

S1-Leitlinie

Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis

AWMF-Register-Nr.: 013-107, 2025

ICD-10 Code: L40.1

Version: 1.0

Stand: 15/03/2025

Gültig bis: 28/02/2030

Koordination: Dr. Cornelia Paul, Prof. Dr. Rotraut Mößner

Inhalt

Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick	1
2 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie und Methodik	2
3 Allgemeine Aspekte	1
3.1 Definition	1
3.2 Epidemiologie	1
3.3 Pathogenese und genetische Grundlagen der GPP	2
3.4 Provokationsfaktoren	6
3.5 Klinisches Bild und Verlauf	6
3.6 Komorbidität	7
3.7 Komplikationen	8
3.8 Klinische Bewertungsmaßstäbe (<i>Scores</i>)	8
3.9 Diagnostik und Differentialdiagnose	11
3.9.1 Differentialdiagnose der GPP: AGEP	12
3.10 Versorgungslage	14
4 Therapie	17
4.1 Einleitung	17
4.2 Topische Therapie	18
4.2.1 Topische Glukokortikoide	18
4.2.2 Topische Vitamin D3-Analoga	19
4.2.3 Topische Calcineurininhibitoren	20
4.2.4 Indifferente Basistherapie	20
4.2.5 Antiseptische Lokalthherapie und Wundtherapie	20
4.3 Physikalische Therapie	21
4.3.1 Phototherapie	21
4.3.2 Granulozyten-/ Monozyten-Adsorptionsapherese	23
4.4 Systemtherapien	24
4.4.1 Systemtherapien -kleinmolekulare Substanzen-	24
4.4.1.1 Systemische Glukokortikoide	24
4.4.1.2 Retinoide	26
4.4.1.3 Ciclosporin	28
4.4.1.4 Methotrexat	30
4.4.1.5 Apremilast	31
4.4.1.6 Dapson	32
4.4.1.7 Mycophenolatmofetil	32
4.4.2 Biologika	33
4.4.2.1 TNF-Inhibitoren	33

4.4.2.2	Ustekinumab.....	36
4.4.2.3	IL-17- und IL-17R-Antagonisten.....	37
4.4.2.4	IL-23-Antagonisten	41
4.4.2.5	IL-1-Inhibitoren.....	42
4.4.2.6	IL-36-Rezeptor-Blocker.....	44
4.5	Therapie in der Schwangerschaft	54
5	Literatur.....	57
6	Limitationen der Leitlinie	75
7	Forschungsbedarf.....	75
8	Informationen zur Leitlinie.....	75
9	Expertenkommission.....	76
10	Methodik.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Generalisierte pustulöse Psoriasis-(GPP) assoziierte Gene und ihre Charakteristika	4
Tabelle 2. Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index (GPPASI).....	9
Tabelle 3. Schweregradindex der Japanischen Dermatologischen Vereinigung (JDASI).....	10
Tabelle 4. Differenzierungsvorschlag zwischen AGEP und GPP.....	14
Tabelle 5. Empfehlungen zur Diagnostik.....	15
Tabelle 6. Provokationsfaktoren der generalisierten pustulösen Psoriasis	16
Tabelle 7. Prospektive Arzneimittelstudien zur generalisierten pustulösen Psoriasis	49
Tabelle 8. Information zur Leitlinie: Anmeldung.....	75
Tabelle 9. Bewertung Interessenkonflikte	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Vereinfachte Empfehlungen zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis... 1	1
Abbildung 2. Pathogenese der GPP (modifiziert nach ⁹).	2
Abbildung 3. Differentialdiagnostische Kriterien	11

Abkürzungsverzeichnis

ACH	Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau
AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
CsA	Ciclosporin
CRP	C-reaktives Protein
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERASPEN	<i>European Rare and Severe Psoriasis Expert Network</i>
GMA	Granulozyten-/Monozyten-Adsorptionsapherese
GPP	Generalisierte pustulöse Psoriasis
GPPASI	<i>Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index</i>
GPPGA	<i>Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment</i>
IQR	Interquartilabstand
JDASI	<i>Japanese Dermatological Association Severity Index</i>
IGA	<i>Investigator Global Assessment</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQR	Interquartilsabstand
IL	Interleukin
IL17R	Interleukin-17 Rezeptor
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
NET	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
MAP	<i>Mitogen-activated Protein</i>
MMF	Mycophenolatmofetil
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PsA	Psoriasisarthritis
PUVA	Psoralen-UVA

s.c.	subkutan
TNF	Tumor Nekrose Faktor
UV	ultraviolett

1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

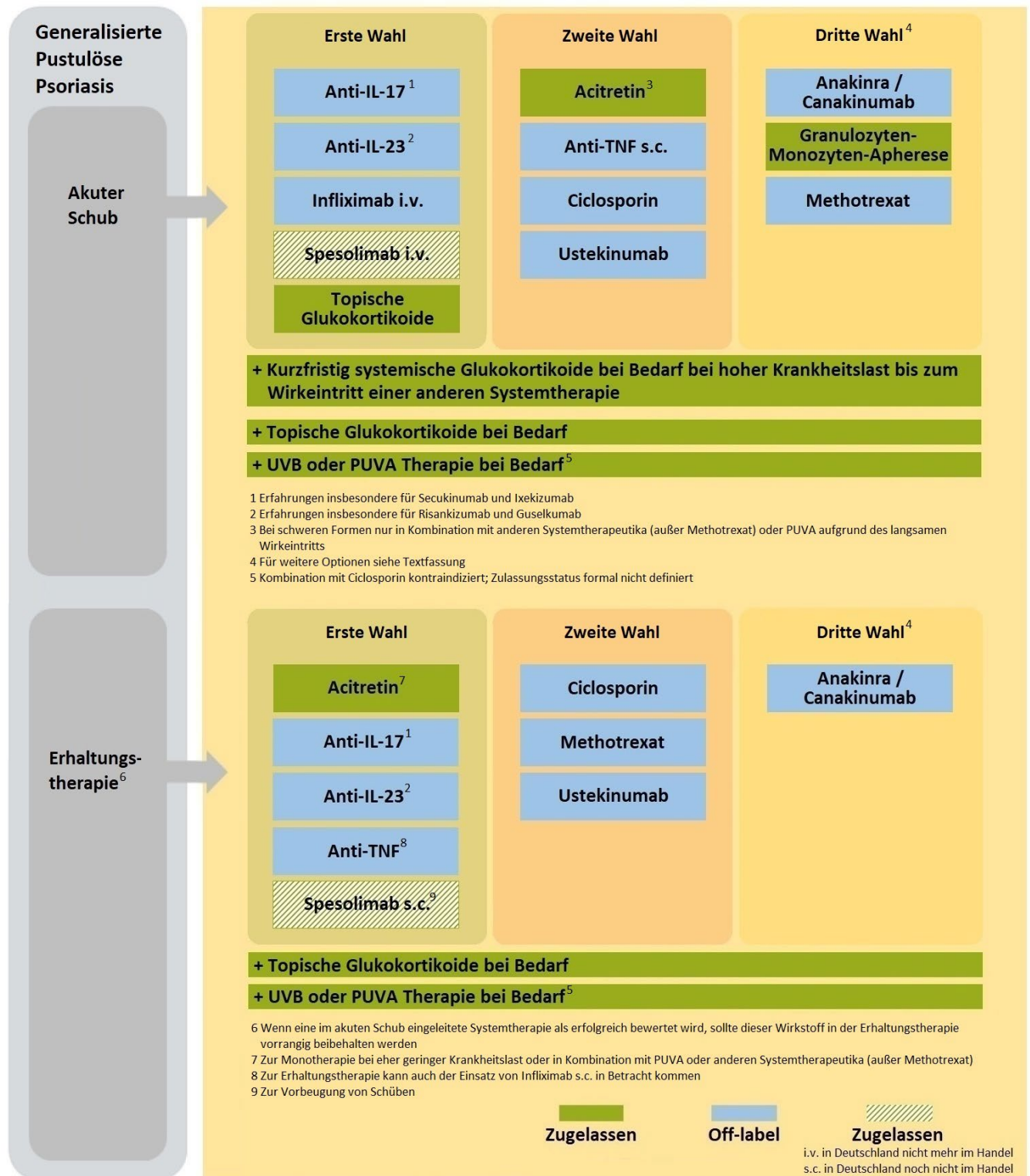


Abbildung 1. Vereinfachte Empfehlungen zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis.

2 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie und Methodik

Ziel dieser S1-Leitlinie ist es, den Lesern einen Überblick zur Diagnostik und Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis zu geben. Behandelnden Ärztinnen und Ärzten soll dieses Dokument eine Hilfe bei der Auswahl und Durchführung der Therapie dieser seltenen, potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung sein und somit die Behandlungsqualität von betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland verbessern. Auch die besondere Situation der Behandlung der Erkrankung in der Schwangerschaft wird thematisiert.

Für viele der in dieser Leitlinie diskutierten Therapieoptionen sind keine oder nur wenige kontrollierte Studien vorhanden, sondern oft nur Fallberichte oder Fallserien. Die Empfehlungen dieser Leitlinie wurden gewichtet anhand der verfügbaren Evidenz, des Zulassungsstatus und der Verfügbarkeit der Therapien, der Evidenz aus anderen Indikationen sowie basierend auf der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Expertengruppe. Darauf basierend sind als erste Wahl jene Therapien genannt, die bevorzugt bei der GPP eingesetzt werden sollten.

Im Zuge der herausfordernden Behandlung muss häufig auf Therapien zurückgegriffen werden, für die keine Zulassung für die generalisierte pustulöse Psoriasis vorliegt (*off-label use*). Begleiterkrankungen wie insbesondere eine Psoriasis vulgaris oder Psoriasisarthritis, die eine *in-label*-Verordnung der entsprechenden Therapien ermöglichen können, sollten bei der Therapiewahl berücksichtigt werden. In Notfallsituationen kann ein Antrag auf Kostenübernahme einer *off-label*-Verordnung an die Krankenkasse oft nicht abgewartet werden. In diesen Fällen ist eine Behandlung auch ohne positiven Bescheid in Erwägung zu ziehen gemäß des so genannten Nikolausbeschluss des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005 (1 BvR 347/98).

3 Allgemeine Aspekte

3.1 Definition

Die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene, schwere und potentiell lebensbedrohliche, autoinflammatorisch vermittelte neutrophile Dermatose. Sie wurde als Form der pustulösen Psoriasis erstmalig 1909 durch von Zumbusch beschrieben.¹

Das *European Rare and Severe Psoriasis Expert Network* (ERASPEN) definiert die GPP durch großflächige Hauterytheme mit sterilen, makroskopisch sichtbaren Pusteln, die entweder persistieren (> 3 Monate) oder schubhaft mit mindestens zwei Episoden sind. Die GPP kann sowohl mit als auch ohne systemische Entzündung und Minderung des Allgemeinbefindens auftreten, ebenso mit oder ohne Psoriasis vulgaris.²⁻⁵

Unter einem akuten Schub wird eine deutliche Befundverschlechterung verstanden, oft einhergehend mit Beschwerden wie Schmerzen und/oder mit einer Reduktion des Allgemeinbefindens.

3.2 Epidemiologie

Es liegen nur wenige Daten zur Epidemiologie der GPP vor. Die Prävalenz scheint je nach ethnischer Abstammung zu variieren und bei asiatischen Ethnien im Vergleich zur europäischen Bevölkerung deutlich erhöht zu sein. In Japan liegt sie laut Daten von 1996 bei 7,46 pro Million Einwohner,⁶ während in Frankreich 2004 bei der Befragung von 121 dermatologischen Kliniken eine Prävalenz von 1,76 pro Million erfasst wurde.⁷ Die Auswertung einer Datenbank der südkoreanischen Krankenversicherung von 2011 bis 2015 belegte eine deutlich höhere Prävalenz von 88 bis 124 Fällen pro Million Einwohner.⁸ Für Deutschland liegen keine absoluten Zahlen vor. In einem Übersichtsartikel zur GPP wurde anhand stationärer Behandlungsfälle der GPP in Deutschland im Jahr 2019 (395 stationäre Aufnahmen) und der Annahme, dass bei Patienten mit GPP im Schnitt alle 5 Jahren ein Schub auftrete, eine Prävalenz von 23,7 pro Million geschätzt.⁹ Da die GPP eine sehr seltene Krankheit mit hoher diagnostischer Unschärfe ist, müssen diese Zahlen kritisch gesehen werden. Sie entsprechen vermutlich nicht der epidemiologischen Realität. Einschätzungen nach sind etwa 80 % aller Psoriasisfälle der Psoriasis vulgaris zuzuordnen, 20 % den pustulösen Formen, aber nur 2 % der GPP, mit höherer Prävalenz bei Frauen.^{5,10-12} Die

meisten Erkrankungen beginnen zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr,¹¹ jedoch wurde auch das Auftreten im Kindesalter beschrieben.¹³

3.3 Pathogenese und genetische Grundlagen der GPP

Der GPP liegt eine autoinflammatorische Entzündungsreaktion mit fehlerhafter Kontrolle des Interleukin (IL)-36-Signalweges und auch anderer Mediatoren zugrunde.^{3,9} Vielfach lösen Infekte die unspezifische Immunabwehr und die initiale IL-36-Produktion aus. Das aktuelle Modell der Immunpathogenese ist in Abbildung 2 zusammengefasst und wird in der Legende beschrieben, während eine aktuelle Liste krankheitsassoziierter Gene und deren Charakteristika in Tabelle 1 zu finden ist.

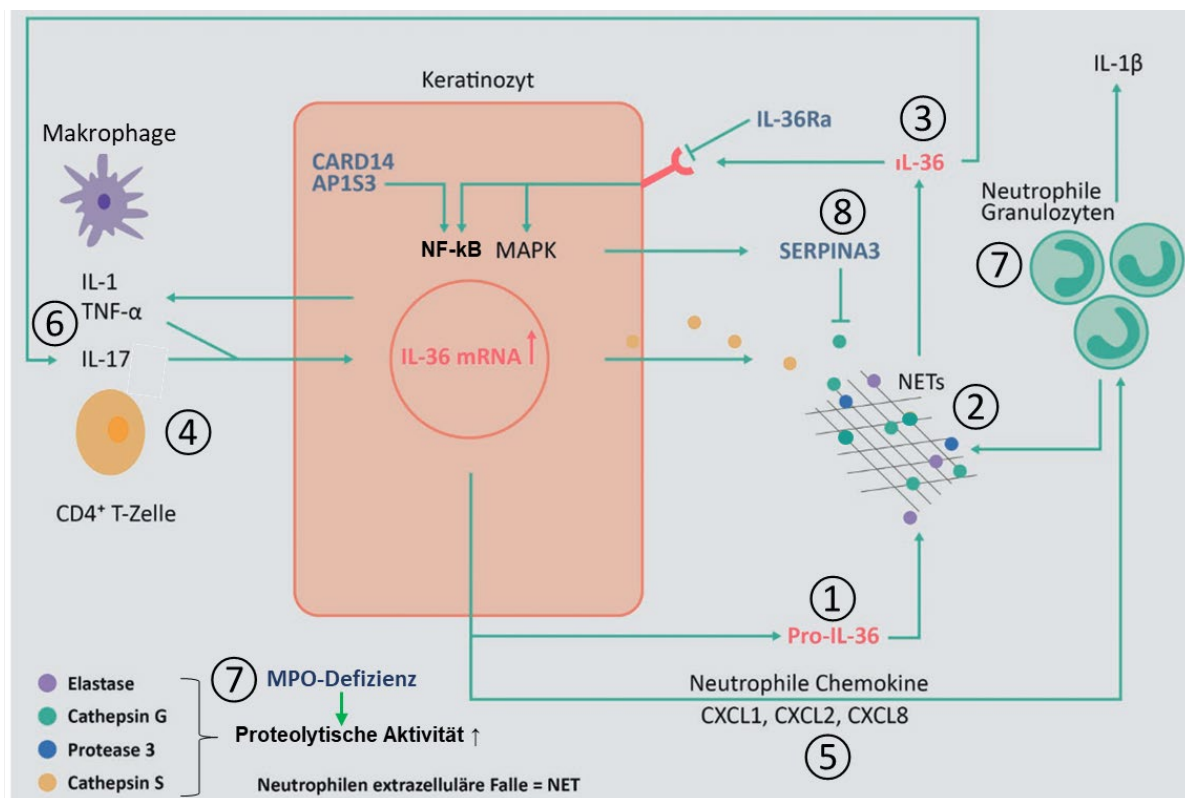


Abbildung 2. Pathogenese der GPP (modifiziert nach 9).

IL-36 wird von Keratinozyten als inaktives Vorläuferprotein (α , β oder γ) freigesetzt (pro-IL-36) (1). Seine biologische Aktivität erlangt es extrazellulär durch proteolytische Spaltung (2).¹⁴ Zu den IL-36-aktivierenden Proteasen gehören das überwiegend von mononukleären Phagozyten (Makrophagen und dendritische Zellen) produzierte Cathepsin S. Protease 3, Cathepsin G und Elastase sind weitere IL-36-aktivierende Proteasen, die besonders bei entzündlichen Reaktionen von neutrophilen Granulozyten zusammen mit den neutrophilen extrazellulären Fallen (*neutrophil extracellular traps*, NET) freigesetzt werden. IL-36 stimuliert autokrin die pro-inflammatorische Aktivierung von Keratinozyten (3) und führt darüber hinaus zur Aktivierung von Endothelzellen, Fibroblasten und Immunzellen (4). Klinisches Kennzeichen ist das eruptive Auftreten von Pusteln, dem eine Expression

von Chemokinen zur Rekrutierung neutrophiler Granulozyten zugrunde liegt ⑤. Zusätzlich sind T-Zellen und Makrophagen an der Entzündung beteiligt ④. Zusammen prägen sie das lokale Zytokinmilieu mit Expression von IL-36, IL-1, TNF- α und IL-17A ⑥.¹⁴ Myeloperoxidase (MPO)-Defizienz korreliert mit der Aktivität von Serinproteasen ⑦ und führt unter anderem zu reduzierter NET-Bildung ②. SERPINA3 hemmt die Serinprotease Cathepsin G ⑧. Proteine, die von Genen kodiert werden, bei denen seltene Varianten für pustulöse Formen der Psoriasis prädisponieren, sind in blau dargestellt.

Abkürzungen: IL-36-Rezeptor-Antagonist (IL-36Ra), Interleukin-1 β (IL-1 β), Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), Interleukin (IL), Caspase-Rekrutierungsdomänen-Familienmitglied 14 (CARD14), Adaptorprotein-Komplex 1 (AP-1), Komplex-Untereinheit Sigma 3 (AP1S3), Serinprotease-Inhibitor A3 (SERPINA3), *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), Myeloperoxidase (MPO), mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK), *Cluster of Differentiation 4* (CD4⁺), *Neutrophil Extracellular Trap* (NET), C-X-C-Motiv-Chemokin-Ligand (CXCL).

Die Kenntnis genetischer Ursachen ermöglicht eine Beratung interessierter Familienmitglieder. Sie hat aktuell keinen Einfluss auf die individuelle Prognose der Erkrankung, Begleiterkrankungen oder das therapeutische Vorgehen. Die genetische Diagnostik ist aus wissenschaftlichen Gründen empfehlenswert, da die Genotyp-Phänotyp-Korrelation sowie weiterführende wissenschaftliche Ansätze zur Genetik der GPP das Wissen über beteiligte Signalwege erweitern und damit das Krankheitsverständnis verbessern können.

