Proteinen im 24-Stunden-Urin (Pan et al., 2016). Diskutiert wird, dass IgG4 die IgG1-/IgG3-vermittelte Komplementaktivierung verhindert,

sowie die Antigen-Bindung. Über diesen Mechanismus regulieren adäquate IgG4-Spiegel eine Überaktivierung durch IgG1/IgG3.

Das unterstreicht die Limitation des ADA-ELISA, da dieser nur die Subklassen IgG1-3 erfassen kann. Außerdem muss hier angemerkt werden, dass vielleicht die Hersteller-Argumentation, dass IgG4-ADA nicht ohne andere IgG-ADA alleine vorliegen zwar nachvollziehbar, aber vielleicht nicht ausreichend ist. Im Umkehrschluss könnte das Fehlen von IgG4 im Kontext von ADA dazu führen, dass die ADA-Reaktion nicht ausreichend unterdrückt wird und es somit zum Wirkverlust kommt. Insofern wäre eine Messung von IgG4-ADA umso wichtiger. Da keine IgG4-ADA-/ANA-Assays zur Verfügung stehen, ist zur Bedeutung einer IgG4-Defizienz im Bereich von ADA oder ANA derzeit keine Aussage möglich. Es ist jedoch denkbar, dass IgG4-defiziente Patienten nicht genügend Toleranz gegenüber einem Biologikum entwickeln können und damit pathologische ADA-Titer möglich werden.

Ein Indiz hierfür lieferte eine Arbeit von Vultaggio et al. Sie untersuchten 222 Patienten, bei 80 (36%) konnten IFX-ADA nachgewiesen werden und IgG4-IFX-ADA bei 57/80 (71,3%). Außerdem konnten sie zeigen, dass IgG4-IFX-ADA häufiger bei Patienten mit Infusionsreaktionen oder Wirkverlust gemessen werden konnten als im Vergleich zu Patienten ohne Infusionsreaktion und gutem Wirkansprechen (Vultaggio et al., 2018).

4.5.3 Ausblicke

Die Psoriasis stellt aufgrund ihrer hohen Prävalenz eine echte Volkskrankheit mit hohem individuellen Leidensdruck und relevanten Komorbiditäten dar. Die seit Beginn des neuen Jahrtausends zunehmende Verfügbarkeit immer effektiverer Therapien, hat zu einem Paradigmenwechsel bei den Therapiezielen geführt und sich als Segen für viele Patienten herausgestellt. Wir haben durch die neuen gezielten Therapien wertvolle Erkenntnisse in der Pathogenese der Erkrankung gewonnen. Aber wie immer in der Wissenschaft ist diese Entwicklung nicht abgeschlossen. Der beobachtete Wirkverlust bei Patienten liefert uns neue Anhaltspunkte für Funktionen und Quervernetzungen des Immunsystems, beispielsweise der Th1-Th2-Immunbalance.

Unsere Pilotstudie leistet zur Orientierung und Planung prospektiver, longitudinaler Beobachtungen einen wertvollen Beitrag. Künftige Studien sollten prospektiv ausgelegt sein und Biomarker (Entzündungsparameter, ANA, ADA inklusive IgG4), Aktivitätsmarker (PASI, tIgE) und Risikomarker (Körpergewicht, Diabetes, Komedikation) erfassen. Der Stellenwert anderer Autoantikörper wie Antiphospholipid-Antikörper könnte in diesem Rahmen ebenfalls untersucht werden, erfordert jedoch ausreichend große Patientenzahlen. Ebenso könnte man die neu beschriebenen Autoantigene LL37 und ADAMTSL5 beziehungsweise deren korrespondierende Autoantikörpern in diesem Rahmen validieren.

5. Zusammenfassung

Die Psoriasis ist eine chronische inflammatorische Erkrankung, welche vor allem die Haut und in bis zu 30 % auch die Gelenke betrifft. Hinzu kommen häufige Komorbiditäten wie Herzerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Hypothyreose und Depression. Pathophysiologisch wird die Psoriasis von Th-17-Zellen und den Zytokinen IL-17, -22, -23 und TNF dominiert. Seit Beginn des neuen Jahrtausends wurden zunehmend mehr und effektivere Systemtherapien für Patienten mit schweren Verläufen entwickelt, allen voran die Gruppe der Biologika, welche monoklonale Antikörper und Fusionsproteine umfasst. Diese Biopharmazeutika richteten sich zunächst gegen TNF und wurden in den letzten 5 Jahren um IL-17- und -23-Inhibitoren ergänzt. Die neuen Behandlungen erwiesen sich klinisch als sehr effektiv und sicher bei den meisten Patienten. Es wurde jedoch ebenso beobachtet, dass es Patienten gab, welche entweder nicht auf die Therapie ansprachen oder im Verlauf einen Wirkverlust entwickelten. Diese Phänomene wurden häufig mit gegen die einzelnen Biologika gerichteten Antikörpern, sogenannten Anti-drug antibodies (ADA), in Verbindung gebracht. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von ADA bei Patienten mit Wirkverlust unter Systemtherapie zu untersuchen, sowie deren Status hinsichtlich antinukleärer Antikörper (ANA), anderen Autoantikörpern (AAK) und IgE-Antikörpern.

Von März 2015 bis September 2017 wurde eine Datenbank von Patienten mit Wirkverlust unter Systemtherapien im Rahmen der Psoriasis- und Autoimmunsprechstunde der Universitäts-Hautklinik Tübingen aufgebaut. Diese Datenbank wurde hinsichtlich des Vorhandenseins von ADA, ANA, AAK und IgE untersucht.

82 Patienten mit Wirkverlust unter Systemtherapien wurden eingeschlossen. 15 waren Biologika-naiv, 67 hatten einen Wirkverlust unter mindestens einem Biologikum erlitten. Unter dem Patienten mit einem Biologika-Wirkverlust fanden sich ADA bei 32,8%, 35,9% der auf ADL-ADA-untersuchten und 26,7% der auf IFX-ADA-untersuchten Patienten waren positiv. Es konnten keine ADA gegen ETN oder UTK nachgewiesen werden. Bei der ANA-Diagnostik aller Patienten war die IIF an HEp2-Zellen deutlich häufiger positiv (53,7%) als der

ANA-CTD-Screening-ELISA (9,7%). AAK konnten selten nachgewiesen werden, am häufigsten aPL. Beim tlgE zeigte sich eine weite Spanne von 2,7-2672 kUA/L, 74,4% wiesen einen Titer >100 kUA/L auf. Patienten mit Gelenkbeteiligung (57,3%) neigten häufiger zur Bildung von ADA (34,0%), wiesen häufiger ANA auf HEp2-Zellen \geq 1:640 (25,5%) auf und hatten häufiger ein tlgE > 100kUA/L (29,8%), als Patienten mit rein kutanen Psoriasis (ADA 17,1%; HEp2 \geq 1:640 17,1%; tlgE>100kUA/L 20,0%).

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl von 82 Patienten konnten keine statistischen Signifikanzen dargestellt werden. Die beschriebenen Trends deuten allerdings darauf hin, dass die Grundhypothese eines Zusammenhangs von Wirkverlust mit dem Vorhandensein von ADA, einer höheren Prävalenz von ANA und bei Gelenkbeteiligung richtig ist. Sie lässt sich jedoch nicht monozentrisch beweisen. Multizentrische Studien mit großen Fallzahlen und langen Beobachtungsperioden, beispielsweise als Registerstudien, wären ein möglicher Ansatz, um diese Fragen hinreichend zu beantworten.