Tabelle 1. Generalisierte pustulöse Psoriasis-(GPP) assoziierte Gene und ihre Charakteristika

Gen	Art der Varianten und Effekt auf Proteinfunktion	Pathogenese	Patientenanteil mit 1 oder 2 Varianten/ Gen #	Effektstärke als OR [95 % Konfidenzintervall] (vs. Wildtyp) für 1, 1-2 und/ oder 2 Varianten/ Gen	Bemerkungen
<i>IL36RN</i>	AS-Austausch, trunkierend → Defizienz des vor allem epidermal exprimierten IL-36Ra	IL-36-Ra-Defizienz → reduzierte/ fehlende Inhibition des IL-36-Signalwegs → Aktivierung von NF-κB und MAP-Kinasen → Induktion von IL-8 und anderen pro-inflammatorischen Zytokinen ¹⁵	1: 9 % von 251 2: 17 % von 251 ^{5,16}	1-2: 42 [28-63] 2: 368 [113-1199] ^{5,16} (Kontrollgruppe: ¹⁷)	
<i>MPO</i>	AS-Austausch, trunkierend → Defizienz des Enzyms Myeloperoxidase	MPO-Defizienz → Korrelation zwischen Grad der Defizienz und Aktivitäten von neutrophilen und monozytären Serinproteasen (Cath. G, NE, Prot. 3, Cath. S; bekannt für Aktivierung des pro-IL-36s zu 500x aktiverem Mediator IL-36), reduzierte Phagozytose von Neutrophilen durch Monozyten, reduzierte NET-Bildung, reduzierte Apoptose von Neutrophilen ¹⁷	1: 16 % von 73 2: 6 % von 73 ¹⁷	1-2: 6 [3-11] 2: 66 [17-251] ¹⁷	ältere einzelne Fallberichte mit Assoziation von GPP und MPO-Defizienz, nicht für Effektstärken-Abschätzung verwendbar

<i>CARD14</i>	AS-Austausch → Funktionsverlust/ -zugewinn	<i>in vitro</i> : Beeinflussung der NF-κB Aktivität, c.526G>C/ (p.Asp176His) fördert Oligomerisierung von CARD14 ^{18,19}	1: 4 % von 166 ^{16,18}	Daten nicht verfügbar/ c.526G>C/ p.Asp176His ausschließlich bei Personen asiatischer Ethnien: 1: 6,4 [2,5–16,1] ¹⁸	überschaubare Patientenzahlen untersucht, teils nur Genabschnitte
<i>AP1S3</i>	2 AS- Austausche → Funktionsverlust	Destabilisierung der 3D-Struktur, Ausschalten des Gens → Translozierung von TLR3 und nachgeschalteter Signalwege ²⁰	1: 4 % von 104 ^{16,20} (Kontrollgruppe: 5 % von 64.090 NFE in gnomAD)	1: 0,8 [0,3-2,1] ^{16,20}	keine unabhängige Bestätigung der Assoziation; Identifikation bei europäischen ACH, nicht bei Asiaten, Risikofaktor?
<i>SERPINA3</i>	trunkierend → Defizienz eines Serinproteinase- Inhibitors	Defizienz des spezifischen Inhibitors von Cath. G, einer der neutrophilen Serinproteasen (bekannt für Aktivierung des pro-IL- 36s zu 500x aktiverem Mediator IL- 36)	1: 3 % von 72 ²¹	Daten nicht verfügbar	einzelne Patienten verschiedener Ethnizitäten ^{21,22}
#: überzufällig häufig haben Patienten mit Varianten in <i>MPO</i> auch Varianten in <i>IL36RN</i> <u>Abkürzungen</u>: ACH: Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau; AS-Austausch: Aminosäureaustausch; Cath. G: Cathepsin G; Cath. S: Cathepsin S; IL-36Ra: Interleukin-36-Rezeptorantagonist; MPO: Myeloperoxidase; NE: Neutrophile Elastase; NFE in gnomAD: nicht finnische Europäer aus der Datenbank <i>Genome Aggregation Database</i>; Prot. 3: Proteinase 3					

3.4 Provokationsfaktoren

Zahlreiche Auslöser von Schüben der GPP wurden in Fallserien und Fallberichten berichtet.²³ Generalisierte Pusteln im Sinne der Erstmanifestation oder Exazerbation einer GPP nach dem Absetzen systemischer Kortikosteroide sowie auch unter verschiedenen Medikamenten wie Betablockern, Antimalariamitteln, oralen Kontrazeptiva, Terbinafin und Lithium wurden beschrieben.^{11,24–26} GPP als sogenannte paradoxe Reaktion wird vornehmlich unter TNF-Blockern und nur selten unter IL-17- oder IL-23-Blockern beobachtet.^{24,25,27–30} Hohe UV-Exposition mit Dermatitis solaris, aber auch irritierende topische Substanzen können zu Pustelschüben führen.³¹ Infektionen wie Atemwegsinfektionen wurden als Auslöser beschrieben.^{11,32–36} Eine besondere Form der GPP ist die Impetigo herpetiformis, die ab dem 3. Schwangerschaftsmonat mit intertriginösen, erythematösen Maculae und Plaques, randbetonten Pusteln und Krusten auftritt. Sie kann mit ausgeprägten Allgemeinsymptomen und Hypokalzämie einhergehen. In weiteren Schwangerschaften kann die Erkrankung früher auftreten und schwerer verlaufen.³⁰ Die Rate fetaler Missbildungen und Totgeburten ist deutlich erhöht, sodass die Erkrankung eine vitale Bedrohung der Mutter wie auch des ungeborenen Kindes darstellt.³⁷

3.5 Klinisches Bild und Verlauf

Disseminierte Erytheme und Schwellungen sowie konfluierende sterile Pusteln kennzeichnen die GPP (Abb. 3).¹ Häufig ist das Allgemeinbefinden stark eingeschränkt und es kann zu Arthritiden kommen. Labordiagnostisch findet man oft Leukozytose mit Neutrophilie sowie deutlich erhöhte Werte von CRP und BSG, seltener Hypokalzämie und Hypoproteinämie.^{11,32,38,39} Bei der GPP unterscheidet man den Krankheitsbeginn im Kindesalter (*Early Onset*) von dem im Erwachsenenalter (*Adult Onset*).^{11,40–43}

Histologische Kennzeichen der GPP sind auffällige Ansammlungen neutrophiler Granulozyten im Stratum spinosum (spongiforme Kogoj-Pusteln) sowie im Stratum corneum (Munrosche Mikroabszesse). Andere Merkmale wie Parakeratose, Akanthose, Hyperkeratose, verlängerte Reteleisten, verschmälertes Stratum

granulosum sowie erweiterte Kapillaren in den dermalen Papillen, wie sie auch typischerweise bei der Psoriasis vulgaris gesehen werden, sind manchmal ebenfalls nachweisbar, können bei akuten Verläufen oder in Frühphasen aber auch (noch) fehlen.⁴⁴

3.6 Komorbidität

Die Komorbidität der GPP wird maßgeblich beeinflusst von der systementzündlichen Last, die sowohl Krankheitsaktivität (Schweregrad) als auch Krankheitsdauer (Schubhäufigkeit und Schubdauer) beinhaltet. Sie schließt kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, ischämische Herzkrankheit, Schlaganfall, und metabolische Erkrankungen wie Hyperlipidämie und Diabetes mellitus ein.^{40–42} Darüber hinaus muss durch die erhebliche Einschränkung der Lebensqualität in Verbindung mit neuroinflammatorischen Vorgängen auch von einer besonderen psychischen Belastungssituation (Angststörung, Depression) ausgegangen werden.^{32,45–48}

Zudem tritt die Lingua geographica als unspezifisches Zeichen der chronischen Entzündung gehäuft auf.^{49,50} In einer retrospektiven Erhebung aus Deutschland hatten 17 % der Patienten mit GPP eine Psoriasisarthritis, aber es wurden auch Prävalenzen von bis zu etwa einem Drittel der Patienten beschrieben.⁵¹ Nach gegenwärtiger Ansicht ist die GPP eine systementzündliche Multiorganerkrankung, unter anderem mit Gelenkbeteiligung.⁵² Etwa 50 % bis 60 % der Patienten mit GPP haben oder hatten auch eine Psoriasis vulgaris.^{2,11,53} Dabei scheint der Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt eines Schubes der GPP eine moderate bis schwere Psoriasis vulgaris vorliegt, deutlich geringer zu sein. Des Weiteren ist die Koinzidenz mit anderen autoimmunologischen oder autoinflammatorischen Erkrankungen, insbesondere dem Morbus Crohn und der neutrophilen Cholangitis, gehäuft.^{53–56} Die neutrophile Cholangitis ist histologisch durch eine Infiltration des Gallengangsystems durch neutrophile Granulozyten definiert und führt zu Cholestase mit Ikterus und Anstieg der typischen Cholestaseparameter (Bilirubin, Gallensäuren, Cholesterin, Gallenenzyme) sowie cholestatischem Pruritus.^{54,57–60}

3.7 Komplikationen

Epidemiologische Analysen zeigen eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit GPP und Todesfälle, die Schüben der GPP zugerechnet werden konnten, wurden in etwa 5 % bis 10 % der Fälle von GPP beschrieben.^{4,7,32,38,61–63} Sepsis, einzelne aseptische Pneumonitiden (*acute respiratory distress syndrome*) sowie Augenentzündungen (Konjunktivitis, Uveitis oder Iritis) wurden als schwere Komplikationen beschrieben.^{32,61,64–69} Bei schweren erythrodermatischen Verläufen ist insbesondere das Infektionsrisiko durch Bakterien erhöht. Außerdem kann es durch Albuminverlust und hepatische Syntheseinsuffizienz zu Hypalbuminämie und Ödemen kommen.⁷⁰ In Einzelfällen werden auch Veränderungen des Kalziumstoffwechsels im Sinne eines primären Hypoparathyreoidismus beschrieben. Dabei ist unklar, ob er als Auslöser oder Folge der GPP zu werten ist.^{71–74}

3.8 Klinische Bewertungsmaßstäbe (Scores)

Der Schweregrad der GPP wird in Anlehnung an Bewertungsmaßstäbe der Psoriasis vulgaris durch den *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index* (GPPASI) und das *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) gemessen.^{75,76} Der GPPASI entspricht dem PASI mit Gesamtwerten von 0 bis 72, wobei das Kriterium „Induration“ durch „Pusteln“ ersetzt wird. Der GPPGA bewertet den Schweregrad der GPP anhand eines *Physician Global Assessment* (PGA). Pusteln, Erythem und Schuppung werden bewertet, wobei jede Komponente Werte von 0 bis 4 erreichen kann.⁹

Der JDASI (*Japanese Dermatological Association Severity Index*) bezieht neben Hautveränderungen auch systemische Parameter ein. Es werden maximal 9 Punkte für den Hautbefund (Erythemfläche gesamt, Erythemfläche mit Pusteln, Ödemfläche) sowie 8 Punkte für systemische Beteiligung (Pyrexie, Leukozytenzahl, CRP, Serumalbumin) vergeben. Somit wird ein Score von 0 bis 17 Punkten errechnet (Schweregrad: 0 bis 6 Punkte: leicht, 7 bis 10 Punkte: mittelschwer, 11 bis 17 Punkte: schwer).⁷⁰

Tabelle 2. Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index (GPPASI)

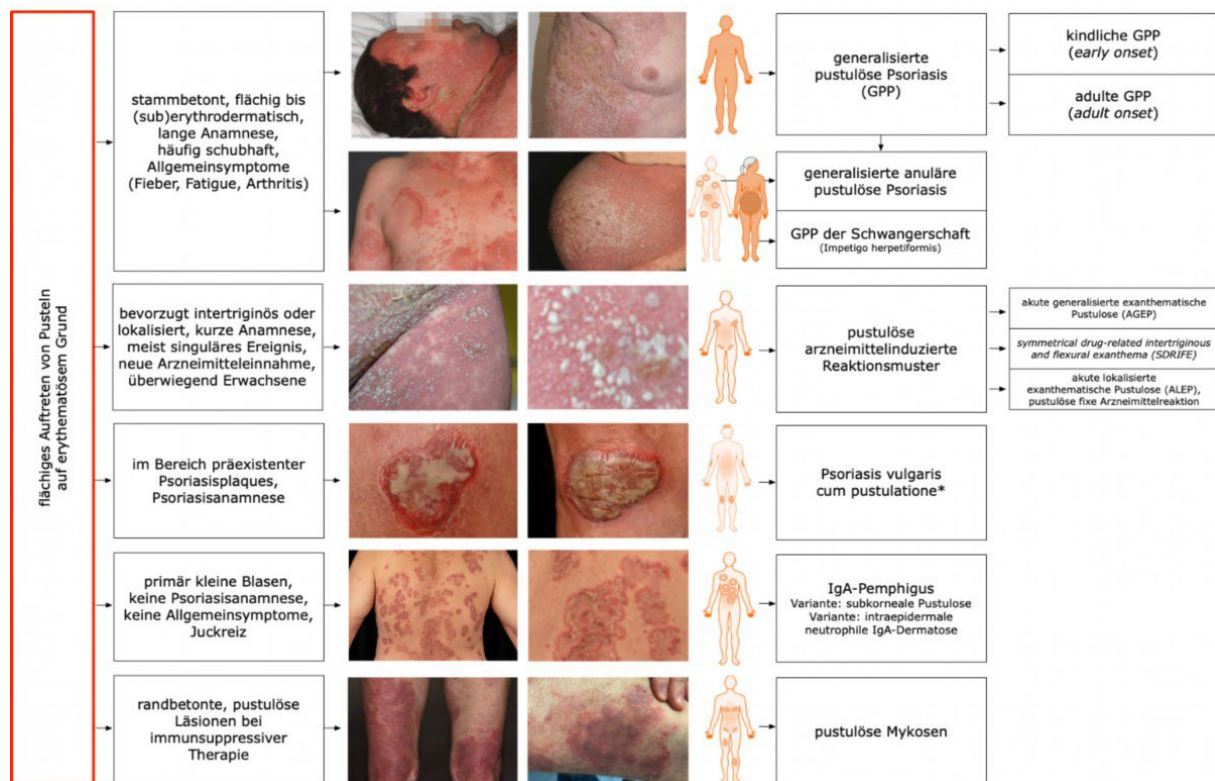
Der GPPASI kann Werte von 0 bis 72 annehmen und wird wie folgt berechnet:	
Berechnung der Indizes für Körperabschnitte	$K = 0,1 \times (EK + PK + DK) \times \text{Ar-Kopf}$ $A = 0,2 \times (EA + PA + DA) \times \text{Ar-Arme}$ $R = 0,3 \times (ER + PR + DR) \times \text{Ar-Rumpf}$ $B = 0,4 \times (EB + PB + DB) \times \text{Ar-Beine}$
GPPASI = K + A + R + B	$0,1 \times (EK + PK + DK) \times \text{Ar-Kopf}$ $+ 0,2 \times (EA + PA + DA) \times \text{Ar-Arme}$ $+ 0,3 \times (ER + PR + DR) \times \text{Ar-Rumpf}$ $+ 0,4 \times (EB + PB + DB) \times \text{Ar-Beine}$

Fläche (betroffenes Areal)		Prozentuale Beteiligung			
0		Kein Befall			
1		> 0 - < 10			
2		10 - < 30			
3		30 - < 50			
4		50 - < 70			
5		70 - < 90			
6		90 - 100			
Schweregrad	0	1	2	3	4
Erythem	Keine	Leicht	Moderat	Schwer	Sehr schwer
Pusteln	Keine	Leicht	Moderat	Schwer	Sehr schwer
Schuppung	Keine	Leicht	Moderat	Schwer	Sehr schwer
A = Arme, Ar = betroffenes Areal, B = Beine, D = Desquamation, E = Erythem, K = Kopf, P = Pustulation, R = Rumpf					

Tabelle 3. Schweregradindex der Japanischen Dermatologischen Vereinigung (JDASI)

Schweregradkriterien für die generalisierte pustulöse Psoriasis				
A		Bewertung Hauterscheinung Erythem, Pusteln, Ödem (0-9)		
B		Bewertung der systemischen Symptome und Laborbefunde: Fieber, Anzahl der weißen Blutkörperchen, Serum-CRP, Serumalbumin (0–8)		
Klassifizierung Schweregrad (Gesamtpunktzahl)		Leicht (0-6)	Moderat (7-10)	Schwer (11-17)
A Bewertung der Hauterscheinungen (0-9)				
	Schwer	Moderat	Leicht	Keine
Fläche des Erythems	3	2	1	0
Fläche des Erythems mit Pusteln	3	2	1	0
Fläche des Ödems	3	2	1	0
B Bewertung der systemischen Symptome und Laborbefunde				
Score	2	1	0	
Fieber (°C)	> 38,5	37 - 38,5	< 37,0	
Leukozytose (/ ml)	> 15.000	10.000 - 15.000	< 10.000	
C-reaktives Protein (mg / dl)	> 7,0	0,3 – 7,0	< 0,3	
Serumalbumin (g / dl)	< 3,0	3,0 – 3,8	> 3,8	

Abbildung 3. Differentialdiagnostische Kriterien



* Quelle: Klinische Bilder von Herrn Prof. Dr. Ulrich Mrowietz zur Verfügung gestellt.

3.9 Diagnostik und Differentialdiagnose

Die Abgrenzung der GPP von anderen pustulösen Erkrankungen kann schwierig sein. Zur Klassifizierung pustulöser Psoriasisformen wurden vom ERASPEN (*European Rare and Severe Psoriasis Expert Network*) Kriterien vorgeschlagen.² Bisher fehlen allerdings international konsentiert Kriterien für Diagnose, Schweregrad und differentialdiagnostische Abgrenzung.^{2,44,50,61,75,77–79}

Die Diagnose beruht zunächst stark auf dem klinischen Bild. In der akuten Phase tritt typischerweise ein stammbetontes erythropustulöses Exanthem auf, welches von Fieber, Fatigue sowie arthritischen Beschwerden begleitet sein kann (Abb. 3).^{2,9} Abzugrenzen ist neben der seltenen Psoriasis cum pustulatione die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) nach Arzneimittelaufnahme oder seltener bei akuten Infektionen, bei der plötzlich disseminierte sterile Pusteln auftreten.⁸⁰ Wegen der oft schwierigen Abgrenzbarkeit zur GPP wird darauf im folgenden Abschnitt ausführlicher eingegangen.^{23,78,81–83} Weitere wichtige Differentialdiagnosen sind IgA-Pemphigus und generalisierte Mykose (Abb. 3).

3.9.1 Differentialdiagnose der GPP: AGEF

Die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEF) ist eine seltene schwere kutane Arzneimittelreaktion.⁸⁴ Die differentialdiagnostische Abgrenzung vom ersten Schub einer GPP ist wegen der phänotypischen und histopathologischen Ähnlichkeit beider Krankheiten häufig schwierig.⁸⁵ Diagnostische Kriterien berücksichtigen Klinik, Verlauf und Histologie (Tabellen 4 und Tabelle Appendix 1).⁸⁶ Charakteristika der AGEF wurden kürzlich in einer systematischen Übersicht zusammengefasst (n=297 Patienten).⁸⁷ Die größte retrospektive Fallserie zur AGEF basierend auf 340 Patienten ergänzt diese Übersicht.⁸⁴ Die Inzidenz der AGEF wurde anhand der EuroScar Studiengruppe auf 1 bis 5 pro Million geschätzt.⁸⁶ Die Erkrankung betrifft etwas mehr Frauen als Männer (Frauenanteil in Kohorten: 64,3 %⁸⁷ beziehungsweise 62,9 %)⁸⁴ mit einem mittleren Erkrankungsalter in der 5. bis 6. Lebensdekade (mittleres Alter: 48,9 Jahre⁸⁷, 57,8 Jahre)⁸⁴, wobei die AGEF in jedem Alter auftreten kann.⁸⁷ Klinisch kommt es zum abrupten Auftreten nicht follikulär gebundener Pusteln auf erythematösem Grund.⁸⁶ Bei der Hälfte bis zu zwei Dritteln der Patienten tritt Fieber auf, das im Median für 2 Tage anhält (IQR: 1 bis 4 Tage).^{84,87} Neutrophilie (85,1 % bis 89,1 %) oder Eosinophilie (30,2 % bis 52,1 %) können vorkommen.^{84,88}

In etwa 90 % der beschriebenen Fälle tritt die AGEF nach Medikamenteneinnahme auf.^{84,87} Als mögliche Auslöser wurden am häufigsten Antiinfektiva, hierunter insbesondere Beta-Laktam-Antibiotika und Makrolide, beschrieben. Ferner wurden Hydroxychloroquin und andere antiinflammatorische Medikamente, neurologische Medikamente und seltener Impfstoffe und antivirale Medikamente als Auslöser vermutet.^{84,87} Kürzlich wurde in einer Netzwerkanalyse basierend auf der Pharmakovigilanz-Datenbank der WHO (VigiBase) das Auftreten der AGEF nach kombinierter Applikation verschiedener Medikamente untersucht (n=2649 Patienten mit Kombinationstherapien).⁸⁹ Die Autoren berichteten, dass insbesondere die Kombination von Antibiotika wie Amoxicillin, Ceftriaxon oder Clindamycin mit kardiovaskulären Medikamenten wie Antikoagulanzen, Kalziumkanalblockern, Beta-Blockern oder Lipidsenkern mit der AGEF vergesellschaftet waren, weshalb Medikamenteninteraktionen oder additive Effekte als ursächlich diskutiert wurden.⁸⁹ Die Zeit zwischen Einnahme des putativ kausativen Medikaments und dem Auftreten der Hauteruption lag im Mittel bei 9,1 Tagen (Standardabweichung: 13,9) mit einem Median von 4 Tagen, wobei auch kürzere und deutlich längere Latenzzeiten beschrieben wurden.⁸⁷ Der akute und kurze Verlauf sowie die Assoziation zur Einnahme von Medikamenten als historisch gewachsenes wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen AGEF und GPP muss daher kritisch gesehen werden.⁸⁵ Neben Medikamenteneinnahme wurde in seltenen Fällen auch über AGEF nach Kontakt mit Quecksilber⁹⁰ oder Farbstoffen⁹¹ berichtet. Bei etwa einem Viertel der Patienten lagen im

zeitlichen Zusammenhang Infektionen vor,⁸⁷ insbesondere Infektionen mit Cytomegalievirus, *Chlamydia pneumoniae* oder *Escherichia coli*.