Literaturverzeichnis

- AGRAWAL, A., SINGH, P. P., BOTTAZZI, B., GARLANDA, C. & MANTOVANI, A. 2009. Pattern recognition by pentraxins. *Adv Exp Med Biol*, 653, 98-116.
- AKSENTIJEVICH, M., LATEEF, S. S., ANZENBERG, P., DEY, A. K. & MEHTA, N. N. 2019. Chronic inflammation, cardiometabolic diseases and effects of treatment: Psoriasis as a human model. *Trends Cardiovasc Med*.
- AL-JANABI, A., FOULKES, A. C., MASON, K., SMITH, C. H., GRIFFITHS, C. E. M. & WARREN, R. B. 2020. Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.
- ARAKAWA, A., SIEWERT, K., STOHR, J., BESGEN, P., KIM, S. M., RUHL, G., NICKEL, J., VOLLMER, S., THOMAS, P., KREBS, S., PINKERT, S., SPANNAGL, M., HELD, K., KAMMERBAUER, C., BESCH, R., DORNMAIR, K. & PRINZ, J. C. 2015. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*, 212, 2203-12.
- BARDAZZI, F., ODORICI, G., VIRDI, A., ANTONUCCI, V. A., TENGATTINI, V., PATRIZI, A. & BALESTRI, R. 2014. Autoantibodies in psoriatic patients treated with anti-TNF-alpha therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 401-6.
- BARTELDTS, G. M., DE GROOT, E., NURMOHAMED, M. T., HART, M. H., VAN EEDE, P. H., WIJBRANDTS, C. A., CRUSIUS, J. B., DIJKMANS, B. A., TAK, P. P., AARDEN, L. & WOLBINK, G. J. 2010. Surprising negative association between IgG1 allotype disparity and anti-adalimumab formation: a cohort study. *Arthritis Res Ther*, 12, R221.
- BARTELDTS, G. M., KRIECKAERT, C. L., NURMOHAMED, M. T., VAN SCHOUWENBURG, P. A., LEMS, W. F., TWISK, J. W., DIJKMANS, B. A., AARDEN, L. & WOLBINK, G. J. 2011. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*, 305, 1460-8.
- BHATIA, B. K., MILLSOP, J. W., DEBBANEH, M., KOO, J., LINOS, E. & LIAO, W. 2014. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*, 71, 350-8.
- BLOOM, D. 1929. Psoriasis with superimposed bullous eruption. *Med J Rec*, 130, 246-248.
- BOEHNCKE, W. H. & SCHON, M. P. 2015. Psoriasis. *Lancet*, 386, 983-94.
- BOSE, R. & BEECKER, J. 2020. Dyshidrotic eczema in two patients on secukinumab for plaque psoriasis: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*, 8, 2050313X20904561.
- CASSIUS, C., LE BUANEC, H., BOUAZIZ, J. D. & AMODE, R. 2019. Biomarkers in Adult Dermatomyositis: Tools to Help the Diagnosis and Predict the Clinical Outcome. *J Immunol Res*, 2019, 9141420.
- CHAKIEVSKA, L., HOLTSCHKE, M. M., KUNSTNER, A., GOLETZ, S., PETERSEN, B. S., THACI, D., IBRAHIM, S. M., LUDWIG, R. J., FRANKE, A., SADIK, C. D., ZILLIKENS, D., HOLSCHER, C., BUSCH, H. & SCHMIDT, E. 2019. IL-17A is functionally relevant and a potential therapeutic target in bullous pemphigoid. *J Autoimmun*, 96, 104-112.

- CHEN, L. F., MO, Y. Q., MA, J. D., LUO, L., ZHENG, D. H. & DAI, L. 2014. Elevated serum IgG4 defines specific clinical phenotype of rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*, 2014, 635293.
- CHIMENTI, M. S., SPINELLI, F. R., GIUNTA, A., MARTINELLI, F., SARACENO, R., CONTI, F., PERRICONE, R. & VALESINI, G. 2014. Emergence of antinuclear antibodies in psoriatic patients treated with infliximab: personal experience and literature review. *Drug Dev Res*, 75 Suppl 1, S61-3.
- CHIRMULE, N., JAWA, V. & MEIBOHM, B. 2012. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J*, 14, 296-302.
- COLOMBEL, J. F., SANDBORN, W. J., REINISCH, W., MANTZARIS, G. J., KORNBLUTH, A., RACHMILEWITZ, D., LICHTIGER, S., D'HAENS, G., DIAMOND, R. H., BROUSSARD, D. L., TANG, K. L., VAN DER WOUDE, C. J., RUTGEERTS, P. & GROUP, S. S. 2010. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 362, 1383-95.
- CONNOR, C. J., LIU, V. & FIEDOROWICZ, J. G. 2015. Exploring the Physiological Link between Psoriasis and Mood Disorders. *Dermatol Res Pract*, 2015, 409637.
- DAMOISEAUX, J., ANDRADE, L. E. C., CARBALLO, O. G., CONRAD, K., FRANCESCANTONIO, P. L. C., FRITZLER, M. J., GARCIA DE LA TORRE, I., HEROLD, M., KLOTZ, W., CRUVINEL, W. D. M., MIMORI, T., VON MUHLEN, C., SATOH, M. & CHAN, E. K. 2019. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 879-889.
- DING, Y., YI, X. & YU, N. 2013. Serum IgE levels are increased in patients with generalized pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 38, 549-52.
- DOLEN, W. K. 2003. IgE antibody in the serum--detection and diagnostic significance. *Allergy*, 58, 717-23.
- EICHHOFF, G. 2020. Secukinumab-induced pompholyx in a psoriasis patient. *Dermatol Online J*, 26.
- ELNABAWI, Y. A., OIKONOMOU, E. K., DEY, A. K., MANCIO, J., RODANTE, J. A., AKSENTIJEVICH, M., CHOI, H., KEEL, A., ERB-ALVAREZ, J., TEAGUE, H. L., JOSHI, A. A., PLAYFORD, M. P., LOCKSHIN, B., CHOI, A. D., GELFAND, J. M., CHEN, M. Y., BLUEMKE, D. A., SHIRODARIA, C., ANTONIADES, C. & MEHTA, N. N. 2019. Association of Biologic Therapy With Coronary Inflammation in Patients With Psoriasis as Assessed by Perivascular Fat Attenuation Index. *JAMA Cardiol*, 4, 885-891.
- ENGVALL, E. & PERLMANN, P. 1972. Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol*, 109, 129-35.
- FREDRIKSSON, T. & PETTERSSON, U. 1978. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 157, 238-44.
- GHORESCHI, K., WEIGERT, C. & ROCKEN, M. 2007. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol*, 25, 574-80.

- GOROVITS, B. 2009. Antidrug antibody assay validation: industry survey results. *AAPS J*, 11, 133-8.
- GRUNWALD, M. H., DAVID, M. & FEUERMAN, E. J. 1985. Coexistence of psoriasis vulgaris and bullous diseases. *J Am Acad Dermatol*, 13, 224-8.
- GUIDA, B., NAPOLEONE, A., TRIO, R., NASTASI, A., BALATO, N., LACCETTI, R. & CATALDI, M. 2014. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: a randomized control clinical trial. *Clin Nutr*, 33, 399-405.
- HOFFMANN, J. H., HARTMANN, M., ENK, A. H. & HADASCHIK, E. N. 2011. Autoantibodies in psoriasis as predictors for loss of response and anti-infliximab antibody induction. *Br J Dermatol*, 165, 1355-8.
- HSU, L. & ARMSTRONG, A. W. 2013. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*, 9, 949-58.
- HSU, L., SNODGRASS, B. T. & ARMSTRONG, A. W. 2014. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 170, 261-73.
- ISHIDA, S., TAKAHASHI, K., KANAOKA, M., OKAWA, T., TATEISHI, C., YASUKOCHI, A., ISHII, N., LI, X., HASHIMOTO, T. & AIHARA, M. 2015. Case of subepidermal autoimmune bullous disease with psoriasis vulgaris reacting to both BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1. *J Dermatol*, 42, 391-3.
- JAMNITSKI, A., KRIECKAERT, C. L., NURMOHAMED, M. T., HART, M. H., DIJKMANS, B. A., AARDEN, L., VOSKUYL, A. E. & WOLBINK, G. J. 2012. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*, 71, 88-91.
- JANI, M., BARTON, A., WARREN, R. B., GRIFFITHS, C. E. & CHINOY, H. 2014. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 53, 213-22.
- JULLIEN, D. 2012. [Anti-drug antibodies, auto-antibodies and biotherapy in psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol*, 139 Suppl 2, S58-67.
- JULLIEN, D., PRINZ, J. C. & NESTLE, F. O. 2015. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. *J Invest Dermatol*, 135, 31-38.
- KALDEN, J. R. & SCHULZE-KOOPS, H. 2017. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*, 13, 707-718.
- KAMATA, M. & TADA, Y. 2020. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci*, 21.
- KIMURA, Y., SHIMADA-OMORI, R., TAKAHASHI, T., TSUCHIYAMA, K., KUSAKARI, Y., YAMASAKI, K., NISHIKAWA, R., NISHIGORI, C. & AIBA, S. 2016. Therapeutic drug monitoring of psoriatic patients during TNF-alpha antagonist treatment using a novel TNF-alpha reporter cell line. *Br J Dermatol*.