Die Pathogenese der AGEF ist noch nicht vollständig geklärt. Bisher wurde die AGEF vor allem als T-Zell-vermittelte Erkrankung verstanden, bei der es durch Präsentation des putativ auslösenden Medikaments über professionelle Antigen-präsentierende Zellen zur Aktivierung von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen kommt, die wiederum zur Apoptose von Keratinozyten führt.⁹² Über Interleukin-8 und andere Mediatoren werden neutrophile Granulozyten attrahiert.⁹² Das Zytokinmuster entspricht dabei einer Th1-dominierten Erkrankung mit Ausschüttung von Interferon-gamma und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor sowie in etwa 30% einer Hochregulation von IL-17 und IL-22 durch Th-17 Zellen. Inzwischen gibt es vermehrt Hinweise auf eine frühe Rolle einer Medikamenten-induzierten Aktivierung des angeborenen Immunsystems und von Zytokinen des angeborenen Immunsystems wie IL-1, IL-36, and IL-17⁹³ mit einer Frequenz von 1,6 % fanden sich bei Patienten mit AGEF Mutationen im *IL36RN*-Gen, im Gegensatz zu 0,4 % in der Allgemeinbevölkerung.⁹⁴

Auch histopathologisch präsentiert die AGEF ein ähnliches Muster wie die GPP. Für eine AGEF sprechen eosinophile Granulozyten in Pusteln (Prävalenz: 59,3 % vs. akute GPP: 0 %, $p < 0,01$) oder in der Dermis (96,3 % vs. 7,1 %, $p < 0,01$), nekrotische Keratinozyten (81,5 % vs. 14,3 %, $p < 0,01$), ein gemischtes neutrophilenreiches interstitielles Infiltrat in der mittleren Dermis (100 % vs. 64,3 %, $p < 0,01$) und (seltener) torquierte und dilatierte Blutgefäße (22,2 % vs. 92,9 %, $p < 0,01$).⁸⁵ Die Daten basierten allerdings auf relativ wenigen Biopsaten (AGEF: $n = 27$, akute GPP: $n = 14$). Auch wenn die genannten Kriterien die Unterscheidbarkeit der GPP von der AGEF andeuten, erlauben sie keine eindeutige Diagnose.⁸⁵

Neben dem Absetzen des möglicherweise auslösenden Medikaments ist der Einsatz einer pharmakologischen Therapie bei 76,4 % bis 89,4 % beschrieben, insbesondere topische (22,4 % bis 81,5 %) und systemische Glukokortikoide (31,3 % bis 32,1 %).^{84,87} Nach Absetzen des auslösenden Medikaments kommt es üblicherweise zur spontanen Abheilung, im Median bereits nach 8 Tagen, wobei auch längere Verläufe von über 100 Tagen beschrieben sind.⁸⁴

Zusammenfassend ist eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung von AGEF und GPP derzeit weder nach klinischen noch histopathologischen Kriterien alleine möglich, sondern nur in Zusammenschau mit dem Krankheitsverlauf.

Tabelle 4. Differenzierungsvorschlag zwischen AGEP und GPP

Charakteristikum	AGEP	GPP
Psoriasis in der Eigenanamnese	möglich	meist positiv
Verteilungsmuster	insbesondere in den Intertrigines	eher generalisiert
Dauer des Vorhandenseins von Pusteln	kürzer	länger
Dauer des Fiebers	kürzer	länger
Anamnese einer Reaktion auf Medikamente	gewöhnlich	ungewöhnlich
kürzlich erfolgte Medikamentenapplikation	sehr häufig	seltener
Arthritis	selten	ca. 30 %
Histologie	spongiforme subkorneale und/oder intraepidermale Pusteln, Ödem im Stratum papillare, Vaskulitis, Exozytose von Eosinophilen, Nekrose einzelnen Keratinozyten	subkorneale und/oder intraepidermale Pusteln, Papillomatose, Akanthose
<i>Differenzierungsvorschlag nach ⁸⁶</i>		

3.10 Versorgungslage

Patienten mit GPP werden häufig im akuten Schub wegen der allgemeinen Krankheitssymptomatik und der (Sub)Erythrodermie in dermatologischen Kliniken hospitalisiert.^{4,62,79} Wegen bisher fehlender Diagnostik- und Therapiestandards ist die Versorgung heterogen.⁹⁵

Die ökonomischen Folgen der Versorgung von Patienten mit GPP sind angesichts der Seltenheit der Erkrankung insgesamt begrenzt, können aber individuell sehr hoch sein.^{46,47,96} So werden die jährlichen direkten Kosten pro Patient im Jahr 2015 in einer Analyse des „*Swedish National Patient Register and Swedish Prescribed Drug Register*“ mit etwa 5.000 EUR, und damit deutlich höher als die der Allgemeinbevölkerung und von Patienten mit Psoriasis angegeben.⁴⁷

Tabelle 5. Empfehlungen zur Diagnostik

Empfehlung
Die Eruierung möglicher Provokationsfaktoren wird empfohlen.
Zur Beurteilung des Gesamtzustandes der Patienten werden Laboruntersuchungen (Blutbild inklusive Differentialblutbild, Nierenretentionsparameter, Leberfunktionsparameter, Serum-Elektrolyte und CRP) empfohlen.
Die Bestimmung von Albumin, Kalzium und Procalcitonin im Serum kann bei reduziertem Allgemeinzustand empfohlen werden.
Die histologische Untersuchung eines Hautbiopsats wird empfohlen. Eine PAS-Färbung sollte zum Ausschluss einer Mykose herangezogen werden.
Zur Schweregradeinteilung kann die Verwendung validierter Instrumente (GPPASI, GPPGA, JDASI) empfohlen werden.
Zur Evaluation einer AGEP als Differentialdiagnose wird das Heranziehen der Kriterien der EuroSCAR Studiengruppe empfohlen.
Ein Screening auf Komorbidität (kardiovaskuläre, metabolische, psychische und chronisch-entzündliche Erkrankungen) kann empfohlen werden.
<u>Abkürzungen:</u> AGEP, akute generalisierte exanthematische Pustulose; CRP, C- reaktives Protein; GPPGA, <i>Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment</i> ; GPPASI, <i>Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index</i> ; JDASI, <i>Japanese Dermatological Association Severity Index</i> ; PAS <i>Periodic acid-Schiff</i>

Tabelle 6. Provokationsfaktoren der generalisierten pustulösen Psoriasis

Medikamente

**Betablocker, Antimalariamittel, Lithium,
Kontrazeptiva, Terbinafin, Glukokortikoide**

Infektionen

**Biologika (vor allem TNF-Inhibitoren, selten
Interleukin-17- oder Interleukin-23-Blocker (im Sinne
einer paradoxen Reaktion))**

Starke UV-Exposition

Schwangerschaft

4 Therapie

4.1 Einleitung

Zur Therapie der GPP werden verschiedene Modalitäten angewandt, von denen manche auch kombiniert werden können. Dazu zählen topische Therapien, UV-Therapien, medikamentöse Systemtherapien und die in Europa kaum angewandte Granulozyten-/Monozyten-Adsorptionsapherese (GMA). Während bei weniger ausgeprägten Formen topische Therapie und UV-Therapien ausreichen können, sind bei schwereren Formen oder bei therapieresistenten Verläufen weitere Systemtherapien erforderlich. Wenn eine im akuten Schub eingeleitete medikamentöse Systemtherapie als erfolgreich bewertet wird, sollte dieser Wirkstoff in der Erhaltungstherapie vorrangig beibehalten werden. Dies gilt nicht für systemische Glukokortikoide. Die Applikationsart (i.v. *versus* s.c.) bei Spesolimab soll gemäß der Zulassungen erfolgen. Bei Kombinationstherapien müssen Interaktionen und Kontraindikationen berücksichtigt werden. Spezifische Aspekte zur Therapie in der Schwangerschaft werden in einem eigenen Abschnitt behandelt.

Primär werden Evidenzen der Therapien bei GPP beleuchtet. Für die Geschwindigkeit des Wirkeintritts werden vorliegende Studiendaten sowie eigene Erfahrungen der Autoren bei der GPP berücksichtigt. Ferner fließen Erfahrungen aus anderen Indikationen wie bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris ein. Zu Anwendungshinweisen, Laborkontrollen, Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen sowie besonderen Aspekten während der Behandlung wird auf Fachinformationen und Leitlinien zu anderen Indikationen verwiesen. Für bei der Psoriasis vulgaris zugelassene Therapien werden praktische Aspekte zum Einsatz ausführlich in der aktuellen S3 Leitlinie Therapie der Psoriasis behandelt.^{97,98} Wir empfehlen die Orientierung an Dosierungen bei Psoriasis sofern dafür zugelassen und im Folgenden nicht anders spezifiziert. Eine deutsche Leitlinie oder stratifizierte Behandlungsempfehlung zur GPP existierte bislang nicht. In Japan wurde 2018 eine Leitlinie zur GPP veröffentlicht, die in die zugrunde liegende Datenauswertung vor allem asiatische Patienten einbezogen hatte.⁵⁰ Manche Patienten mit GPP leiden gleichzeitig an Psoriasis vulgaris oder Psoriasisarthritis, was bei der Wahl des Systemtherapeutikums berücksichtigt werden sollte.

Statement: Die GPP ist gemäß der Beurteilung der Autoren der vorliegenden Leitlinie eine seltene, schwerwiegende und potentiell letal verlaufende Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkt. Im Zuge der herausfordernden Behandlung muss häufig auf Therapien zurückgegriffen werden, für die keine Zulassung für die GPP vorliegt (*off-label use*) und für die oft auch keine kontrollierten Studien vorhanden sind. Bei Vorliegen entsprechender Begleiterkrankungen wie insbesondere einer Psoriasis vulgaris oder Psoriasisarthritis, können

die in dieser Leitlinie diskutierten Therapeutika teils im Rahmen der Zulassung dieser Erkrankungen eingesetzt werden.

4.2 Topische Therapie

Prospektive klinische Studien zu Lokalthérapeutika bei GPP konnten von der Leitliniengruppe kein gefunden werden. Topische Therapien werden ergänzend zu systemischen Therapien, als Monotherapie bei lokalisierten oder milden Formen sowie bei akuten Schüben zur Überbrückung bis zum Einsetzen der Wirkung der Systemtherapie angewendet. Bei großflächigem Befall steht die systemische Therapie im Vordergrund. Bei pustulösen, erosiven oder intertriginösen Läsionen werden Emulsionen oder Cremes bevorzugt, bei Krusten und Schuppung hingegen Salben.

4.2.1 Topische Glukokortikoide

Topische Glukokortikoide sind im Rahmen ihrer breiten Indikation bei entzündlichen Hauterkrankungen auch zur Therapie der GPP zugelassen. Ihre Wirkung wurde nur in Fallserien publiziert.^{38,64,99} So sprachen 24 von 38 Patienten mit akut exazerbierter GPP und 12 von 26 Patienten mit subakuter GPP gut an.³⁸ In einer weiteren retrospektiven Serie wurden 13 Patienten, bei denen die GPP bereits in der Kindheit begann, 2 bis 52 Jahre nachverfolgt. In 10 Fällen war die topische Therapie mit Glukokortikoiden effektiv.⁶⁴ Topische Glukokortikoide wurden auch hier oft mit systemischen Therapien kombiniert, auch um die Zeit bis zum Wirkeintritt der letzteren zu überbrücken. In einer nationalen Registerstudie aus Japan mit 1350 Patienten wurden bei 84,2 % topische Glukokortikoide eingesetzt und bei 87,8 % waren diese effektiv, wobei sie auch hier mit anderen Therapien kombiniert wurden.⁵⁰ In manchen Fällen kam es nach Absetzen topischer Glukokortikoide oder während der Therapie zur Verschlechterung der GPP.^{61,100,101}

Mit topischen Glukokortikoiden der Klasse IV lassen sich nach Erfahrung der Autoren auch größere befallene Areale sowie manchmal auch Entzündungswerte im Blut bessern. Im akuten Schub kann bei erhöhten Entzündungswerten eine zeitgleich vorliegende systemische Infektion oft nicht ausgeschlossen werden. Wenn kein Infektfokus eruierbar ist, und unter topischer Glukokortikoidtherapie die Entzündungswerte bereits rasch rückläufig sind, kann dies für eine Entzündungssymptomatik im Rahmen der GPP sprechen. Allerdings kommt es gemäß der Erfahrung der Autoren selbst bei Weiterführung von topischen Glukokortikoiden

der Klasse IV in der Regel zu keiner ausreichenden dauerhaften Krankheitskontrolle. Eine systemische Glukokortikoidtherapie zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt einer systemischen Basistherapie kann mit einer topischen Glukokortikoidtherapie der Klasse IV nach Ansicht der Autoren öfter vermieden werden.

Empfehlung: Wir empfehlen im akuten Schub einer GPP Glukokortikoide der Klasse IV (Clobetasol). Aufgrund ihres ungünstigen therapeutischen Indexes sollten sie möglichst nur kurzfristig zur Therapie eines akuten Schubs, insbesondere auch bis zum Wirkeintritt systemischer Therapien, verwendet werden. Bei leichten Schüben sowie bei mittel- und längerfristiger Therapie empfehlen wir, topische Glukokortikoide der Klassen II oder III mit hohem therapeutischen Index wie Prednicarbat oder Mometasonfuroat zu verwenden.¹⁰² Eine langfristige großflächige Anwendung topischer Glukokortikoide, insbesondere als Monotherapie, sollte möglichst vermieden werden.

4.2.2 Topische Vitamin D3-Analoga

Topische Vitamin D3-Analoga (Calcipotriol, Tacalcitol), wie auch Fixkombinationen der Vitamin D3-Analoga mit topischen Glukokortikoiden (Betamethason), besitzen keine Zulassung zur Behandlung der GPP. Klinische Studien zu diesen Präparaten liegen nicht vor. Beobachtungen zur Wirksamkeit wurden lediglich kasuistisch publiziert.^{50,103,104} Drei Patientinnen mit GPP im Alter von 68-78 Jahre erfuhren eine schnelle Reduktion der Pusteln innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Applikation der Calcipotriol-Salbe. Zwei dieser Patientinnen wurden zusätzlich systemisch mit Methotrexat (MTX) beziehungsweise Retinoiden behandelt. Bei einem weiteren Patienten exazerbierte die Krankheit unter dieser Therapie.¹⁰⁵ Eine 18-jährige Patientin mit Plaque-Psoriasis entwickelte unter Calcipotriol eine pustulöse Psoriasis.¹⁰⁶ In der bereits genannten japanischen GPP-Registerstudie erhielten 65,7 % der Patienten topische Vitamin D3-Analoga, auch in Kombination mit anderen Therapien. Bei 86,6 % der Behandelten sprach die GPP an.⁵⁰ Die Galenik wurde nicht angegeben.

Topische Vitamin D3-Analoga können, besonders zu Beginn der Anwendung, eine Pustulose der Haut auslösen und die Haut reizen.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ So kommen gemäß der Fachinformation von Calcipotriol Creme/ Salbe pustulöse Hautreaktionen häufig vor ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Die Anwendung von Calcipotriol bei der pustulösen Psoriasis wird in der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris als relative Gegenanzeige genannt.^{97,98,108,109} Fixkombinationen topischer Glukokortikoide mit Vitamin D3-Analoga zeigen bei Plaque-Psoriasis eine bessere

Wirkung als die Komponenten allein.¹¹⁰ Daten zu Fixkombinationen bei GPP liegen nicht vor. In zwei publizierten Fällen entwickelte sich eine GPP nach Einsatz der Fixkombination zur Behandlung einer Psoriasis vulgaris.¹⁰⁷

Empfehlung: Die topische Therapie mit Vitamin-D3-Analoga (*off label*) wird bei akuter GPP nicht empfohlen. Ihr Einsatz, auch als Fixkombination mit einem Glukokortikoid (*off label*), kann zur Erhaltungstherapie und bei geringerer Krankheitslast der GPP erwogen werden.

4.2.3 Topische Calcineurininhibitoren

Topische Calcineurininhibitoren sind in Deutschland zur Behandlung der GPP nicht zugelassen und es existieren keine entsprechenden prospektiven klinischen Studien. Zu topischem Tacrolimus fanden sich zwei Fallberichte, in einem davon in Kombination mit Ciclosporin (CsA), zur Wirksamkeit bei GPP-Schüben.^{111,112} Zur Therapie mit topischem Pimecrolimus bei GPP fand sich keine Publikation. Ob die topische Therapie mit Calcineurininhibitoren einen steroidsparenden Effekt bei der GPP hat, wurde nicht untersucht. Tacrolimus kann topisch nur in sehr fettenden Grundlagen angeboten werden, was besonders in intertriginösen Arealen und bei pustulösen oder erosiven Effloreszenzen ungünstig sein kann.

Empfehlung: Tacrolimus (*off label*) kann in Einzelfällen zur mittel- oder längerfristigen Therapie bei GPP erwogen werden, zum Beispiel bei Patienten mit Steroidphobie oder bei Befall sensibler Areale wie Gesicht und Genitalien.

4.2.4 Indifferente Basistherapie

Inwieweit sich eine Basistherapie in schubfreien Zeiten oder auf nichtbefallener Haut durch die Stabilisierung der Hautbarriere wie bei der Psoriasis vulgaris positiv auswirkt¹¹⁰ ist nicht bekannt.

4.2.5 Antiseptische Lokalthherapie und Wundtherapie

Studien zur antiseptischen Lokal- und Wundtherapie bei GPP liegen nicht vor. Die allgemeinen Prinzipien der Wundtherapie bei erosiven Läsionen der GPP sollten beachtet werden. Bei erosiven Hautveränderungen werden im Regelfall feuchte Umschläge oder hydratisierende Externa verwendet. Um Superinfektionen zu vermeiden, werden erosive Läsionen antiseptisch zum Beispiel mit chlorhexidin-, octenidin- oder polyhexanidhaltigen Externa in wenig fettenden,

vorzugsweise wässrigen Grundlagen behandelt.¹¹³ Bei großflächigen Wunden werden zusätzlich atraumatische Wundauflagen verwendet.¹¹³ Topische Antibiotika zur Langzeitanwendung sind obsolet.

4.3 Physikalische Therapie

4.3.1 Phototherapie

Es wird für Durchführungshinweise ergänzend zu den folgenden Ausführungen auf die S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie¹¹⁴ und auf die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris^{97,98} verwiesen. Allerdings muss beachtet werden, dass es sich bei der GPP um eine eigene Entität handelt, für die die Wirksamkeit der Phototherapie nicht mit der bei der Psoriasis vulgaris vergleichbar ist.

Die für eine Phototherapie erforderlichen häufigen Arztbesuche sowie die Durchführung sind bei Patienten mit GPP insbesondere bei höherer Krankheitslast mit Einschränkung des Allgemeinzustands nicht immer praktikabel. Auch nimmt die Verfügbarkeit der Phototherapie insgesamt außerhalb von größeren Zentren ab.

Psoralen-UVA (PUVA)-Lichttherapie

Oral verabreichtes 8-Methoxypsoralen ist in Deutschland zur Behandlung der Plaque-Psoriasis, nicht hingegen der GPP, zugelassen.

In einer unkontrollierten prospektiven Studie bewirkte orale PUVA-Photochemotherapie bei allen acht Patienten die vollständige Remission der akuten GPP. Sieben dieser Patienten blieben unter Erhaltungstherapie für bis zu 1,5 Jahre symptomfrei.¹¹⁵ In einer Analyse des Beobachtungszeitraums von 1987-1996 fanden sich 385 GPP-Fälle, von denen 89 eine orale PUVA erhielten.¹¹⁶ Diese war bei 45,7 % der Patienten mit Psoriasis vulgaris in der Vorgeschichte effektiv und lag damit unter den Raten der anderen Systemtherapien (Ciclosporin 71,2 %, MTX 76,2 %; Retinoide 84,1 %, interne Glukokortikoide 75,4 %). Bei den Patienten ohne Psoriasis vulgaris in der Vorgeschichte lag das Ansprechen der oralen PUVA bei 54,5 %, bei MTX ebenso bei 54,5 %, während die systemischen Therapien mit Ciclosporin oder Retinoiden beide ein Ansprechen von 82,8 % erreichten.¹¹⁶ Darüber hinaus wurde kasuistisch über die Wirkung der Therapie in der akuten Phase^{38,117–120} und als Erhaltungstherapie^{115,121} berichtet. Die Nachbeobachtungszeiträume betrugen 3 Monate und in 2 Fällen wurde mit Acitretin oder Ciclosporin (als Langzeitfolgen der Kombinationstherapie noch nicht abgeschätzt werden konnten) kombiniert. Eine retrospektive Analyse von 86

Patienten beschreibt ebenfalls die Kombinationstherapie aus PUVA-Lichttherapie und Acitretin (n = 5) oder MTX (n = 1).⁵¹

UV-Therapien werden meistens über mehrere Wochen bis Monate durchgeführt, manchmal auch länger. Die Ausbildung aktinischer Keratosen bis hin zu Plattenepithelkarzinomen der Haut als Nebenwirkungen einer PUVA-Therapie ist abhängig von der kumulativen Bestrahlungsdosis, vom Hauttyp sowie früheren oder gegenwärtigen karzinogenen Noxen.¹¹⁴ Die topische PUVA-Therapie erfordert die topische Anwendung des psoralenhaltigen Wirkstoffes als Creme oder Badegrundlage. Die Rezeptur steht als Magistralrezeptur in einer Cremegrundlage (Hydrophile Methoxsalen-Creme 0,0006 % NRF 11.96.) oder als Badegrundlage (Methoxsalen-Badekonzentrat 5 mg / ml NRF 11.83.) zur Verfügung. In der Registerstudie aus Japan erhielten 2,1 % von 1350 Patienten PUVA-Therapie, wobei nicht klar ersichtlich wird, ob es sich um orale oder topische Gaben handelt. Davon sprachen 78,6 % an.⁵⁰ Im weiteren Verlauf der Veröffentlichung wird aber primär die orale PUVA bewertet, weshalb eine orale PUVA bei den Registerpatienten mit GPP anzunehmen ist.

Es existiert ein Fallbericht zum Ansprechen der GPP auf Bade-PUVA.¹²⁰ Einige Autoren dieser Leitlinie setzten – vor der Ära der Biologika - Bade-PUVA hauptsächlich in Kombination mit Acitretin (Re-PUVA) erfolgreich gegen GPP ein.

Die PUVA-Therapie mit oralem Psoralen unterliegt besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie dem Schutz der Augen für 24 Stunden zur Vermeidung einer Keratitis oder Konjunktivitis.¹²² Ferner können schwere phototoxische Reaktionen bei Überdosierung auftreten. Zur PUVA-Therapie existieren auch Leitlinien.¹¹⁴

Empfehlung: Die PUVA-Therapie kann bei GPP erwogen werden, wegen des eher langsamen Wirkbeginns vor allem zur Stabilisierung eines Behandlungserfolgs. Sie kann mit anderen systemischen Therapien kombiniert werden, wobei die gemeinsame Gabe mit Ciclosporin kontraindiziert ist. Die Bade-PUVA kann in Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil und die Praktikabilität für den Patienten gegenüber der oralen PUVA von Vorteil sein.

UVB-Lichttherapie

Obwohl bislang keine prospektiven Studien bei der GPP publiziert wurden, gibt es einige Fallberichte und retrospektiven Analysen zur UVB-Lichttherapie.^{123–125} Es handelt sich um 3 Fälle bei Kindern, aber auch um einen Erwachsenen, der auf Systemtherapie mit Adalimumab nicht ansprach. In dem japanischen Register wurden 149 (11,0 %) der Patienten mit GPP mit UVB therapiert; die Ansprechrate lag bei 74,5 %. Es wurde nicht zwischen Kombinationstherapie oder Monotherapie unterschieden.⁵⁰ In einer retrospektiven Studie

wurden Kombinationstherapien aus UVB-Lichttherapie und Acitretin (n = 7), MTX (n = 6), Fumarsäureester (n = 3) oder Etanercept berichtet (n = 2).⁵¹ In beiden Untersuchungen wird die Krankheitsphase während der Therapie nicht spezifiziert.

Empfehlung: Die UVB-Lichttherapie kann vor allem zur Stabilisierung eines Behandlungserfolgs empfohlen werden, als Kombinationstherapie, wenn die Patienten auf die systemische Therapie nicht ausreichend ansprechen, oder wenn eine systemische Therapie vom Patienten nicht gewünscht wird.

4.3.2 Granulozyten-/ Monozyten-Adsorptionsapherese

Die Granulozyten-/Monozyten-Adsorptionsapherese (GMA), eine extrakorporale Therapie zur Reduktion von Neutrophilen, Makrophagen und Monozyten, ist zur Therapie der GPP in Deutschland zugelassen. Die Anwendung erfolgt einmal wöchentlich über 5 Wochen.

In einer offenen prospektiven, multizentrischen Studie wurden Wirkung und Sicherheit über 5 Wochen mit einer GMA-Sitzung pro Woche bei 15 Patienten untersucht, wobei die Weiterführung einer bereits bestehenden konventionellen Systemtherapie erlaubt war. 86 % der Patienten sprachen an.⁸¹ Ein Patient beendete die Studie vorzeitig wegen einer allergischen Reaktion auf den Gerinnungshemmer Nafamostatmesilat.

In der bislang größten publizierten Untersuchung wurden 22 Patienten mit GMA behandelt.¹²⁶ Sechzehn erreichten ein Ansprechen, bei fünf blieb der Zustand unverändert und in einem Fall kam es zur Verschlechterung. Eine Übersicht fasst den Einsatz der GMA bei GPP und weiteren überwiegend pustulösen Hauterkrankungen zusammen.¹²⁷

Bei Rezidiven oder unzureichendem Ansprechen kann zweimal pro Woche behandelt werden. Fallberichte zeigen, dass dies das Ansprechen verbessern kann.^{128–130} Langzeitdaten zur GMA bei GPP existieren nicht.

Die GMA wurden in verschiedenen Indikationen bei Patienten eingesetzt, die auf andere Medikamente nicht ansprachen, sowie bei besonderen Patientengruppen¹³¹ wie sehr jungen oder alten Patienten¹³², Schwangeren^{133,134} und Personen mit infektiöser Hepatitis.^{135–137}

Nebenwirkungen treten bei einem geringen Prozentsatz der Patienten (1 % bis 15 %) auf und meistens leicht und vorübergehend. Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Gesichtsrötung, Hypotonie und Herzklopfen wurden am häufigsten beschrieben.

In Deutschland liegen nur wenige Erfahrungen zur GMA vor, und sie ist an den meisten Standorten nicht verfügbar.

Empfehlung: Die GMA kann empfohlen werden, wenn systemische Therapien nicht ausreichend wirken oder kontraindiziert sind.

4.4 Systemtherapien

Bei der Systemtherapie der GPP können sowohl kleinmolekulare Substanzen wie auch Biologika zum Einsatz kommen, wobei die meisten Medikamente keine Zulassung für die GPP besitzen. Bei klinischen oder serologischen Infektzeichen sollte geprüft werden, ob eine therapiebedürftige Infektion besteht und diese entsprechend behandelt werden, insbesondere wenn Systemtherapien mit immunsuppressiver Wirkung zum Einsatz kommen.

4.4.1 Systemtherapien -kleinmolekulare Substanzen-

4.4.1.1 Systemische Glukokortikoide

Systemische Glukokortikoide besitzen eine explizite Zulassung für die GPP.

Bei einer Recherche in der PubMed-Datenbank mittels der *Mesh Terms* „*Corticosteroids*“ und „*pustular Psoriasis*“ sowie „*Corticosteroids*“ und „*generalized Psoriasis*“ im Zeitraum von Februar 1964 bis zum 10.11.2022 wurden insgesamt 193 Artikel identifiziert. Es fanden sich keine prospektiven klinischen Studien zur Therapie der GPP mit systemischen Glukokortikoiden, allerdings mehrere Fallberichte, einzelne Fallserien, japanische Leitlinien sowie Übersichten.

Systemische Glukokortikoide spielten insbesondere im letzten Jahrhundert eine bedeutende Rolle bei vielen dermatologischen Erkrankungen einschließlich der GPP, da lange Zeit kaum therapeutische Alternativen verfügbar waren. Systemische (und lokale) Glukokortikoide gelten einerseits beim abrupten Absetzen als Auslösefaktor von GPP-Schüben, andererseits werden sie bei akuten Schüben zur Systemtherapie eingesetzt.

In der ersten relevanten Arbeit zur GPP aus dem Jahr 1969 wurden 73 Patienten mit systemischen Glukokortikoiden behandelt.^{138,139} Hierbei wurden 24 Fälle aus einer einzelnen Klinik beigetragen, während die anderen von insgesamt 43 ambulant tätigen Dermatologen durch Fragebögen retrospektiv erhoben wurden. Auch wenn bei vielen Patienten der akute Schub kontrolliert wurde, starben 17 Patienten dieser Kohorte. Bei einem größeren Teil flammte die GPP wieder auf, sobald die Glukokortikoide abgesetzt wurden. Nur bei 12 der 73 Patienten wurde eine zufriedenstellende Kontrolle erreicht. Bereits in dieser Arbeit wurden die Nebenwirkungen der Glukokortikoide beschrieben und diese nicht zur Langzeit-Therapie empfohlen.

In einer Arbeit aus dem Jahre 1999 wurden 385 Patienten mit GPP aus 325 japanischen Kliniken analysiert.¹¹⁶ Auch hier wurden bei schwerem Verlauf mit Allgemeinsymptomen systemische Glukokortikoide eingesetzt, die bei 75,4 % der GPP-Patienten gut wirkten. Die durchschnittliche Therapiedauer war bei den 42 Patienten der Gruppe eins (kontinuierliche Therapie) bei 60 % der Patienten kürzer als 1 Jahr. Die Durchschnittsdosis betrug hier 13,66 mg / d $\pm$ 1,9 mg / d. In der zweiten Gruppe (Therapie nur bei Verschlechterung) lag die Dauer bei 80,27 $\pm$ 23,98 Tagen mit einer durchschnittlichen Dosis von 13,7 $\pm$ 2,63 mg / d (Glukokortikoidwirkstoffe wurden nicht genannt).¹¹⁶ In der Regel erhielten die Patienten nicht mehr als 30 mg / d. In den 2018 publizierten japanischen Registerdaten wurden systemische Glukokortikoide bei 16 % aller Patienten mit einer Effektivität von 83,5 % eingesetzt.⁵⁰

In einer retrospektiven Kohorte aus Japan mit insgesamt 1516 Patienten erhielten 274 Patienten systemische Glukokortikoide als einzige Systemtherapie. Bei dieser Gruppe zeigte sich im Vergleich zu den Gruppen, welche mit Biologika oder anderen oralen Medikamenten (mit oder ohne zusätzliche systemische Glukokortikoide) behandelt wurden, eine deutlich erhöhte Mortalität, wobei Patienten mit Biologika jünger waren und weniger Begleiterkrankungen aufwiesen.⁶³

In einer systematischen Übersicht zur GPP in der Schwangerschaft wurden systemische Glukokortikoide in Dosierungen zwischen 15 mg bis 30 mg / Tag für milde Varianten verabreicht, und zur initialen Therapie schwerer Formen werden 30 mg / Tag bis zu 60 bis 80 mg / Tag Prednison oder Prednisolon genannt.¹⁴⁰

Empfehlung: Es wird empfohlen, systemische Glukokortikoide bei der GPP zurückhaltend einzusetzen. Sie können kurzfristig im akuten Schub, insbesondere zur Überbrückung bis zum Einsetzen der Wirkung anderer Therapien, gegeben werden. Ihre Anwendung sollte möglichst in Kombination mit anderen Systemtherapeutika oder UV-Lichttherapie erfolgen, auch um die Wahrscheinlichkeit für Schübe nach dem Absetzen zu verringern. Nach Erfahrung der Autoren kann allerdings zur kurzfristigen Überbrückung bei manchen Patienten auch die topische Behandlung mit Glukokortikoiden der Klasse IV ausreichen.

Der Einsatz systemischer Glukokortikoide zur Erhaltungstherapie bei GPP wird nicht empfohlen.

4.4.1.2 Retinoide

Acitretin

Acitretin ist zur Therapie der Psoriasis vulgaris sowie pustulöser und erythrodermatischer Formen der Psoriasis zugelassen.¹⁴¹ Andere Retinoide sind zur Behandlung der GPP nicht zugelassen.

Bei einer Literaturrecherche über PUBMED (Suchkriterien „*pustular psoriasis retinoids*“ von 1978 bis 19.11.2022) wurden 210 Artikel identifiziert. Zwei weitere Publikationen wurden in diesen Arbeiten zitiert. Eine erweiterte Suche (Suchkriterium „*generalized psoriasis retinoids*“) führte zu insgesamt 290 Treffern.

Bei 54 Kindern mit Psoriasis, die mit Acitretin behandelt wurden, wurden keine Sicherheitssignale entdeckt. Dabei waren 24 Patienten mit GPP eingeschlossen; die Auswertung erfolgte allerdings nicht nach Subtypen. Nach 4 Wochen lag die PASI-Reduktion durchschnittlich bei 23,3 %, nach 8 Wochen bei 44 % und nach 12 Wochen bei 51,2 %.¹⁴²

In einer multizentrischen Studie erhielten 291 Patienten mit Psoriasis (Plaque-Psoriasis und pustulöse Formen, nicht genauer aufgeschlüsselt) Acitretin oral (1 mg / kg KG initial, danach 25 bis 50 mg / d), Dithranol lokal oder eine kombinierte Therapie von beidem. Das Ansprechen von 203 Patienten mit oraler Therapie wurde mit 61 % als exzellent oder gut bewertet, besonders gut sprachen erythrodermatische und pustulöse Formen an.¹⁴³

Ansonsten fanden sich Fallserien (n = 15, etwa 200 Patienten)^{7,13,32,51,61,144–151} und Fallberichte (n = 16) (Tabelle S2 Appendix)^{123,125,152–155}. In diesen retrospektiven Untersuchungen wurde Acitretin häufig als Erstlinien-Therapie eingesetzt und wirkte gut. Die Ansprechraten reichen dabei von 71,4 % über 72,2 % (40,9 % exzellentes Ansprechen plus 31,8 % partielles Ansprechen) bis 84,1 %, wobei es keine einheitliche Definition des Ansprechens gab und unterschiedliche Dosierungen verwendet wurden. In einer multizentrischen Studie wurden 385 Fälle aus 325 Krankenhäusern in Japan untersucht. Die Retinoidtherapie war in 84,1 % der Fälle wirksam.¹¹⁶ Eine retrospektive Auswertung von Krankenakten in Malaysia zeigte, dass 54 von 102 Patienten mit GPP auf systemische Retinoide ansprachen (andere auf MTX (n = 21), Ciclosporin (n=8), Adalimumab (n = 1)).³² Eine epidemiologische Studie aus Frankreich berichtet 2006 bei 99 Patienten mit GPP über den Einsatz von Acitretin als Erstlinien-Therapie in 89 % der Fälle (MTX 8 %).⁷ In einer retrospektiven Untersuchung in China wurden 97 von 110 Patienten (88,2 %) mit Acitretin (0,5 bis 1,0 mg / kg KG / d, maximale Dosis bis 40 mg / d) behandelt. Dabei war die Behandlung bei 70 Patienten wirksam, die totale Effektivitätsrate lag bei 71,4 %. 19 Patienten erhielten eine andere Therapie (Unwirksamkeit der Acitretintherapie),

einer wurde früher entlassen (unerwünschte gastrointestinale Wirkung), 8 Patienten zeigten noch einzelne Pusteln bei Entlassung.¹⁴⁴ In einer weiteren Untersuchung aus China wurden 66 Kinder mit niedrig dosiertem Acitretin (0,3 bis 0,4 mg / kg KG / d) behandelt. Das klinische Ansprechen war gut, unabhängig vom *IL36RN*-Mutationsstatus.¹⁴⁵ Interessanterweise zeigte eine retrospektive Untersuchung an 5 deutschen universitären Zentren bei 86 Patienten (201 Behandlungszyklen), dass Acitretin nur bei 28 Patienten (13,9 %) eingesetzt wurde, seltener als MTX mit 20,9 %. Exzellente sprachen 9 Patienten an (40,9 %), partiell 7 (31,8 %). Das mediane „*Drug survival*“ betrug 12 Monate. Diese Daten sind deutlich besser als die von MTX (exzellentes Ansprechen bei 25 %, *Drug Survival* 4 Monate), hingegen schlechter als die der Biologika (exzellente Wirksamkeit bei 47,4 %, medianes *Drug Survival* zwischen 13 und 36 Monaten).⁵¹

In den Fallserien fand sich im Allgemeinen ein gutes Ansprechen auf eine Acitretintherapie; die Angaben zur Wirksamkeit liegen dabei zwischen 67 % und über 90 % (ohne einheitliche Wirksamkeitsparameter oder zeitliche Begrenzung). Auch in den Fallberichten zeigte sich insgesamt eine gute Wirksamkeit bei gutem Sicherheitsprofil. Es muss dabei jedoch beachtet werden, dass in neueren Fallberichten, in denen zum Beispiel Biologika zur Anwendung kommen, häufiger Patienten beschrieben werden, die auf Retinoide (oder MTX) nicht angesprochen hatten. [siehe Tabelle S5 Appendix]

Empfehlung: Acitretin wird zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit GPP empfohlen. Für die Schubtherapie kann Acitretin als Therapie der zweiten Wahl empfohlen werden, da bei schweren akuten Formen schneller wirksame Medikamente vorgezogen werden sollten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollten aufgrund der Teratogenität der Retinoide andere Therapien bevorzugt eingesetzt werden.

Etretinat

Etretinat ist nicht zur Therapie der GPP zugelassen und in Deutschland nicht mehr auf dem Markt. Die Evidenz zu Etretinat wird hier dennoch aufgeführt, da es als *Prodrug* von Acitretin zur Datenlage von Retinoiden bei der GPP beiträgt und in manchen Ländern verfügbar ist (beispielsweise Japan).^{49,50,61,116,143,156–168} In einer kleinen placebokontrollierten Studie wurden neben Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Erythrodermie auch 5 Patienten mit GPP für 16 Wochen mit Etretinat behandelt (Verum n = 4, Placebo n = 1).¹⁵⁶ Die mit Verum behandelten Patienten sprachen gut an (moderates Ansprechen bis komplettes Abheilen). Im Anschluss wurden 6 weitere Patienten mit GPP (also insgesamt n = 10) offen in einer Verlängerung mit Etretinat weiterbehandelt beziehungsweise nach Beendigung der Therapie beobachtet, mit von den Autoren aufgeführten „exzellenten Ergebnissen“ bei 9/10

Patienten. Ein Patient beendete die Therapie vorzeitig aufgrund einer Septikämie. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang mit zuvor verabreichten hochdosierten Glukokortikoiden.

In einer größeren epidemiologischen Untersuchung (nationale klinische Datenbank für GPP in Japan) mit 1350 Patienten wurde Etreinat bei 35,6 % der Patienten oral verabreicht. Es wirkte bei 87,1 % der Patienten.⁵⁰

Empfehlung: Etreinat wird nicht zur Therapie der GPP empfohlen, da Acitretin sich als ein alternatives Retinoid mit kürzerer Halbwertszeit in Deutschland durchgesetzt hat. Etreinat wird in Deutschland nicht mehr vermarktet.

Isotretinoin

Isotretinoin ist zur Behandlung der GPP nicht zugelassen.

In der Literatur finden sich zwei Fallberichte^{168,169} sowie eine Fallserie¹⁵⁷ mit 11 Patienten, die mit Isotretinoin behandelt wurden. In den Fallberichten zeigte sich sehr gutes Ansprechen, in der Fallserie bei 10 von 11 Patienten eine Kontrolle der Symptome und der Pusteln, wobei oft eine zusätzliche topische oder systemische Therapie benötigt wurde, um die Abheilung der residuellen, nicht mehr pustulösen Läsionen zu erreichen.^{157,168,169}

Empfehlung: Isotretinoin kann zur Therapie der GPP als Therapie der 3. Wahl erwogen werden, sofern Acitretin aus substanzspezifischen Gründen, wie der auch nach Absetzen lang anhaltenden teratogenen Wirkung, nicht infrage kommt.