- KOLCHAK, N. A., TETARNIKOVA, M. K., THEODOROPOULOU, M. S., MICHALOPOULOU, A. P. & THEODOROPOULOS, D. S. 2018. Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. *J Multidiscip Healthc*, 11, 13-19.
- KRAFT, S. & KINET, J. P. 2007. New developments in FcεpsilonRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol*, 7, 365-78.
- KRIECKAERT, C., RISPENS, T. & WOLBINK, G. 2012a. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol*, 24, 306-11.
- KRIECKAERT, C. L., NURMOHAMED, M. T. & WOLBINK, G. J. 2012b. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*, 71, 1914-5.
- LI, L. F., SUJAN, S. A., YANG, H. & WANG, W. H. 2005. Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma. *Clin Exp Dermatol*, 30, 125-7.
- LIAU, M. M. & OON, H. H. 2019. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics*, 13, 127-132.
- LIN, P. T., WANG, S. H. & CHI, C. C. 2018. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*, 8, 16068.
- MAINI, R. N., BREEDVELD, F. C., KALDEN, J. R., SMOLEN, J. S., DAVIS, D., MACFARLANE, J. D., ANTONI, C., LEEB, B., ELLIOTT, M. J., WOODY, J. N., SCHAIBLE, T. F. & FELDMANN, M. 1998. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 41, 1552-63.
- MEASE, P. J., COLLIER, D. H., SAUNDERS, K. C., LI, G., KREMER, J. M. & GREENBERG, J. D. 2015. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open*, 1, e000181.
- MEYER, M. W., ZACHARIAE, C., BENDTZEN, K. & SKOV, L. 2012. Lack of anti-drug antibodies in patients with psoriasis well-controlled on long-term treatment with tumour necrosis factor inhibitors. *Acta Derm Venereol*, 92, 362-4.
- MILOVANOVIC, M., DROZDENKO, G., WEISE, C., BABINA, M. & WORM, M. 2010. Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells. *J Invest Dermatol*, 130, 2621-8.
- NAST, A., AMELUNXEN, L., AUGUSTIN, M., BOEHNCKE, W. H., DRESSLER, C., GASKINS, M., HARLE, P., HOFFSTADT, B., KLAUS, J., KOZA, J., MROWIETZ, U., OCKENFELS, H. M., PHILIPP, S., REICH, K., ROSENBAACH, T., RZANY, B., SCHLAEGER, M., SCHMID-OTT, G., SEBASTIAN, M., VON KIEDROWSKI, R. & WEBERSCHOCK, T. 2018. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges*, 16, 645-670.
- NAST, A., GISONDI, P., ORMEROD, A. D., SAIAG, P., SMITH, C., SPULS, P. I., ARENBERGER, P., BACHELEZ, H., BARKER, J., DAUDEN, E., DE JONG, E. M., FEIST, E., JACOBS, A., JOBLING, R., KEMENY, L.,

- MACCARONE, M., MROWIETZ, U., PAPP, K. A., PAUL, C., REICH, K., ROSUMECK, S., TALME, T., THIO, H. B., VAN DE KERKHOF, P., WERNER, R. N. & YAWALKAR, N. 2015. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29, 2277-94.
- OSHIUMI, H., KOUWAKI, T. & SEYA, T. 2016. Accessory Factors of Cytoplasmic Viral RNA Sensors Required for Antiviral Innate Immune Response. *Front Immunol*, 7, 200.
- OVCINA-KURTOVIC, N. & KASUMAGIC-HALILOVIC, E. 2010. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease. *Med Arh*, 64, 28-9.
- PAN, Q., GUO, L., WU, J., CAI, J., LIAO, H., LAN, Q., PENG, Y., HE, Y. & LIU, H. F. 2016. Association between IgG4 Autoantibody and Complement Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm*, 2016, 2196986.
- PAPP, K. A., LANGLEY, R. G., LEBWOHL, M., KRUEGER, G. G., SZAPARY, P., YEILDING, N., GUZZO, C., HSU, M. C., WANG, Y., LI, S., DOOLEY, L. T., REICH, K. & INVESTIGATORS, P. S. 2008. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 371, 1675-84.
- PARISI, R., SYMMONS, D. P., GRIFFITHS, C. E., ASHCROFT, D. M., IDENTIFICATION, MANAGEMENT OF, P. & ASSOCIATED COMORBIDITY PROJECT, T. 2013. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, 133, 377-85.
- PEREZ-ALAMINO, R., GARCIA-VALLADARES, I., CUCHACOVICH, R., IGLESIAS-GAMARRA, A. & ESPINOZA, L. R. 2014. Are anti-CCP antibodies in psoriatic arthritis patients a biomarker of erosive disease? *Rheumatol Int*, 34, 1211-6.
- PINK, A. E., FONIA, A., ALLEN, M. H., SMITH, C. H. & BARKER, J. N. 2010. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol*, 162, 780-5.
- PRINZ, J. C. 2016. [Autoimmune reactions in psoriasis : Spotlight]. *Hautarzt*, 67, 432-7.
- RAMONDA, R., LO NIGRO, A., MODESTI, V., NALOTTO, L., MUSACCHIO, E., IACCARINO, L., PUNZI, L. & DORIA, A. 2011. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*, 10, 773-8.
- RENDON, A. & SCHAKEL, K. 2019. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 20.
- RISPENS, T., DE VRIEZE, H., DE GROOT, E., WOUTERS, D., STAPEL, S., WOLBINK, G. J. & AARDEN, L. A. 2012. Antibodies to constant domains of therapeutic monoclonal antibodies: anti-hinge antibodies in immunogenicity testing. *J Immunol Methods*, 375, 93-9.
- ROSAS, J., LLINARES-TELLO, F., DE LA TORRE, I., SANTOS-RAMIREZ, C., SENABRE-GALLEGO, J. M., VALOR, L., BARBER-VALLES, X.,

- HERNANDEZ-FLOREZ, D., SANTOS-SOLER, G., SALAS-HEREDIA, E., CARRENO, L. & GROUP, A.-M. 2014. Clinical relevance of monitoring serum levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Clin Exp Rheumatol*, 32, 942-8.
- SAWYER, L. M., CORNIC, L., LEVIN, L. Å., GIBBONS, C., MØLLER, A. H. & JEMEC, G. B. 2019. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33, 355-366.
- SCHAEVERBEKE, T., TRUCHETET, M. E., KOSTINE, M., BARNETCHE, T., BANNWARTH, B. & RICHEZ, C. 2015. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*.
- SHANKAR, G., DEVANARAYAN, V., AMARAVADI, L., BARRETT, Y. C., BOWSHER, R., FINCO-KENT, D., FISCELLA, M., GOROVITS, B., KIRSCHNER, S., MOXNESS, M., PARISH, T., QUARMBY, V., SMITH, H., SMITH, W., ZUCKERMAN, L. A. & KOREN, E. 2008. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal*, 48, 1267-81.
- SILVY, F., BERTIN, D., BARDIN, N., AUGER, I., GUZIAN, M. C., MATTEI, J. P., GUISS, S., ROUDIER, J. & BALANDRAUD, N. 2015. Antinuclear Antibodies in Patients with Psoriatic Arthritis Treated or Not with Biologics. *PLoS One*, 10, e0134218.
- STRAND, V., BALSÀ, A., AL-SALEH, J., BARILE-FABRIS, L., HORIUCHI, T., TAKEUCHI, T., LULA, S., HAWES, C., KOLA, B. & MARSHALL, L. 2017. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*, 31, 299-316.
- SUGITA, K., KABASHIMA, K., NISHIO, D., HASHIMOTO, T. & TOKURA, Y. 2007. Th2 cell fluctuation in association with reciprocal occurrence of bullous pemphigoid and psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21, 569-70.
- SVENSON, M., GEBOREK, P., SAXNE, T. & BENDTZEN, K. 2007. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)*, 46, 1828-34.
- TAKESHITA, J., GREWAL, S., LANGAN, S. M., MEHTA, N. N., OGDIE, A., VAN VOORHEES, A. S. & GELFAND, J. M. 2017. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*, 76, 377-390.
- TIAN, X., DENG, Z., WANG, S. & WANG, Y. 2020. Basic Research and Clinical Reports Associated with Low Serum IgG4 Concentrations. *Int Arch Allergy Immunol*, 181, 149-158.
- TRACEY, D., KLARESKOG, L., SASSO, E. H., SALFELD, J. G. & TAK, P. P. 2008. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*, 117, 244-79.
- VAN SCHIE, K. A., HART, M. H., DE GROOT, E. R., KRUIHOF, S., AARDEN, L. A., WOLBINK, G. J. & RISPENS, T. 2015. The antibody response