4.4.1.3 Ciclosporin

Ciclosporin (CsA) besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Therapie der GPP. Es ist ein Immunsuppressivum, welches die T-Zell-Funktion durch Hemmung der Calcineurin-Phosphatase-Signalübertragung inhibitiert.¹⁷⁰ CsA ist zur Therapie der schweren Psoriasis zugelassen. Aufgrund der Nebenwirkungen wird CsA bei der Neurodermitis vor allem zur Intervalltherapie empfohlen¹⁷¹ und bei der Psoriasis vulgaris wird eine Therapiedauer von mehr als 2 Jahren in der Regel vermieden.⁹⁷

Es erfolgte eine Literaturrecherche der PubMed Datenbank mittels der *Mesh Terms* „Ciclosporin“ und „pustular Psoriasis“ sowie „Ciclosporin“ und „generalized Psoriasis“ im Zeitraum von Februar 1987 bis zum 10.11.2022, in der insgesamt 178 Artikel identifiziert wurden. Es gibt keine prospektiven klinischen Studien zur Therapie der GPP mit CsA, lediglich

Fallberichte, Fallserien, retrospektive Analysen^{7,11,32,39,51,83,116}, zwei Leitlinien^{50,172}, sowie Übersichtsarbeiten^{9,131,140,170,173}.

In einer Registerrauswertung von 2003 wurden 358 Patienten mit GPP bezüglich der Wirkung der Therapien in vier Kategorien eingeteilt: sehr effektiv, effektiv, leicht effektiv und nicht effektiv.³⁹ Die ersten beiden Kategorien machten bei Etretinat (n = 108) 79,4 %, bei CsA (n = 79), MTX (n = 44) und systemischen Glukokortikoiden (n = 84) jeweils etwa 60 % aus. Nebenwirkungen traten bei Etretinat in 38,8 %, bei CsA in 30,9 %, bei in MTX 20,4 % und bei systemischen Glukokortikoiden in 26,4 % der Fälle auf.

Es fand sich eine weitere retrospektive Studie aus Japan aus dem Jahre 1999 mit 385 Fällen aus 325 Kliniken, die die gleiche Methode zur Effektivitätseinstufung vornahm.¹¹⁶ 47 der 66 (71,2 %) mit CsA behandelten Patienten wurden als sehr effektiv oder effektiv bewertet. Im Vergleich dazu waren es bei MTX in den beiden Kategorien 31 von 41 Patienten (76,2 %). Bei 33,3 % der Behandlungen mit CsA wurden Nebenwirkungen dokumentiert (nicht einzeln aufgelistet). Dabei zeigte sich der Trend, dass die Häufigkeit der Nebenwirkungen weniger von der täglichen Dosis als vielmehr von der Gesamtdosis abhing. Patienten ohne Nebenwirkungen hatten im Durchschnitt eine Dosis von 156,9 mg/ d vs 171,7 mg/ d bei Patienten mit Nebenwirkungen (p = 0,879). Die durchschnittliche Dauer der Gabe bei Patienten mit Nebenwirkung lag bei 1,43 Jahren und ohne bei 1,18 Jahren (p = 0,284). Die Gesamtdosis lag bei Patienten mit Nebenwirkung bei 104 g und ohne Nebenwirkungen bei 67,1 g (p = 0,096).¹¹⁶

In einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahre 2014 wurden monozentrisch die Daten von insgesamt 102 Patienten mit GPP ausgewertet.³² Davon wurden 8 Patienten mit CsA behandelt mit einer mittleren Ansprechzeit von 14 Tagen. Eine deutsche retrospektive Analyse mit 201 Behandlungsserien bei 86 Patienten mit GPP zeigte eine mittlere Dosis von 2,6 mg / kg KG pro Tag auf.⁵¹ 27,3 % sprachen nicht, 45,5 % hingegen exzellent auf die Therapie an. Das *Drug Survival* betrug im Durchschnitt bei den Nicht-Biologika 6 Monate und bei den Biologika 12 Monate (p < 0,01). Bei den 17 mit CsA behandelten Patienten lag es im Durchschnitt bei 9 Monaten.

Schließlich gibt es Fallberichte, in denen CsA bei Erwachsenen oder Kindern als Monotherapeutikum oder in Kombination mit systemischen Glukokortikoiden die akute GPP kontrollierte.¹⁷⁰ Berücksichtigt werden muss eine gewisse Verzerrung (*Bias*), da in anderen Fallberichten CsA häufig lediglich als Vortherapie genannt wurde, ohne Spezifizierung von Wirkung und Nebenwirkung. Es wurden auch Exazerbationen der GPP nach Absetzen von CsA beschrieben.^{174–177}

Somit zeigt sich CsA als etabliertes und klassisches Therapeutikum für die GPP. Es wird in teilweise älteren - Leitlinien oder Therapieempfehlungen anderer Länder empfohlen beziehungsweise in Erwägung gezogen.^{50,172} Aufgrund des zügigen Wirkeintritts wird es insbesondere im akuten Schub eingesetzt. Die zumeist empfohlene Dosis beträgt 2.5 mg bis 5 mg / kg KG bei Erwachsenen mit Reduktion auf die niedrigste effektive Dosis nach initialem Ansprechen.⁵⁰

Empfehlung: Die Therapie mit CsA kann im akuten Schub als zweite Wahl empfohlen werden und zur Erhaltungstherapie kann sie ebenfalls als zweite Wahl zeitlich begrenzt empfohlen werden.

4.4.1.4 Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureantagonist und ist zur Therapie der GPP in Deutschland nicht zugelassen. Es ist zur Therapie der Plaque-Psoriasis und zur Therapie der Psoriasisarthritis zugelassen.¹⁷⁸ Zur Anwendung von MTX bei GPP wurde eine Literaturrecherche von 1963 bis 2022 mittels Pubmed durchgeführt. Die Suchworte „methotrexate“ und „pustular psoriasis“ ergaben 190 Treffer. Es gibt nur wenige Daten zur Verwendung von MTX bei GPP.

Zur Wirksamkeit von MTX gibt es mehrere retrospektive Untersuchungen,^{7,32,50,51,116,144,151,179–182} Fallberichte und Fallserien (Tabelle S3 Appendix)^{166,183–204}.

In der japanischen Datenbank wurden nur 6,4 % der 1350 Patienten mit GPP mit MTX behandelt. Die Ansprechrate lag bei 84,9 %. Hingegen wurden 35,6 % mit Etreinat beziehungsweise 37,8 % mit CsA behandelt, mit Ansprechraten von 87,1 % beziehungsweise 87,6 %.⁵⁰

In mehreren retrospektiven Untersuchungen aus Frankreich, Japan und Malaysia wurde MTX zur Therapie der GPP eingesetzt, wenngleich deutlich seltener als Acitretin oder andere Systemtherapeutika.^{7,32,179}

In einer retrospektiven Studie aus China wurden 7 von 110 Patienten mit GPP mit MTX behandelt, davon sprachen 5 ausreichend an.¹⁴⁴ In einer retrospektiven Studie aus Japan wurden 385 Patienten mit GPP in 325 Krankenhäusern ausgewertet. Bei Patienten mit GPP und Psoriasis vulgaris wirkte MTX bei 76,2 %, im Vergleich zu Acitretin bei 84,1 % und CsA bei 71,2 %. Bei Patienten ohne Psoriasis vulgaris lag das Ansprechen bei MTX bei 54,5 %, während CsA und Retinoide jeweils Ansprechraten von 82,8 % erzielten.¹¹⁶

Eine retrospektive Untersuchung der Universitätshautklinik Leipzig ermittelte 157 Patienten mit extensiver Plaque-Psoriasis, Erythrodermie, pustulöser Psoriasis oder Psoriasisarthritis (PsA), die überwiegend oral mit MTX behandelt wurden, darunter 24 Patienten mit GPP. Die Therapie mit MTX wirkte gut bei 19 dieser Patienten (80 %), wobei zu begleitender Lokaltherapie ermutigt wurde.¹⁸¹

In Dublin wurden 40 Psoriasis-Patienten mit MTX behandelt, darunter sechs mit GPP, davon sprachen vier exzellent und zwei gut an.¹⁸² Auch bei Kindern mit GPP wirkte MTX.¹⁵¹ Interessanterweise zeigte eine retrospektive Untersuchung an fünf universitären Zentren in Deutschland (201 Behandlungszyklen bei n = 86 Patienten), dass MTX häufiger zur Therapie der GPP eingesetzt wurde als Acitretin (20,9 % vs 13,9 %), gefolgt von Fumarsäureestern, Biologika, CsA und Apremilast. Die Wirksamkeit war mit nur 25 % exzellentem und 33,3 % partiellem Ansprechen sowie 4 Monaten medianem „*Drug Survival*“ deutlich geringer als bei Acitretin (exzellentes Ansprechen 40,9 %, medianes *Drug Survival* 12 Monate) oder Biologika (exzellente Wirksamkeit 47,4 %, medianes *Drug Survival* 13 bis 36 Monate).⁵¹

Ferner gibt es viele Fallberichte oder Fallserien mit 2 oder 3 Patienten (Tabelle S3 Appendix). MTX wurde darin meistens in Dosierungen bis 15 mg / Woche oral oder subkutan (oft nicht spezifiziert) verabreicht. Manchmal wurde es initial kurzzeitig mit systemischen Glukokortikoiden kombiniert. Insgesamt wurden gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dokumentiert. Allerdings gab es auch Fälle, in denen MTX nicht wirkte oder wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt werden musste. Kombinationen mit dem in Deutschland nicht mehr zugelassenen Etreinat wurden manchmal kurzfristig erfolgreich eingesetzt. Effektive Kombinationen von MTX mit TNF-Inhibitoren sind in anderen Indikationen beschrieben.²⁰⁵

Empfehlung: Zusammenfassend wirkt MTX bei GPP bei bekanntem Sicherheitsprofil. Es kann als Therapie der zweiten Wahl zur Erhaltungstherapie empfohlen werden. Zur Therapie eines GPP-Schubes kann die Gabe von MTX (*off label*) erwogen werden.

4.4.1.5 Apremilast

Apremilast ist nicht zur Therapie der GPP zugelassen. In Deutschland ist es zur Behandlung erwachsener Patienten mit Plaque-Psoriasis und Psoriasisarthritis zugelassen.²⁰⁶ Apremilast ist ein oral verfügbarer Inhibitor der Phosphodiesterase 4 (PDE4). Durch die intrazelluläre Akkumulation von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) verschiebt es das Zytokinprofil in Richtung Entzündungshemmung. Es wurden keine klinischen Studien zur GPP beschrieben, lediglich der kasuistische Einsatz bei fünf Patienten (Tabelle S4 Appendix). Es waren vier

männliche Patienten,^{51,207–209} wobei zwei bereits zuvor mit Biologika therapiert wurden und bei einem dieser Patienten eine Kombination von Infliximab-Infusionen und Apremilast gegeben wurde. Der dritte Patient erhielt Apremilast als erste Therapie und der vierte nach Vortherapie mit MTX. Zwei der Patienten sprachen gut auf Apremilast an. Ein Patient erlitt einen starken GPP-Schub, der unter Adalimumab vollständig rückläufig war. Eine Patientin ohne vorherige Systemtherapie sprach nicht auf Apremilast an.⁵¹

4.4.1.6 Dapson

Dapson ist in Deutschland zur Therapie der pustulösen Psoriasis zugelassen,²¹⁰ was die Therapie der GPP einschließt. Es gehört zu den Sulfonen und wirkt antibiotisch und entzündungshemmend. Bislang wurden keine klinischen Studien zur GPP beschrieben. Lediglich vier Fallberichte wurden gefunden,^{211–214} wobei drei ein gutes Ansprechen bei Kindern in einer Dosierung von 25 mg bis 50 mg pro Tag zeigten (Tabelle S4 Appendix). Zwei der Kinder benötigten nur eine vorübergehende Therapie, die zu vollständiger Abheilung der GPP führte. Hingegen zeigte ein 10-jähriges Mädchen bei einer Dosisreduktion sowie einem Auslassversuch Rückfälle, so dass die Therapie mit Dapson (50 mg / d) fortgesetzt wurde.²¹⁴ Ein 47-jähriger Mann mit GPP sprach gut auf die Therapie mit Dapson (125 mg bis 200 mg / d) in Kombination mit Triamcinolon (8 bis 12 mg / d oral) an.²¹³ In einer retrospektiven Analyse wird auch eine Patientin mit Impetigo herpetiformis unter Dapson erwähnt, wobei Angaben zu Dosis und Therapiedauer fehlen.³²

4.4.1.7 Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) ist in Deutschland zur Therapie der GPP nicht zugelassen. Durch Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und reduzierte Bildung von T- und B-Zellen wirkt es immunsuppressiv. Eine Kasuistik beschreibt einen 46-jährigen Mann, der bei einem schweren GPP-Schub mit Bakteriämie nach Reduktion der Therapie mit Methylprednisolon eine Krankheitskontrolle unter der Kombination einer antibiotischen Therapie, Methylprednisolon (Erhaltungsdosis von 8 mg / d) und MMF (2 g / d) zeigte (Tabelle S4 Appendix).²¹⁵ Die antibiotische Therapie konnte beendet und Methylprednisolon ausgeschlichen werden. Nach Beendigung der MMF-Therapie nach insgesamt 4 Wochen benötigte der Patient im Nachbeobachtungszeitraum von 4 Monaten bei Wohlbefinden keine weitere Therapie.

Empfehlung: Apremilast (*off label*) oder Dapson können bei GPP als Therapeutika der dritten Wahl erwogen werden. Mycophenolatmofetil (*off label*) kann nicht empfohlen werden.

4.4.2 Biologika

4.4.2.1 TNF-Inhibitoren

Tumor Nekrose Faktor (TNF)-Inhibitoren sind in Deutschland nicht zur Therapie der GPP zugelassen. Die monoklonalen Antikörper Adalimumab und Certolizumab sind indiziert zur Erstlinien-Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und zur Zweitlinien-Therapie der Psoriasisarthritis.^{216,217} Das Fusionsprotein Etanercept, das TNF α und TNF β bindet, sowie der monoklonale Antikörper sind zur Zweitlinien-Therapie für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis und für die Psoriasisarthritis zugelassen.^{218,219}

Es gibt einarmige prospektive Studien zu Adalimumab, Certolizumab und Infliximab bei der GPP (Tabelle 7). Ferner gibt es retrospektive Daten, wobei in diesen die TNF-Blocker öfter als Gesamtgruppe ohne Aufschlüsselung nach Wirkstoff behandelt werden (Tabelle S5 Appendix). In einer retrospektiven Studie aus Japan mit 1516 Patienten erhielten Patienten, die mit Adalimumab oder Infliximab therapiert wurden, häufiger zusätzlich orale Glukokortikoide als diejenigen, die mit anderen Biologika behandelt wurden. Die Morbidität der Anti-TNF-Behandelten entsprach derjenigen der Patienten mit anti-IL-17-Therapie.⁶³

Mehrfach wurde das erstmalige Auftreten der GPP unter Anti-TNF-Therapie berichtet.²²⁰

Zum *Drug Survival* von Systemtherapien der GPP wurden 201 Behandlungsverläufe analysiert.⁵¹ Von diesen Patienten wurden 53 mit TNF-Blockern behandelt. Adalimumab hatte in dieser Gruppe das höchste mediane *Drug Survival*, gefolgt von Etanercept und Infliximab. Certolizumab war nicht angewandt worden. Das mediane *Drug Survival* betrug 17 Monate und lag damit unter dem von IL-17A-Antagonisten mit 35 Monaten und dem von IL-23- und IL-12/23 Antagonisten mit 36 Monaten.⁵¹

Adalimumab

In einer *Open-Label* Phase-3-Studie aus Japan erhielten 10 Patienten mit GPP Adalimumab über 52 Wochen.⁷⁰ Der primäre Endpunkt war das Ansprechen nach 16 Wochen. Als Ansprechen galt entweder Erscheinungsfreiheit oder eine Verbesserung des GPP-Schweregrads gemäß der JDA (*Japanese Dermatological Association*), nach folgenden Kriterien: Betrug der Ausgangswert 3, dann galt eine Reduktion von ≥ 1 als Ansprechen. War

der Score ≥ 4 , galt eine Reduktion von ≥ 2 Punkten als Ansprechen. Die Dosis betrug 80 mg s.c. zu Woche 0, im Anschluss 40 mg s.c. jede 2. Woche. Ab Woche 8 war es möglich, die Dosis auf 80 mg s.c. zu steigern, um ein Ansprechen zu erreichen, wovon fünf Patienten Gebrauch machten. Der primäre Endpunkt wurde von 7 von 10 Patienten erreicht, wobei in 3 Fällen eine Dosisescalation auf 80 mg s.c. erfolgt war. Die zusätzliche Einnahme einer vorbestehenden stabilen Dosis von Etretinat (≤ 20 mg/Tag) (n = 3), MTX (n = 2) oder Ciclosporin (n = 2) war während der Studie möglich. Glukokortikoide p.o. (n = 1) waren zur Ausgangsvisite bis zu einer Dosis von 10 mg / Tag erlaubt, mussten aber bis Woche 4 abgesetzt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei zwei Patienten in Form einer bakteriellen Colitis sowie einer Verschlechterung der GPP auf.⁷⁰ Es gibt viele Kasuistiken zu guter Wirksamkeit von Adalimumab bei GPP (Tabelle S5 Appendix).^{154,198,201,221–227}

Empfehlung: Für den akuten Schub der GPP kann Adalimumab (*off label*) empfohlen werden, aufgrund des langsameren Wirkeintritts im Vergleich zu Infliximab i.v. als Mittel der zweiten Wahl. Zur Erhaltungstherapie wird Adalimumab (*off label*) als eine Therapie der ersten Wahl empfohlen. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 80 mg alle 2 Wochen oder 40 mg wöchentlich s.c. gesteigert werden.

Certolizumab Pegol

In einer Studie aus Japan wurden sieben Patienten mit GPP ab einem Alter von 20 Jahren nach Aufsättigung mit Certolizumab (400 mg s.c. in Wochen 0, 2, 4) im Verhältnis 1 : 1 entweder mit 200 mg oder 400 mg Certolizumab s.c. alle 2 Wochen für insgesamt 52 Wochen behandelt.²²⁸ Alle zeigten nach 16 Wochen gutes oder sehr gutes Ansprechen (*General Improvement Score*) und wurden bis Woche 52 weiter behandelt (Tabelle 7). Zudem war es möglich, bei Patienten, die unter 200 mg keine Besserung gezeigt hatten, die Dosis ab Woche 16 auf 400 mg zu erhöhen. Dies war bei einem Patienten notwendig. Nach 52 Wochen hielt die Besserung bei sechs der sieben Patienten an.²²⁸ Bei zwei Patienten traten Neutropenie und Psoriasis pustulosa als schwerwiegende Ereignisse auf. Es gab ferner zwei Kasuistiken zu Certolizumab bei Schwangeren (Abschnitt 3.6 Therapie in der Schwangerschaft und Tabelle S5 Appendix).

Empfehlung: Certolizumab (*off label*) wird zur Erhaltungstherapie bei GPP als erste Wahl empfohlen. Bei unzureichender Wirksamkeit der 200-mg-Dosis kann die Steigerung auf 400 mg alle 2 Wochen erfolgen. Beim akuten Schub der GPP kann Certolizumab (*off label*) empfohlen werden, aufgrund des langsameren Wirkeintritts im Vergleich zu Infliximab i.v. als

Therapeutikum der zweiten Wahl. Eine wichtige Rolle spielt das Medikament bei schwangeren Patientinnen (Abschnitt 4.6 Therapie in der Schwangerschaft).

Etanercept

Zur Therapie der GPP mit Etanercept gibt es keine prospektiven Studien. In einer retrospektiven multizentrischen Studie aus dem Jahr 2021 wurden 18 Behandlungsverläufe von GPP-Patienten mit Etanercept beschrieben.⁵¹ Etanercept wurde hier in jeweils 3 Fällen mit MTX und Prednisolon kombiniert. In 3 Fällen gab es kein Ansprechen, 3 weitere Patienten sprachen nur partiell an, 6 Patienten zeigten eine exzellente Therapieantwort, in den übrigen Fällen war das Ansprechen nicht dokumentiert. Im Verlauf wurde die Behandlung bei 14 Patienten beendet. Das mediane *Drug Survival* lag bei 10 Monaten.⁵¹ In einer Fallserie aus dem Jahr 2008 wurden 6 GPP-Patienten mit Etanercept behandelt.²²⁹ Für 48 Wochen wurde Etanercept entweder mit 25 mg s.c. oder 50 mg s.c. 2x wöchentlich verabreicht. Es zeigte sich, dass 50 mg s.c. effektiver war und hier auch die Wirkung rascher (nach 4 Wochen) einsetzte. Bei stabilem Befund konnte die Dosis nach 24 Wochen auf 25 mg s.c. alle 2 Wochen reduziert werden und der Hautbefund blieb stabil.²²⁹ Kasuistisch wird ebenfalls ein gutes Ansprechen der GPP auf Etanercept beschrieben.^{222,230–232} In einem Bericht wurde Etanercept mit Ciclosporin kombiniert.²³¹ Für genaue Angaben zu den Fallserien und Fallberichten wird auf Tabelle S5 Appendix verwiesen.