- against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region. *Ann Rheum Dis*, 74, 311-4.
- VAN SCHOUWENBURG, P. A., KRIECKAERT, C. L., NURMOHAMED, M., HART, M., RISPENS, T., AARDEN, L., WOUTERS, D. & WOLBINK, G. J. 2012. IgG4 production against adalimumab during long term treatment of RA patients. *J Clin Immunol*, 32, 1000-6.
- VAN SCHOUWENBURG, P. A., RISPENS, T. & WOLBINK, G. J. 2013. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 9, 164-72.
- VAZ, J. L., FERNANDES, V., NOGUEIRA, F., ARNOBIO, A. & LEVY, R. A. 2016. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. *Clin Rheumatol*, 35, 325-32.
- VINCENT, F. B., MORAND, E. F., MURPHY, K., MACKAY, F., MARIETTE, X. & MARCELLI, C. 2013. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*, 72, 165-78.
- VOGELZANG, E. H., POUW, M. F., NURMOHAMED, M., KNEEPKENS, E. L., RISPENS, T., WOLBINK, G. J. & KRIECKAERT, C. L. 2015. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 74, 474-5.
- VOLC, S. & GHORESCHI, K. 2016. Pathophysiological basis of systemic treatments in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14, 557-72.
- VON STEBUT, E., REICH, K., THACI, D., KOENIG, W., PINTER, A., KORBER, A., RASSAF, T., WAISMAN, A., MANI, V., YATES, D., FRUEH, J., SIEDER, C., MELZER, N., MEHTA, N. N. & GORI, T. 2019. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*, 139, 1054-1062.
- VULTAGGIO, A., NENCINI, F., CARRARESI, A., PRATESI, S., MOVERARE, R., ERIKSSON, C., VENEMALM, L., MAGGI, E. & MATUCCI, A. 2018. IgG4 anti-infliximab in treated patients: Clinical impact and temporal evolution. *Allergy*, 73, 2172-2181.
- WILCZEK, A. & STICHERLING, M. 2006. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *Int J Dermatol*, 45, 1353-7.
- YAN, K. X., HUANG, Q., FANG, X., ZHANG, Z. H., HAN, L., GADALDI, K., KANG, K. F., ZHENG, Z. Z., XU, J. H. & YAWALKAR, N. 2016. IgE and FcεpsilonRI are highly expressed on innate cells in psoriasis. *Br J Dermatol*, 175, 122-33.
- YUAN, Y., QIU, J., LIN, Z. T., LI, W., HALEY, C., MUI, U. N., NING, J., TYRING, S. K. & WU, T. 2019. Identification of Novel Autoantibodies Associated With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 71, 941-951.

Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen durch mich unter Betreuung von Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi (damals leitender Oberarzt, Universitäts-Hautklinik Tübingen) durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Ghoreschi.