Empfehlung: Etanercept (*off label*) wird zur Erhaltungstherapie der GPP als Medikament der ersten Wahl empfohlen. Im akuten Schub kann es als Therapie der zweiten Wahl (*off label*) empfohlen werden.

Infliximab

Im Jahr 2017 wurde aus Japan eine multizentrische einarmige Phase-III-Studie publiziert, in der 7 Patienten mit GPP über 40 Wochen intravenös mit Infliximab therapiert wurden (SPREAD-Studie).²³³ Eingeschlossen wurden Patienten, die mit Infliximab bereits eine mindestens 75 % Besserung des Ausgangsbefundes erfahren hatten und im Weiteren dann auf einen Wert unter 50 % des Ausgangsbefundes fielen (jeweils quantifiziert mittels des PASI). Die achtwöchentliche Dosis wurde in diesen Fällen von 5 mg / kg KG auf 10 mg / kg KG erhöht. Der Schweregrad der Hauterkrankung wurde gemäß JDA-GPPSI (*Japanese Dermatological Association Severity Index of GPP*) in Woche 0 bei 71 % als leicht und bei 29 % als mäßig eingestuft.^{233,234} In Woche 24 und Woche 40 wurde die Ausprägung bei allen Patienten als leicht bewertet. (Tabelle 7). Ein schwerwiegendes Ereignis trat auf,

wurde aber nicht spezifiziert.²³³ Inzwischen beschreiben viele Fallserien überwiegend gutes und rasches Ansprechen der GPP auf intravenöses Infliximab.^{200,225,235–242} In einigen Fällen wurde Infliximab i.v. mit Acitretin kombiniert. Für Details wird auf Tabelle S5 verwiesen. Aus anderen Indikationen ist bekannt, dass es insbesondere nach Therapiepausen bei Infliximab i.v. aufgrund von *Anti-Drug*-Antikörpern zum Wirkverlust oder Infusionsreaktionen kommen kann, was beim Therapiemanagement berücksichtigt werden muss.^{243,244}

Im November 2019 wurde ein Infliximab-Biosimilar für die subkutane Anwendung zugelassen.²⁴⁵ Diese Zulassung bezieht sich auf die Gabe von 120 mg alle 2 Wochen, beginnend 4 Wochen nach der 2. Infusion mit 5 mg / kg KG. Es handelt sich dabei um ein Biosimilar, das dem bereits zugelassenen Infliximab sehr ähnlich ist. Infliximab s.c. wurde zugelassen, da es gegen rheumatoide Arthritis und ankylosierende Spondylitis genauso gut wirkte wie das Referenzarzneimittel.²⁴⁶ Dies führt auch zur Zulassung für die übrigen Indikationen des Referenzarzneimittels, und Infliximab s.c. ist damit - wie Infliximab i.v. - zur Therapie der GPP nicht zugelassen.²⁴⁷ Für die Therapie der GPP liegen für Infliximab s.c. bisher keine Daten vor. Intravenöses Infliximab galt lange Zeit als Therapie der Wahl im akuten Schub der GPP aufgrund des erfahrungsgemäß schnellen Ansprechens.

Bei der Subkutangabe von Infliximab zeigen sich im Vergleich zur intravenösen Verabreichung ähnlich hohe oder niedrigere *Anti-Drug*-Antikörper. An der Injektionsstelle kann es zu Lokalreaktionen kommen, anaphylaktische Systemreaktionen wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die subkutane Anwendung kann für Patienten praktikabler sein, da sie auch zuhause durchgeführt werden kann - auch wenn die Injektionsintervalle kürzer als bei der intravenösen Therapie sind.²⁴⁸

Empfehlung: Infliximab (*off label*) wird sowohl für den akuten Schub der GPP als auch zur Erhaltungstherapie als erste Wahl empfohlen. Es wird empfohlen, beim Schub der GPP Infliximab i.v. zu behandeln aufgrund des schnellen Ansprechens und der gewichtsadaptierten Dosierung. Die Umstellung einer begonnenen intravenösen Infliximabgabe auf subkutane Applikation kann bei stabil gutem Befund empfohlen werden.

4.4.2.2 Ustekinumab

Ustekinumab ist nicht zur Therapie der GPP zugelassen. Es ist ein gegen die Zytokine IL-12 und IL-23 gerichteter humaner monoklonaler Antikörper. Es ist zur Behandlung der Plaque-Psoriasis und der Psoriasisarthritis als Zweitlinientherapie zugelassen.²⁴⁹

In der Literatur sind keine prospektiven klinischen Studien zur GPP beschrieben.

In einer retrospektiven multizentrischen Studie aus dem Jahr 2021 wurden 14 Behandlungsverläufe von Patienten mit GPP beobachtet (in einem Fall in Kombination mit Methotrexat und in zwei Fällen mit Prednisolon).⁵¹ In einem Fall zeigte sich kein Ansprechen, drei weitere sprachen partiell an; zwei Fälle zeigten eine exzellente Therapieantwort, in den übrigen Fällen war das Ansprechen nicht dokumentiert. Im Verlauf wurde bei 6 Patienten die Behandlung beendet. Ustekinumab hat, wie auch IL-17A-Inhibitoren, ein hohes medianes *Drug-Survival* von etwa 3 Jahren.⁵¹

In einer retrospektiven Studie aus Japan mit insgesamt 1516 Patienten mit GPP erhielten 15 Ustekinumab.⁶³ Im Vergleich zu den Patienten, die mit anderen Biologika (gegen TNF oder IL-17A) therapiert wurden, hatten die mit Ustekinumab behandelten Patienten im Vergleich eine höhere Morbidität und waren älter als in den beiden anderen Therapiegruppen, so dass ein Vergleich des Therapieergebnisses zwischen den Gruppen nicht aussagekräftig ist.⁶³

In einer Fallserie wurden vier Patientinnen mit GPP mit Ustekinumab behandelt. In 3 Fällen wurde zusätzlich niedrig dosiertes Acitretin verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 17 und 44 Monaten. In allen vier Fällen wurde gutes Ansprechen ohne Wirkverlust dokumentiert.²⁵⁰ Dieser und weitere Fallberichte sind in der Tabelle S5 Appendix dargestellt.^{250–253}

Empfehlung: Ustekinumab (*off label*) kann als Therapie der zweiten Wahl des akuten Schubs sowie als Erhaltungstherapie der GPP empfohlen werden.

4.4.2.3 IL-17- und IL-17R-Antagonisten

IL-17- und IL-17R-Antagonisten sind in Deutschland nicht zur Therapie der GPP zugelassen. Es gibt einarmige prospektive klinische Studien zu Secukinumab, Brodalumab und Ixekizumab, die in Japan zur Zulassung dieser Medikamente führten (Tabelle 7).

Viele Publikationen zu IL-17-Antagonisten bei GPP stammen aus Japan. Eine umfangreiche retrospektive Untersuchung von 1516 hospitalisierten Patienten beinhaltet die Auswertung von 102 Patienten, die mit IL-17-Antagonisten behandelt wurden.⁶³ Nach ihrem Markteintritt wurden IL-17-Antagonisten vergleichbar häufig wie TNF-Antagonisten eingesetzt. Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre (Spanne: 47 bis 76). Die gleichzeitige orale Einnahme von Medikamenten wurde bei 56 % der Patienten berichtet, davon wurden systemische Glukokortikoide bei 37 % der Patienten genutzt. In dieser retrospektiven Untersuchung hatte die Gesamtgruppe der mit Biologika behandelten Patienten (TNF-, IL-17- oder IL-12/23-Inhibitoren) eine geringere Mortalität während des Krankenhausaufenthalts, eine geringere Morbidität und weniger intensivmedizinische Betreuung als die beiden anderen

Therapiegruppen (systemische Glukokortikoide und andere orale Therapien), wobei sich die Basischarakteristika der drei Therapiegruppen unterschieden.⁶³ Das mittlere Alter der mit IL-17-Blockern behandelten Patienten war höher als das der mit TNF-Blockern behandelten. Die Therapieergebnisse der beiden Gruppen waren insgesamt ähnlich.⁶³ Im Weiteren werden die publizierten Erfahrungen für die einzelnen IL-17- und IL-17R-Antagonisten aufgeführt (Tabellen 7 und S5 Appendix).

Secukinumab

Secukinumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen IL-17A, ist in Deutschland nicht zur Behandlung der GPP zugelassen. Es ist zur Therapie der Plaque-Psoriasis und Psoriasisarthritis zugelassen.²⁵⁴

Zum Einsatz von Secukinumab bei Patienten mit GPP gibt es zahlreiche Publikationen. In einer multizentrischen Phase III Studie in Japan wurden zwölf Patienten mit GPP mit Secukinumab behandelt.²⁵⁵ Die Dosierung lag in dieser Studie bei 150 mg s.c. mit initialer Aufdosierung (150 mg s.c. in Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, danach alle 4 Wochen). Patienten ohne ausreichendes Ansprechen konnten die Dosierung ab Woche 8 auf 300 mg s.c. erhöhen. Vier Patienten erhielten gleichzeitig eine Therapie mit Ciclosporin, zwei Patienten mit Etretnat, ein Patient mit Etretnat plus Prednisolon und ein Patient mit MTX. Neun Patienten sprachen sehr gut und einer gut an. Bei einem Patienten besserten sich die Symptome nicht und von einem weiteren Patienten waren keine Daten verfügbar.²⁵⁵

In einer retrospektiven multizentrischen *Drug-Survival-Analyse* aus dem Jahr 2021 sind 14 erwachsene Patienten mit GPP enthalten, die mit Secukinumab therapiert wurden (Standarddosierung). Zwei Patienten erhielten zusätzlich Prednisolon und zwei weitere MTX. Sechs Patienten sprachen sehr gut und drei gut an. Bei einem Patienten besserte sich die GPP nicht und von 4 Patienten waren keine Daten verfügbar.⁵¹

In einer Fallserie aus China wurden zehn Patienten mit GPP, ein Patient mit GPP und gleichzeitiger Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau sowie zwei Patientinnen mit GPP während der Schwangerschaft (Impetigo herpetiformis) mit Secukinumab behandelt. Diese Untersuchung umfasst auch vier Kinder im Alter zwischen ein und neun Jahren. Alle Patienten in dieser Publikation sprachen auf die Therapie an, zwölf mit kompletter Remission und ein Patient mit partieller Besserung.²⁵⁶

Zu Kindern mit GPP gibt es weitere umfangreiche Informationen zum Einsatz von Secukinumab. In einer retrospektiven Studie mit 20 Kindern (Durchschnittsalter 9,5 ($\pm 1,85$) Jahre) erhielten 18 Secukinumab in einer Dosierung von 150 mg s.c. und zwei von 300 mg s.c.. Alle 20 Patienten zeigten eine komplette Remission der Symptome.²⁵⁷

Neben diesen Studien mit jeweils mehr als zehn Patienten gibt es weitere Fallserien und Einzelfallberichte zu Secukinumab bei Erwachsenen und Kindern mit GPP (Tabelle S5 Appendix).^{258–276}

Ixekizumab

Ixekizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IL-17A, ist in Deutschland nicht zur Behandlung von GPP zugelassen. Es ist zur Therapie für die Plaque-Psoriasis und Psoriasisarthritis zugelassen.²⁷⁷

In einer multizentrischen japanischen Phase-III-Studie erhielten fünf Patienten mit GPP Ixekizumab in der für die Plaque-Psoriasis zugelassenen Standarddosierung (160 mg s.c. in Woche 0, 80 mg s.c. alle 2 Wochen bis Woche 12, danach 80 mg s.c. alle 4 Wochen). Begleitende topische Glukokortikoidtherapie und/ oder systemische Glukokortikoide (≤ 10 mg pro Tag Prednisolonäquivalent) waren erlaubt. Nach 24 Wochen waren zwei Patienten symptomfrei, zwei erfuhren eine über 90 %ige Verbesserung und ein Patient eine moderate Verbesserung.^{278,279}

In einer offenen Behandlungsstudie wurden sieben Patienten mit GPP für 12 bis 20 Wochen mit Ixekizumab behandelt. Die Dosierung entsprach der für Plaque-Psoriasis zugelassenen. Fünf Patienten zeigten eine sehr gute und ein Patient eine gute Verbesserung; bei einem Patienten verschlechterten sich die Symptome.²⁸⁰

In einer Fallserie aus dem Jahr 2020 wurden zehn Patienten mit GPP im Alter zwischen 47 und 89 Jahren mit Ixekizumab behandelt. Sechs davon wurden gleichzeitig mit Etreinat und drei sowohl mit MTX als auch einer GMA behandelt. Zwei Patienten zeigten eine komplette Remission, vier waren nahezu erscheinungsfrei und drei sprachen gut an. Von einem Patienten waren keine Daten zum Therapieansprechen verfügbar.²⁸¹

In der 2021 publizierten *Drug-Survival-Analyse* wurde auch über sieben Patienten mit GPP berichtet, die mit Ixekizumab behandelt wurden. Die Dosierung entsprach hierbei der Standarddosierung für Plaque-Psoriasis. Ein Patient wurde gleichzeitig mit MTX behandelt.

Drei Patienten zeigten sehr gute, zwei gute und einer keine Symptomverbesserung. Von einem Patienten waren keine Daten verfügbar.⁵¹

Eine Fallserie aus dem Jahr 2022 enthält neun Patienten mit GPP, bei denen nach einer Erstdosis von 160 mg s.c. für 7 bis 14 Tage systemische Entzündungsparameter untersucht wurden. Alle Patienten wurden zusätzlich mit GMA behandelt. Die Publikation enthält keine Informationen über das klinische Ansprechen der GPP, zeigt aber, dass die systemischen Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl und CRP) bereits nach einem bis vier Tagen signifikant abfielen.²⁸²

Weitere Fallberichte zu Ixekizumab bei GPP sind in Tabelle S5 Appendix zusammengefasst.^{268,283–286}

Brodalumab

Brodalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an die Rezeptoruntereinheit A des IL-17-Rezeptors bindet (IL-17RA). Es blockiert dadurch die Wirkung von IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C und IL-17E. Brodalumab ist in Deutschland nicht zur Behandlung der GPP zugelassen. Es ist zur Therapie der Plaque-Psoriasis zugelassen.²⁸⁷

In einer japanischen Phase-III-Studie aus dem Jahr 2017 wurde bei zwölf Patienten mit GPP Brodalumab in einer Dosierung von 140 mg s.c. in den Wochen 0, 1 und 2 und danach alle 2 Wochen eingesetzt. Die Erhöhung auf 210 mg s.c. war ab Woche 4 möglich, wovon drei Patienten Gebrauch machten. Ein Patient wurde begleitend mit einem Retinoid behandelt. Nach zwölf Wochen zeigten drei Patienten eine komplette Remission, sieben eine sehr gute und einer eine gute Besserung der Symptome. Bei einem Patienten verschlechterten sich die Symptome.²⁸⁸

In einer retrospektiven Analyse entwickelten drei von 77 Patienten mit Plaque-Psoriasis nach Absetzen von Brodalumab eine GPP.²⁸⁹

Bei einem Patienten, der Brodalumab in der Standarddosierung für Plaque-Psoriasis erhielt, besserten sich die GPP-Symptome rasch; er entwickelte jedoch eine Autoimmun-Hepatitis und primär biliäre Cholangitis (*Overlap*), weswegen Brodalumab abgesetzt wurde.⁶⁰

Bimekizumab

Bimekizumab, ein humanisierter Antikörper gegen IL-17A und F, ist in Deutschland nicht zur Behandlung der GPP, allerdings zur Therapie der Plaque-Psoriasis und der Psoriasisarthritis zugelassen.²⁹⁰

Bisher existieren keine Fallberichte oder Studien zum Einsatz von Bimekizumab bei Patienten mit GPP. Eine Wirksamkeit ist jedoch angesichts der Evidenz zu den weiteren IL-17-Antagonisten zu vermuten.

Empfehlung: Secukinumab (*off label*) und Ixekizumab (*off label*) werden sowohl für die Behandlung eines Schubes der GPP als auch in der Erhaltungstherapie empfohlen. Brodalumab kann sowohl für die Behandlung eines Schubes der GPP als auch in der Erhaltungstherapie empfohlen werden. Bimekizumab kann sowohl für die Behandlung eines Schubes der GPP als auch in der Erhaltungstherapie der GPP empfohlen werden.

4.4.2.4 IL-23-Antagonisten

IL-23-Antagonisten sind in Deutschland nicht zur Therapie der GPP zugelassen. Es gibt prospektive klinische Studien zu Guselkumab und Risankizumab (Tabelle 7).

Guselkumab

Guselkumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen IL-23, der in Deutschland nicht für die Behandlung der GPP zugelassen ist. Es ist in Deutschland zur Therapie der Plaque-Psoriasis und Psoriasisarthritis zugelassen.²⁹¹

Eine multizentrische Phase-III-Studie an 23 japanischen Zentren aus dem Jahr 2018 schloss insgesamt zehn Patienten mit GPP ein.²⁹² Die Therapie erfolgte mit Guselkumab 50 mg s.c. in den Wochen 0 und 4, danach erfolgten die Injektionen alle 8 Wochen. Patienten, die bis Woche 20 nicht ausreichend ansprachen, konnten dann 100 mg s.c. alle 8 Wochen erhalten. Nach 16 Wochen Behandlung zeigten zwei Patienten eine sehr gute, zwei eine gute und drei eine minimale Verbesserung der Symptome. Ein Patient zeigte keine Verbesserung und bei zwei Patienten verschlechterte sich der Hautbefund. In Woche 20 wurde bei fünf Patienten die Dosierung auf 100 mg s.c. alle 8 Wochen gesteigert, vier dieser Patienten beendeten die Studie regulär nach 52 Wochen, drei von diesen hatten einen IGA-Wert (*Investigator global Assessment*) von 0 oder 1.²⁹²

Risankizumab

Risankizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IL-23, ist in Deutschland nicht zur Behandlung der GPP zugelassen. Er ist zur Therapie der Plaque-Psoriasis und Psoriasisarthritis zugelassen.²⁹³

In einer japanischen Phase-III-Studie wurden acht Patienten mit GPP randomisiert; jeweils vier Patienten erhielten Risankizumab in Dosen von 75 mg s.c. beziehungsweise 150 mg s.c. jeweils in Wochen 0 und 4, sowie im Anschluss alle 12 Wochen. Nach 16 Wochen Behandlung zeigten sieben Patienten ein sehr gutes Therapieansprechen, ein Patient, der mit 75 mg s.c. behandelt wurde, sprach gut an. Nach 52 Wochen waren fünf Patienten noch in der Studie, alle zeigten zu diesem Zeitpunkt ein sehr gutes Therapieansprechen.²⁹⁴

Zwei weitere Kasuistiken zu Patienten mit GPP und eine zu einem Patienten mit anulärer Psoriasis pustulosa beschreiben die Therapie mit Risankizumab in der Standarddosierung für Plaque-Psoriasis. Ein Patient erhielt zusätzlich topische Glukokortikoide und eine PUVA-Therapie für 3 Wochen. Zwei Patienten zeigten eine komplette Remission und einer sprach gut an (Tabelle S5 Appendix).^{295–297}

Tildrakizumab

Tildrakizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen IL-23, der nicht zur Behandlung der GPP zugelassen ist.

Bisher existieren weder Fallberichte noch klinische Studien zum Einsatz bei GPP. Aufgrund indirekter Evidenz vermuten die Autoren im Vergleich zu den anderen IL-23-Antagonisten eine etwas schlechtere Wirksamkeit.

Empfehlung: Risankizumab (*off label*) und Guselkumab (*off label*) werden sowohl zur Behandlung von GPP-Schüben als auch zur Erhaltungstherapie empfohlen. Tildrakizumab (*off label*) kann zur Behandlung von GPP-Schüben als auch zur Erhaltungstherapie erwogen werden.

4.4.2.5 IL-1-Inhibitoren

Biologika, die IL-1 inhibieren, sind in Deutschland nicht zur Therapie der GPP zugelassen. Die IL-1-Hemmung wird als Therapieoption bei GPP diskutiert.^{9,51,298,299} Auf dem deutschen Markt sind Anakinra (IL-1-Rezeptorantagonist) und Canakinumab (Antikörper gegen Interleukin-1 β) verfügbar. Anakinra ist zugelassen gegen rheumatoide Arthritis in Kombination mit MTX und in bestimmten Situationen bei COVID-19,³⁰⁰ Canakinumab zur Behandlung der Gichtarthritits.³⁰¹ Beide Wirkstoffe sind für autoinflammatorische Syndrome wie cryopyrinassoziierte periodische Syndrome, das familiäre Mittelmeerfieber und das Still-Syndrom zugelassen.^{300,301} Der IL-1 β -Inhibitor Gevokizumab ist in Deutschland nicht zugelassen.

Es gibt eine einarmige, prospektive klinische Studie zu Anakinra bei pustulöser Psoriasis, in die auch fünf Patienten mit GPP eingeschlossen wurden (Tabelle 7),³⁰² während es zu den IL-1 β -Inhibitoren keine prospektiven klinischen Studien gibt.

In einer Studie hatten von 18 Patienten mit pustulöser Psoriasis fünf eine GPP. Anakinra wurde s.c. für insgesamt 12 Wochen verabreicht, beginnend mit einer Dosis von 100 mg / Tag, wobei die Dosis alle 4 Wochen um 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 300 mg / Tag gesteigert werden konnte. Der primäre Endpunkt war eine mindestens 50%ige Besserung des *Total Body Surface Area Involvement* (TBSAI) an Woche 12, der von sieben von 14 auswertbaren Patienten erreicht wurde. Angaben zum Ansprechen der GPP-Patienten als separate Untergruppe gab es nicht.³⁰²

Insgesamt gibt es weitere Berichte über 10 GPP-Patienten, die mit Biologika behandelt wurden, die direkt in den IL-1-Signalweg eingreifen (siehe Tabelle S5 Appendix).^{226,303–308} Acht der Patienten wurden mit dem IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra behandelt, darunter ein Säugling.³⁰⁶ Ein Patient wurde mit dem IL-1 β -Inhibitor Canakinumab³⁰⁷ und zwei Patienten mit dem IL-1 β Inhibitor Gevokizumab behandelt³⁰⁸. Insgesamt sprachen systemische Symptome wie Fieber und serologische Parameter wie Leukozytenzahl sehr gut auf die Therapien an. Zumindest sieben von acht der mit Anakinra behandelten Patienten sprachen initial gut an. Die Nachbeobachtungszeiten waren überwiegend kurz, so dass die Langzeiteffektivität nicht beurteilt werden kann. Bei einer Patientin trat ein sekundärer Wirkverlust auf,^{303,304} ein Patient brach die Therapie wegen Ineffektivität oder sekundärem Wirkverlust ab,³⁰⁵ und bei drei Patienten wurde die Therapie am Ende der Nachbeobachtungszeit fortgesetzt. Ein Patient musste Anakinra wegen Nebenwirkungen bei vermuteter Hypersensitivitätsreaktion absetzen. Er erhielt dann Canakinumab, das zur Remission während der einjährigen Nachbeobachtung führte.³⁰⁷ Die beiden mit Gevokizumab behandelten Patienten beendeten die Therapie innerhalb von 3 Monaten, einer wegen einer Infektion, die andere wegen unzureichenden Ansprechens.³⁰⁸

Empfehlung: Die Therapie der GPP mit Anakinra (*off label*) oder Canakinumab (*off label*) kann als Therapie der dritten Wahl erwogen werden, das heißt, sofern Therapien der ersten oder zweiten Wahl erfolglos waren, nicht durchgeführt werden können oder keinen ausreichenden Erfolg erwarten lassen. Eine Therapie mit Gevokizumab kann nicht empfohlen werden, da es von der *European Medicines Agency* (EMA) nicht zugelassen ist und kein Vorteil gegenüber den für andere Indikationen zugelassenen Biologika Anakinra und Canakinumab ersichtlich ist.

4.4.2.6 IL-36-Rezeptor-Blocker

Spesolimab

Spesolimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den IL-36R. Er ist in Deutschland zur Therapie von GPP-Schüben bei Erwachsenen zur intravenösen Therapie zugelassen und als subkutane Therapie zur Vorbeugung von Schüben der GPP ab 12 Jahren zugelassen.³⁰⁹ Die bedingte Zulassung von Spesolimab zur intravenösen Therapie durch die EMA erfolgte im Dezember 2022, im September 2023 wurde sie bis zum 12.12.2024 für die EU verlängert. Spesolimab wurde vom Hersteller allerdings in Deutschland als einzigem EU-Mitgliedsland vom Markt genommen und ist aktuell nur eingeschränkt verfügbar. Dies geschah, nachdem im AMNOG-Verfahren des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dem Präparat kein Zusatznutzen zugesprochen wurde. Das IQWiG sah die vorgelegten Daten mangels Vergleiches gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet an, um einen Zusatznutzen festzustellen. Aktuell (12/2024) ist unseres Wissens nach Spesolimab s.c. noch nicht verfügbar.

Mit der Identifizierung von Mutationen im Gen, das den IL-36-Rezeptorantagonisten (IL-36RA) kodiert, *IL36RN*, als genetische Ursache einer GPP, gilt der IL-36 Signalweg und insbesondere der IL-36-Rezeptor (IL-36R) als potentiell therapeutisches Ziel. Spesolimab i.v. hat als einziges Biologikum in Deutschland eine Zulassung zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit GPP, nachdem die placebokontrollierte Phase-II-Studie Effisayil 1 ein positives Ergebnis gezeigt hatte.³¹⁰ Die empfohlene Dosis ist eine intravenöse Infusion von 900 mg. Bei persistierender Schubsymptomatik kann nach einer Woche eine weitere Infusion von 900 mg verabreicht werden. Bisher liegen nur wenige Daten zu Wiederholungsbehandlung bei einem nachfolgenden Schub vor.³⁰⁹ Eine Zulassung von Spesolimab zur Behandlung der GPP besteht auch in den USA, Kanada, Japan, China, Taiwan und Brasilien.

In eine einarmige Phase-I-Studie mit Spesolimab 10 mg / kg KG als einmalige intravenöse Gabe wurden sieben Patienten eingeschlossen, von denen drei eine homozygote Mutation in *IL36RN* hatten (Tabelle 7).⁷⁵ Alle Patienten hatten einen GPPGA von drei und einen Pustel-Subscore zwischen 2 und 4. Während unerwünschte Ereignisse bei allen Patienten auftraten, waren darunter keine schweren (*severe*) oder schwerwiegenden (*serious adverse events*), Vier der unerwünschten Ereignisse wurden als durch das Prüfpräparat ausgelöst (*drug-related*) eingeschätzt. Nach einer Woche hatten fünf von sieben Patienten und nach 4 Wochen alle sieben Patienten einen GPPGA-Score von 0 oder 1 (*clear or almost clear skin*) erreicht, und nach 2 Wochen waren bei sechs von sieben Patienten alle Pusteln abgeheilt, wobei das

Ansprechen bei Patienten mit und ohne *IL36RN*-Mutationen ähnlich war.³¹⁰ In der placebokontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie Effisayil 1 erhielten Patienten randomisiert einmalig 900 mg i.v. Spesolimab oder Placebo. Der primäre Endpunkt war ein GPPGA-Pustel-Subscore von 0 am Ende der ersten Woche. Am Tag 7 konnten Patienten aus beiden Gruppen eine *Rescue*-Therapie mit 900 mg Spesolimab i.v. erhalten, sofern sowohl der GPPGA als auch der GPPGA-Pustel-Subscore mindestens 2 betrugen. Im weiteren Verlauf war eine erneute Spesolimab-Gabe bis Woche 12 möglich, sofern der GPPGA und der GPPGA-Pustel-Subscore von 0 oder 1 erreicht worden war und ein erneuter GPP-Schub (Ansteigen des GPPGA und GPPGA-Pustel-Subscores um mindestens 2 Punkte) eintrat. Für Patienten mit Therapieansprechen und ohne Schub am Ende der Studie kam die Teilnahme an einer 5-jährigen, offenen Extensionsstudie Effisayil ON (NCT03886246) infrage (Auswertung noch nicht vorliegend). Patienten, die eine nicht erlaubte Therapie während der Studie erhielten, wurden als *Non-Responder* gewertet, verblieben aber in der Studie. Es wurden 53 Patienten (68 % weiblich, 55 % asiatisch) eingeschlossen, davon 35 in den Spesolimab-Arm und 18 in den Placebo-Arm, wobei die Gruppen bezüglich der Basischarakteristika Geschlecht, Herkunft und Krankheitsschwere verschieden waren.³¹⁰ Fünf Patienten in der Spesolimab-Gruppe und zwei in der Placebo-Gruppe hatten mindestens eine *IL36RN*-Mutation. Der primäre Endpunkt war ein GPPGA-Pustel-Subscore von 0 (keine sichtbaren Pusteln) in Woche 1. Er wurde von 54 % (19/35) der Patienten in der Spesolimab- und von 6 % (1/18) in der Placebo-Gruppe erreicht ($p < 0,001$). Der sekundäre Endpunkt (GPPGA-Scores in Woche 1 von 0 oder 1) wurde von 43 % im Spesolimab-Arm und von 11 % im Placebo-Arm erreicht. Am Ende von Woche 1 erhielten zwölf Patienten der Spesolimab- und 15 der Placebo-Gruppe Spesolimab. In beiden Gruppen erhielten jeweils vier Patienten noch nach Tag 8 einmalig Spesolimab. In Woche 12 hatten 21/35 Patienten (60 %) der Spesolimab-Gruppe einen GPPGA-Pustel-Subscore von 0 und auch 60 % einen GPPGA von 0 oder 1. In der Placebo-Gruppe erhielten nur drei Patienten bis zu Woche 12 kein Spesolimab.

Während der ersten Behandlungswoche wurde bei 66 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis registriert. Am häufigsten war Fieber mit 6 % in der Spesolimab-Gruppe und 22 % in der Placebo-Gruppe und war am ehesten durch die GPP bedingt. Infektionen traten in der ersten Woche bei 6 Patienten der Spesolimab-Gruppe auf, davon 2 Harnwegsinfektionen, und bei einem Patienten der Placebo-Gruppe. Da in dem Studienzeitraum nur 3 Patienten bis zu Woche 12 kein Spesolimab erhielten, ist danach ein Vergleich der Sicherheit mit der Placebo-Gruppe nicht sinnvoll. Bei der Gruppe von Patienten, die mindestens eine Gabe Spesolimab erhielten (51 Patienten), traten ab der ersten Gabe von Spesolimab bis 16 Wochen nach der letzten Spesolimab-Dosis bei 6 Patienten insgesamt 8 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Hierunter waren 2 Patienten mit Verdacht auf DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), bei einem Patienten in

Verbindung mit einem Medikamenten-induzierten Leberschaden. Allerdings war der RegiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*) 1 beziehungsweise 3, wobei der Wert von 1 eher gegen ein DRESS spricht, und der Wert 3 ein mögliches DRESS anzeigt. Da eine Überlappung von Symptomen des DRESS und der GPP besteht, ist bei Patienten mit GPP die Diagnosestellung eines DRESS erschwert. Spesolimab erwies sich als ein zur Therapie der GPP wirksames und sicheres Medikament. Daten zum Effekt von Spesolimab i.v. auf die Plaque-Psoriasis einschließlich der Nagelpsoriasis liegen bisher nicht vor.

Während des Review- und Einreichungsprozesses dieser Leitlinie erfolgte Ende September 2024 die Zulassung auch der subkutanen Darreichungsform durch die EMA zur Prävention von GPP-Schüben bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren. Die Dosierung für Personen mit einem Gewicht von mindestens 40 kg ist eine Aufsättigungsdosis von 600 mg s.c. gefolgt von 300 mg s.c. alle vier Wochen. Aufgrund der Wichtigkeit dieser Information wurde dieser Aspekt nachträglich ergänzt. Es bleibt abzuwarten, ob auch in Deutschland eine Zulassung erfolgen wird und ob das Präparat in Deutschland verfügbar sein wird.

Die Zulassung von Spesolimab s.c. durch die EMA basierte auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase IIb-Studie Effisayil 2.³¹¹ Insgesamt wurden 123 Patienten zwischen zwölf und 75 Jahren eingeschlossen, die in der Vergangenheit schon mindestens zwei GPP-Schübe gehabt haben mussten und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen GPPGA von 0 oder 1 aufweisen mussten. Es erfolgte eine 1:1:1:1 Randomisierung in die Studienarme Placebo, niedrig dosiert Spesolimab mit initial 300 mg s.c. gefolgt von 150 mg s.c. alle 12 Wochen, mittlere Dosis Spesolimab mit initial 600 mg s.c. gefolgt von 300 mg s.c. alle 12 Wochen und hoch dosiert Spesolimab mit initial 600 mg s.c. gefolgt von 300 mg s.c. alle 4 Wochen über insgesamt 48 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten GPP-Schub bis Woche 48, wobei ein Schub als eine Erhöhung des GPPGA um mindestens 2 Punkte bei einer Bewertung der pustulösen Komponente mit einem Punktwert von mindestens 2 definiert wurde. Im Falle eines Schubes erhielten sämtliche Patienten eine *Rescue*-Therapie mit *open-label* Spesolimab 900 mg i.v. mit einer zweiten potentiellen Gabe nach einer Woche bei anhaltender Symptomatik. Im Falle eines Ansprechens auf die i.v.-Therapie 12 Wochen nach dem Schub wurde die Therapie mit *open-label* Spesolimab 300 mg s.c. alle 12 oder bei Bedarf alle 4 Wochen fortgeführt. 64 % der eingeschlossenen Patienten waren asiatisch und 62 % weiblich. Die Patientengruppen in den vier Armen der Studie waren hinsichtlich Geschlecht, Herkunft und GPPGA ähnlich verteilt. Eine *IL36RN*-Mutation lag in der in der niedrigen Dosis-Gruppe vor bei 23 %, in der mittleren Dosis-Gruppe bei 32 %, in der hohen Dosis-Gruppe bei 23 %, und bei 13 % in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt Woche 48 hatten insgesamt 35 Patienten GPP-Schübe erlitten, 23 %

(7/31) der Patienten in der niedrigen Dosis-Gruppe, 29% (9/31) in der mittleren Dosis-Gruppe, 10 % (3/30) in der hohen Dosis-Gruppe und 52 % (16/31) in der Placebo-Gruppe. Im Bezug auf den primären Endpunkt, der Zeit bis zum ersten GPP-Schub, zeigte sich die hohe Dosis-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$). Die GPP-Schübe in der hohen Dosis-Gruppe, die 3 Patienten betrafen, traten allersamt innerhalb den ersten 4 Wochen nach der Baseline Visite auf, danach wurden keine Schübe mehr beobachtet.

Hinsichtlich der Therapiesicherheit zeigte sich eine ähnliche Rate von unerwünschten Ereignissen in den Verum-Gruppen (90 %, 84/93 Patienten) im Vergleich zur Placebo-Gruppe bis zur ersten Dosis von Spesolimab (87 %, 26/30 Patienten), wobei sich keine Dosisabhängigkeit zwischen den Verum-Gruppen beobachten ließ. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren pustulöse Psoriasis, Psoriasis und ein Erythem an der Injektionsstelle. Infektionen wurden in den Verum-Gruppen (insgesamt 33 % der Patienten, davon geringste Rate in der hohen Dosis-Gruppe) nicht häufiger beobachtet als in der Placebo-Gruppe (ebenfalls 33 % der Patienten). Unter den Patienten in den Verum-Gruppen kam es numerisch häufiger zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (10% (9/93 Patienten) im Vergleich zu 3% (1/30 der Patienten) in der Placebo-Gruppe). Explizit genannt werden je ein Fall von pustulöser Psoriasis, Brustkrebs und Cholelithiasis in der hohen Dosis-Gruppe. Zu den weiteren Fällen in den anderen Behandlungsarmen werden keine Angaben gemacht. Tödliche unerwünschte Ereignisse oder zum Studienabbruch führende Hypersensitivitätsreaktionen wurden nicht beobachtet.³¹¹

Empfehlung:

Spesolimab i.v. wird aufgrund seiner Zulassung in dieser Indikation zur Behandlung von Schüben der GPP als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Bei weiteren Schüben wird eine erneute Gabe von Spesolimab i.v. empfohlen. Im Falle eines Therapieansprechens auf die i.v.-Gabe(n) wird die Umstellung auf Spesolimab s.c. als Erhaltungstherapie empfohlen. Spesolimab s.c. wird zur Vorbeugung von Schüben der GPP aufgrund seiner Zulassung in dieser Indikation als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Das heißt, dass der Einsatz von Spesolimab s.c. nach Schüben einer GPP bei dann fehlender oder niedriger klinischer Aktivität der GPP empfohlen wird.

Nach Rückzug von Spesolimab i.v. vom Markt in Deutschland kann Spesolimab i.v. nur über die Auslandsapotheke bezogen werden kann. Die Kostenübernahme sollte vorab mit dem Kostenträger geklärt werden. Bei Spesolimab s.c. empfehlen wir, falls zukünftig keine Marktverfügbarkeit in der BRD bestehen sollte, ein ähnliches Vorgehen.

Weitere IL-36R--Blocker

Es befinden sich neben Spesolimab i.v. auch weitere gegen den IL-36-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper in der klinischen Entwicklung, darunter Imsidolimab und HB0034. Zu diesen Studien liegen bisher keine begutachteten Publikationen vor.

Tabelle 7. Prospektive Arzneimittelstudien zur generalisierten pustulösen Psoriasis

Nr.	Studie Studientyp gegebenenfalls NCT-Nummer ^a	Phase	Patientenzahl (nur GPP) ^b	Behandlungsschema	Vergleichs- präparat	primärer Endpunkt und Ergebnis	Alter ^c (Jahre)	Dauer	Besonderheiten	Literatur
Konventionelle Therapien										
1	Etretinat randomisiert doppelblind placebo- kontrolliert	k.A..	5 (davon Etretinat 4; Placebo 1)	Etretinat 1 mg / kg KG / d, maximale Dosis 75 mg / d; bei relevanten unerwünschten Ereignissen Dosisreduktion auf 0,3 - 0,5 mg / kg KG / d im Vergleich zu Placebo max. 16 Wochen (doppelblinde Phase), dann offene Erhaltung mit n = 10 Patienten mit Etretinat 0,3 - 0,8 mg / kg KG / d. Absetzen der Therapie 2 Wochen nach Abheilung.	Placebo	Endpunkt Gesamteindruck auf Skala von 0 (unverändert oder Verschlechterung) bis 5 (Abheilung) bis Woche 16. 4/4 Patienten mit Etretinat sprachen an bis Woche 16, davon 2 Patienten komplette Remission; 1 fast komplettes Ansprechen; 1 moderates Ansprechen; Erhaltung stherapie: 9/10 exzellentes Ergebnis; davon 4 mit Dauertherapie über 7 Monate bis 3 Jahre; 5 Stopp nach kompletter Remission, 3 Rezidive nach 6 - 8 Monaten mit erneut erfolgreicher Therapie mit Etretinat 1 mg / kg KG / d.	k. A.	primärer Endpunkt nach 16 Wochen, danach offene Studie über maximal 3 Jahre.	In offener Phase wurden auch neue Patienten aufgenommen.	156
Biologika										

2	Adalimumab einarmig NCT02533375	III	10	80 mg s.c. Woche 0, dann 40 mg s.c. alle 2 Wochen (Dosisescalation auf 80 mg möglich nach 8 Wochen).	keines	Erscheinungsfreiheit oder bestimmte absolute Verbesserung des Schweregrads nach 16 Wochen. Erreicht von 7/10 Patienten.	15 - 75	primärer Endpunkt nach 16 Wochen, insgesamt 52 Wochen.	70
3	Certolizumab einarmig NCT03051217	II/III	7	400 mg s.c. Wochen 0, 2, 4; dann 200 mg oder 400 mg s.c. alle 2 Wochen, die 200 mg dosierten Patienten konnten auf 400 mg alle 2 Wochen eskaliert werden.	keines	nicht eindeutig definiert. 7/7 Patienten zeigten nach 16 Wochen ein gutes Ansprechen (definiert über den <i>Global Impression Score</i>), das bei 6/7 anhielt.	≥ 20	52 Wochen	228
4	Infliximab einarmig NCT01680159	III	7	Studieneinschluss von Patienten mit PASI-Abfall unter 50 % bei vorheriger Infliximabtherapie 10 mg / kg KG i.v. alle 8 Wochen.	keines	Erreichen von PASI75 relativ zum Therapiebeginn mit Infliximab. Zeitpunkt nicht eindeutig definiert. Alle Patienten hatten nach 40 Wochen den Schweregrad mild, PASI75 nicht angegeben.	16 - 75	40 Wochen	233
5	Guselkumab einarmig NCT02343744	III	10	50 mg Wochen 0 und 4, danach alle 8 Wochen (Aufdosierung auf 100 mg alle 8 Wochen möglich ab Woche 20).	keines	CGI score von 1 (sehr gute Besserung) 2 (gute Besserung) 3 (minimale Besserung) auf Skala von 1-7) nach 16 Wochen. Erreicht von 7/10 Patienten, davon 2 mit Score 1, 2 mit Score 2 und 3 mit Score 3.	≥ 20	primärer Endpunkt nach 16 Wochen, insgesamt 52 Wochen.	292