Mit dem Ausscheiden von Prof. Ghoreschi hat Prof. Dr. med. Martin Schaller die Betreuung dieser Arbeit übernommen

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen der Sprechstunden bzw. im stationären Bereich der Universitäts-Hautklinik. Die Patienten wurden bis auf wenige Einzelpersonen durch mich persönlich aufgeklärt und haben alle ihr schriftliches Einverständnis vor jedweden Studien-spezifischen Maßnahmen gegeben. Den Kolleginnen und Kollegen Dr. med. Matthias Hahn, Dr. med. Martin Heister, Dr. med. Maurice Jordan, Dr. med. Jens Maier, Dr.ⁱⁿ med. Katharina Meier, Dr.ⁱⁿ med. Kathrin Pierchalla und Dr.ⁱⁿ med. Katharina Welsch danke ich, dass sie als meine Vertretungen einzelne Patienten aufgeklärt und mich bei der Rekrutierung unterstützt haben.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 17.Juni 2021

Sebastian Volc

Veröffentlichungen

Die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse wurden bisher noch nicht publiziert.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Prof. Dr. Kamran Ghoreschi bedanken, der mir erst ein großartiger Oberarzt und Mentor war und im weiteren Verlauf Freund geworden ist. Von ihm durfte ich viel über die Bedeutung und den Ablauf von diagnostischen Verfahren lernen, wie wichtig pathophysiologischen Überlegungen in der Diagnostik und der Therapie von Autoimmunerkrankungen sind und wie man diese Erkenntnisse im Umgang mit chronisch-kranken Patienten mit Empathie umsetzen kann.

Prof. Dr. med. Martin Schaller danke ich, dass er mit dem Ausscheiden von Prof. Ghoreschi die Betreuung dieses Projektes übernommen und mich unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Röcken, danke ich für die gute Zusammenarbeit und für sein fortgesetztes Vertrauen in mich.

Bettina Keller, Uta Hamacher und Cornelia Grimmel danke ich für die vergangene, gegenwärtige und zukünftige hervorragende Zusammenarbeit im Labor für Allergologie und spezielle Dermatologie und immer wieder erheiternde Teamsitzungen.

Frau Iris Schäfer danke ich dafür, dass Sie mir mit einer Engelsgeduld die manuelle Durchführung eines ELISA beigebracht hat.

Bei Dr. med. Jörg Fischer bedanke ich mich für lehrreiche, spannende, und herausfordernde Jahre in der Allergologie, viele Stunden des gemeinsamen Ausheckens neuer Ideen, seine andauernde kreative Unterstützung und den sprichwörtlichen Tritt in den Allerwertesten diese Arbeit abzuschließen.

Meine Mutter, Frau Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Beatrix Volc-Platzer, hat mir nicht nur das Leben geschenkt, sondern ist mir auch immer als Vorbild durchs Leben gegangen. Unser regelmäßiger dermatologischer Austausch bereichert meine tägliche Arbeit sehr.

Meinen Kindern, Philippa und Arthur, danke ich für das anhaltende Feuerwerk an Herausforderung und Freude - Ihr macht das Leben erst so richtig spannend.

Meiner Frau Nadja danke ich für ihr Verständnis in allen Lebenslagen und ihre ungebrochene Unterstützung meiner akademischen Ambitionen.

Lebenslauf

- 2004-2012 Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 2010 Auslandssemester an der Medisinske Fakultet, NTNU Trondheim, Norwegen
- 2011 Auslandspraktika an der Medizinischen Fakultät Heidelberg, Deutschland
- 12.04.2012 Promotion an der Medizinischen Universität Graz
- Diplomarbeit: „Describing complicated skin and soft tissue infections in a tertiary referral dermatological center“ bei Dr. Alexandra-Maria Giovanna Brunasso-Verneti und Univ. Prof. Dr. Werner Aberer
- Präsentiert als ePoster beim EADV-Kongress 2011 in Lissabon/Portugal
- 12.06.2012 Approbation als Arzt (Regierungspräsidium Stuttgart)
- 07/2012-05/2013 Turnusarzt in Ausbildung zum Allgemeinmediziner; Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien
- 06/2013-03/2019 Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten; Universitäts-Hautklinik Tübingen (Vorstand: Univ. Prof. Dr. Martin Röcken)
- 03.04.2019 Facharztanerkennung im Fach Haut- und Geschlechtskrankheiten
- 04.2019 bis dato tätig als Facharzt an der Universitäts-Hautklinik Tübingen, (Vorstand: Univ. Prof. Dr. Martin Röcken)
- 05.02.2020 Anerkennung Zusatzbezeichnung Allergologie