6	Risankizumab einarmig <u>NCT03022045</u>	III	8	75 mg oder 150 mg s.c. Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen (Aufdosierung auf 150 mg alle 12 Wochen möglich ab Woche 16).	keines	klinisches Ansprechen definiert als mindestens leichte Besserung im Vergleich zum Ausgangswert anhand des <i>Japanese Dermatological Association</i> Gesamtscores an Woche 16. Erreicht von 8/8 Patienten, davon 7 mit sehr guter Besserung und 1 mit guter Besserung.	≥ 20	primärer Endpunkt nach 16 Wochen, insgesamt 160 Wochen.		294
7	Secukinumab einarmig <u>NCT01952015</u>	III	12	150 mg s.c. Wochen 0-4, danach alle 4 Wochen (Aufdosierung auf 300 mg ab Woche 8 möglich).	keines	Besserung (sehr gute oder gute Besserung gemäß des CGI Scores) an Woche 16 verglichen mit Baseline. Erreicht von 10/12 Patienten, davon 9 Patienten mit sehr guter Besserung, 1 mit guter Besserung	≥ 18	primärer Endpunkt nach 16 Wochen, insgesamt 52 Wochen.		255
8	Brodalumab einarmig <u>NCT01782937</u>	III	12	Brodalumab 140 mg s.c. an Woche 0,1 und 2, danach alle 2 Wochen (Aufdosierung auf 210 mg ab Woche 4 möglich).	keines	Besserung gemäß des CGI score (von 1 - 4) verglichen mit Ausgangswert, Zeitpunkt variabel. Nach 12 Wochen erzielten 3/12 Patienten eine Remission, 7/12 eine Besserung.	≥ 18	insgesamt 52 Wochen.	1 Patient hatte ein systemisches Retinoid als Begleittherapie.	288

9	Ixekizumab einarmig NCT03942042	III	7	160 mg s.c. an Woche 0, 80 mg s.c. alle 2 Wochen bis Woche 12 oder Woche 20.	keines	primärer Endpunkt GIS von 1 (abgeheilt) bis 4 (verschlechtert) verglichen mit Ausgangswert, Zeitpunkt variabel. Nach 12 Wochen waren 4/7 Patienten abgeheilt, 2/7 gebessert.	≥ 20	primäre Evaluationen nach 12 Wochen, insgesamt maximal 20 Wochen.		280
10	Ixekizumab einarmig NCT01624233	III	5	160 mg s.c. an Woche 0, 80 mg s.c. alle 2 Wochen bis Woche 12, danach 80 mg s.c. alle 4 Wochen.	keines	primärer Endpunkt nicht klar definiert. GIS von 1 (abgeheilt) bis 4 (verschlechtert), verglichen mit Ausgangswert. Nach 12 Wochen waren 1/5 Patienten abgeheilt, 4/5 gebessert.	≥ 20	primärer Endpunkt nach 12 Wochen, insgesamt 52 Wochen.	erlaubt waren topische Glukokortikoide und/ oder systemische Glukokortikoide (≤ 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag).	278,279
11	Spesolimab einarmig NCT02978690	I	7	Spesolimab 10 mg / kg KG i.v. (Einmalgabe).	keines	Anzahl der Patienten mit therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen	18-75	8 Wochen		75
12	Spesolimab placebo-kontrolliert NCT03782792	II	53 (davon Spesolimab 35, Placebo 18)	Spesolimab 900 mg i.v. Woche 0, bei Bedarf Woche 1, eine weitere Gabe bei Wirkverlust möglich.	Placebo	GPPGA Pustel-Subscore von 0 nach 1 Woche. Erreicht von 19/35 Patienten (54 %) mit Spesolimab und 1/18 (6 %) mit Placebo.	18-75	primärer Endpunkt nach 1 Woche, insgesamt 12 Wochen.	Kurztitel: Effisayil 1	310

13	Spesolimab placebo-kontrolliert <u>NCT04399837</u>	IIb	123	Spesolimab s.c. für insgesamt 48 Wochen in 3 Dosierungen: niedrig-Dosis 300 mg einmalig, dann 150 mg alle 12 Wochen, mittlere Dosis 600 mg einmalig, dann 300 mg alle 12 Wochen, Hochdosis einmalig 600mg, dann 300 mg alle 4 Wochen	Placebo	Zeit bis zum ersten Schub der GPP als nicht-flache Dosis-Wirkungskurve über 48 Wochen. Der primäre Endpunkt wurde erreicht, wobei 7/31 Pat (23%) in der Niedrigdosis-; 9/31 Patienten (29%) in der mittleren -; und 3/30 Patienten (10%) in der Hochdosis-gruppe vs 16/31 Patienten (52%) in der Placebogruppe einen GPP Schub hatten.	12-75	48 Wochen	Kurztitel: Effisayil 2	311
14	Anakinra einarmig	II	5	Anakinra wurde s.c. für insgesamt 12 Wochen bei Patienten mit pustulöser Psoriasis verabreicht, beginnend mit einer Dosis von 100 mg / d, Dosissteigerung alle 4 Wochen um 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 300 mg / d möglich.	keines	eine mindestens 50 % Besserung des <i>Total Body Surface Area Involvement</i> (TBSAI) an Woche 12. Erreicht von 7/14 Patienten. Das Ergebnis der GPP-Untergruppe wurde nicht getrennt angeführt.	≥ 18	12 Wochen		302

a = *Clinical Trials.gov* Kennung (wie in Publikation angegeben); b = in Studien zu mehreren Indikationen werden nur die GPP Patienten aufgeführt; c = in der Studie erlaubte Altersspanne bei Einschluss;

Abkürzungen: CGI = *Clinical Global Impression*, d = Tag, GIS = *Global Improvement Score*, GPP = Generalisierte Pustulöse Psoriasis, GPPASI = *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*, GPPGA = *Generalized Pustular Psoriasis Global Assessment*, i.v. = intravenös, k.A. = keine Angabe, KG = Körpergewicht, MTX = Methotrexat, n = Anzahl, PASI = *Psoriasis Area Severity Index*, s.c. = subkutan, TBSAI = *Total Body Surface Area Involvement*, vs = versus

4.5 Therapie in der Schwangerschaft

GPP während der Schwangerschaft (Impetigo herpetiformis) kann zur Totgeburt oder frühem neonatalem Tod führen. Ferner kann sie zum Tod der Mutter führen, wenn der Krankheitsverlauf sehr schwer und langandauernd ist.³¹²

Es gibt nur wenige Daten zur Behandlung der GPP in der Schwangerschaft. Bisher besitzt keine antipsoriatische Systemtherapie eine Zulassung für die Behandlung in der Schwangerschaft. Absolut kontraindiziert in der Schwangerschaft sind MTX und Retinoide, die teratogen sind.^{97,98,141,178,313}

Es gibt Berichte über erfolgreiche Systemtherapien mit Glukokortikoiden bei GPP in der Schwangerschaft.^{172,314} Während der Schwangerschaft dürfen auch Glukokortikoide prinzipiell nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Die topische Therapie mit Glukokortikoiden kann je nach Schweregrad der GPP (zusätzlich) erfolgen. Auch hier müssen die Empfehlungen der Fachinformationen im Hinblick auf die Größe des zu behandelnden Areals berücksichtigt werden.³¹⁵

Die UV- Lichttherapie gegen Psoriasis gilt in der Schwangerschaft als unbedenklich.³¹⁶ Auch bei der GPP wird sie als Therapieoption, unter anderem in Kombination mit systemischen Steroiden, beschrieben.³¹⁷ Auch gibt es den Fall einer schwangeren Patientin, die eine topische PUVA erhielt.³¹⁸ Durch UVA-Licht bindet Methoxsalen an DNA und hemmt die Zellteilung. Somit besteht bei Psoralenanwendung ein theoretisches Risiko für Mutagenität und Teratogenität, weshalb sie während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird.³¹⁹

Certolizumab wird aufgrund seiner Struktur (pegylierter Antikörper ohne Fc-Fragment des Antikörpers) nicht aktiv durch die Plazenta transportiert. Es ist in der Leitlinie der Psoriasis vulgaris die erste Wahl zur Behandlung schwangerer Patientinnen. Gemäß der Fachinformation sollte die Gabe nur nach strenger Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.²¹⁷ Es wurden erst wenige Fälle publiziert, in denen schwangere Patientinnen mit GPP Certolizumab erfolgreich behandelt wurden. Im Jahr 2021 wurde von einer 39-jährigen Patientin berichtet, die aufgrund ihrer Schwangerschaft die Therapie mit Secukinumab beendete. Es kam zu einem starken GPP-Schub. Unter einer neu eingeleiteten Therapie mit Certolizumab kam es dann zu rascher und anhaltender Besserung.³²⁰ Darüber hinaus gibt es zwei Fallberichte zu erfolgreicher Behandlung der GPP mit Certolizumab in der Schwangerschaft.^{321,322}

Für die Anwendung von Adalimumab zur Behandlung der Psoriasis vulgaris von schwangeren Patientinnen gibt es umfangreiche Daten.³²³ Gemäß der Fachinformation sollte die Gabe nur

nach strengster Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.²¹⁷ Eine 35-jährige Patientin mit GPP wurde ab der 20. Schwangerschaftswoche erfolgreich mit Adalimumab behandelt.³²²

Zur Gabe von Infliximab zur GPP-Behandlung in der Schwangerschaft wurden zwei Fälle, davon einer nach Nichtansprechen auf systemische Steroide und UVB, publiziert.^{324,325} Gemäß der Fachinformation sollte die Gabe nur nach strengster Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.²¹⁹

Die Anwendung von Ustekinumab in der Schwangerschaft, das auch zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zugelassen ist, wurde 2022 in einer Übersicht beleuchtet.³²⁶ Hier zeigte sich keine negative Auswirkung der Therapie auf den Fötus und die Gesundheit der Mutter, so dass dieses Medikament auch eine therapeutische Alternative sein könnte. Es gibt zur Behandlung der GPP in der Schwangerschaft mit Ustekinumab zwei Fallberichte.^{327,328} Gemäß Fachinformation ist aus Vorsichtsgründen die Anwendung während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.²⁴⁹

Bezüglich der Antikörper gegen IL-17 gibt es jeweils eine Kasuistik zu Secukinumab und Ixekizumab. In beiden Fällen wurden schwangere Patientinnen erfolgreich behandelt.^{285,329} Gemäß den Fachinformationen ist aus Vorsichtsgründen die Anwendung von Secukinumab oder Ixekizumab während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.^{254,277}

In einer systematischen Übersicht zu Therapien der Psoriasis in der Schwangerschaft findet sich eine Aufstellung von Fallberichten zur GPP-Therapie.^{315,330} CsA wurde in früheren Versionen der S3-Leitlinie für Psoriasis zur Therapie von Patientinnen mit Kinderwunsch und während der Schwangerschaft empfohlen. In Anbetracht therapeutischer Alternativen mit besserem Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft wird CsA, das während der Stillzeit kontraindiziert ist, nicht mehr als präferierte Option in dieser Situation gesehen.^{97,98}

Empfehlung: Bei schwerem Verlauf in der Schwangerschaft empfehlen wir in erster Linie Certolizumab s.c.. Als Therapie der zweiten Wahl kann der Einsatz von Adalimumab oder Infliximab empfohlen werden. Eine Therapie mit Ustekinumab kann erwogen werden.

Prednisolon kann ergänzend zur Überbrückung insbesondere bei schweren Verläufen erwogen werden, eignet sich jedoch nicht für eine Langzeittherapie. Eine Therapie mit CsA kann grundsätzlich ebenfalls erwogen werden. CsA verfügt jedoch über ein schlechteres Sicherheitsprofil als die genannten Alternativen. Acitretin und MTX sind in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert und ihr Einsatz wird nicht empfohlen. Bei milden Verläufen empfehlen wir die topische Anwendung von Glukokortikoiden. Ebenso kann die UVB-Therapie bei weniger ausgeprägtem Hautbefund oder zur Überbrückung empfohlen werden. Bei schweren Verläufen kann diese Therapie zusätzlich zu Biologika empfohlen

werden. Eine engmaschige interdisziplinäre ärztliche Kontrolle der Schwangeren wird empfohlen.

5 Literatur

1. Zumbusch LR. Psoriasis und pustulöses Exanthem. *Arch Für Dermatol Syph.* 1909;99(1-2):335-346.
2. Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1792-1799.
3. Bachelez H, Barker J, Burden AD, Navarini AA, Krueger JG. Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(10):1033-1047.
4. Kharawala S, Golembesky AK, Bohn RL, Esser D. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(3):239-252.
5. Twelves S, Mostafa A, Dand N, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1021-1026.
6. Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(1):68-71.
7. Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol EJD.* 2006;16(6):669-673.
8. Lee JY, Kang S, Park JS, Jo SJ. Prevalence of Psoriasis in Korea: A Population-Based Epidemiological Study Using the Korean National Health Insurance Database. *Ann Dermatol.* 2017;29(6):761.
9. Reich K, Augustin M, Gerdes S, et al. Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2022;20(6):753-771.
10. Jin H, Cho H, Kim W, et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. *J Dermatol.* 2015;42(7):674-678.
11. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol.* 1968;80(12):771-793.
12. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology.* 2004;40(2):452-458.
13. Lau BW, Lim DZ, Capon F, Barker JN, Choon SE. Juvenile generalized pustular psoriasis is a chronic recalcitrant disease: an analysis of 27 patients seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):392-399.
14. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):109-120.
15. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36–Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365(7):620-628.
16. Mössner R, Wilschmann-Theis D, Oji V, et al. The genetic basis for most patients with pustular skin disease remains elusive. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):740-748.
17. Haskamp S, Bruns H, Hahn M, et al. Myeloperoxidase Modulates Inflammation in Generalized Pustular Psoriasis and Additional Rare Pustular Skin Diseases. *Am J Hum Genet.* 2020;107(3):527-538.
18. Berki DM, Liu L, Choon SE, et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):2964-2970.

19. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al. PSORS2 Is Due to Mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):784-795.
20. Setta-Kaffetzi N, Simpson MA, Navarini AA, et al. AP1S3 Mutations Are Associated with Pustular Psoriasis and Impaired Toll-like Receptor 3 Trafficking. *Am J Hum Genet.* 2014;94(5):790-797.
21. Frey S, Sticht H, Wilsmann-Theis D, et al. Rare Loss-of-Function Mutation in SERPINA3 in Generalized Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(7):1451-1455.e13.
22. Kantaputra PN, Chuamanochan M, Kiratikanon S, et al. A truncating variant in SERPINA3, skin pustules and adult-onset immunodeficiency. *J Dermatol.* 2021;48(8):e370-e371.
23. Uppala R, Tsoi LC, Harms PW, et al. "Autoinflammatory psoriasis"—genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):307-317.
24. Friedman SJ. Pustular psoriasis associated with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(6):1256-1257.
25. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(5):1007-1022.
26. Yasuno S, Yamaguchi M, Tanaka A, et al. Case of generalized pustular psoriasis that might have progressed from terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Dermatol.* 2018;45(12).
27. Dogra S, Bishnoi A, Narang T, Handa S. Secukinumab-induced paradoxical pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(1):72-73.
28. McFeely O, Pender E, Victory L, Almutlaq H, Storan E. Risankizumab-induced paradoxical pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(3):616-617.
29. Xia P, Li YH, Liu Z, et al. Recalcitrant paradoxical pustular psoriasis induced by infliximab: Two case reports. *World J Clin Cases.* 2021;9(15):3655-3661.
30. Oumeish OY, Farraj SE, Bataineh AS. Some aspects of impetigo herpetiformis. *Arch Dermatol.* 1982;118(2):103-105.
31. Landry M, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. Observations on the course of the disease in a familial occurrence. *Arch Dermatol.* 1972;105(5):711-716.
32. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014;53(6):676-684.
33. Shahidi Dadras M, Diab R, Ahadi M, Abdollahimajd F. Generalized pustular psoriasis following COVID-19. *Dermatol Ther.* 2021;34(1).
34. Ujiie H, Shimizu T, Shimizu H. Generalized pustular psoriasis and Hepatitis C virus infection. *Acta Virol.* 2004;48(1):63-64.
35. Paniz Mondolfi AE, Hernandez Perez M, Blohm G, et al. Generalized pustular psoriasis triggered by Zika virus infection. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(2):171-174.
36. Almeida RO, Hanemann T, Peres FLX, Escobar GF, Bonamigo RR. Reactivation of pustular psoriasis following mRNA vaccination versus COVID-19 infection: An overlap? : Reply to "Generalized pustular psoriasis following COVID-19" by Dadras MS et al. *Dermatol Ther.* 2022;35(12).
37. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. *Dermatol Res Pract.* 2018;2018:1-4.
38. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127(9):1339-1345.

39. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res*. 2003;295(S1):S43-S54.
40. Aizu T, Matsui A, Takiyoshi N, et al. Elderly-Onset Generalized Pustular Psoriasis without a Previous History of Psoriasis Vulgaris. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(2):187-193.
41. Zhao L, Sun C, Li M, Wang Q, Long F. Tumor necrosis factor –238A is associated with pediatric-onset generalized pustular psoriasis in Han patients in Eastern China. *J Dermatol*. 2019;46(11):1031-1034.
42. Li H, Liao D, Meng S, et al. Novel IL36RN Mutation Identified in Pediatric-Onset Generalized Pustular Psoriasis Causes IL36 Antagonist Degradation. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):701-704.
43. Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(S1):31-38.
44. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis Targets Ther*. 2019;Volume 9:37-42.
45. Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, et al. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36: SF-36 and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):844-849.
46. Hanna ML, Singer D, Valdecantos WC. Economic burden of generalized pustular psoriasis and palmoplantar pustulosis in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(5):735-742.
47. Löfvendahl S, Norlin JM, Schmitt-Egenolf M. Economic Burden of Generalized Pustular Psoriasis in Sweden: A Population-Based Register Study. *Psoriasis Targets Ther*. 2022;Volume 12:89-98.
48. Kleyn C, Talbot P, Mehta N, et al. Psoriasis and Mental Health Workshop Report: Exploring the Links between Psychosocial Factors, Psoriasis, Neuroinflammation and Cardiovascular Disease Risk. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(1):1-8.
49. Tay Y, Tham S. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. *Int J Dermatol*. 1997;36(4):266-271.
50. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45(11):1235-1270.
51. Kromer C, Loewe E, Schaarschmidt M, et al. Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther*. 2021;34(2).
52. Prinz JC, Choon SE, Griffiths CEM, et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):256-273.
53. Löfvendahl S, Norlin JM, Schmitt-Egenolf M. Comorbidities in patients with generalized pustular psoriasis: a nationwide population-based register study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(3):736-738.
54. Dieude P, Sbidian E, Viguier M, et al. Neutrophilic cholangitis in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Correspondence. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):216-218.
55. Takeichi T, Akiyama M. Generalized Pustular Psoriasis: Clinical Management and Update on Autoinflammatory Aspects. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):227-236.
56. Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(S1):5-12.
57. Allez M, Roux ME, Bertheau P, et al. Recurrent cholestatic jaundice associated with

- generalized pustular psoriasis: evidence for a neutrophilic cholangitis. *J Hepatol.* 2000;33(1):160-162.
58. Cabanillas M, Pérez-Pérez L, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. [Generalized pustular psoriasis and cytolytic hepatitis associated with neutrophilic cholangitis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(5):330-333.
 59. Chandran NS, Chong W. A dramatic response to a single dose of infliximab as rescue therapy in acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch associated with a neutrophilic cholangitis. *Australas J Dermatol.* 2010;51(1):29-31.
 60. Okazaki S, Hoashi T, Saeki H, Kanda N. A Case of Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome during Treatment with Brodalumab for Generalized Pustular Psoriasis. *J Nippon Med Sch.* 2021;88(6):569-573.
 61. Borges-Costa J, Silva R, Gonçalves L, Filipe P, Soares De Almeida L, Marques Gomes M. Clinical and Laboratory Features in Acute Generalized Pustular Psoriasis: A Retrospective Study of 34 Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(4):271-276.
 62. Hanna ML, Singer D, Bender SD, Valdecantos WC, Wu JJ. Characteristics of hospitalizations and emergency department visits due to generalized pustular psoriasis in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1697-1703.
 63. Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, et al. Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(6):1266-1274.
 64. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis in childhood. Report of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(2 Pt 1):186-194.
 65. Doval IG, Peteiro C, Toribio J. Acute Respiratory Distress Syndrome and Generalized Pustular Psoriasis: Another Case Report. *Arch Dermatol.* 1998;134(1):103.
 66. Abou-Samra T, Constantin JM, Amarger S, et al. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):353-356.
 67. Griffiths MR, Porter W, Fergusson-Wood LA, Adriaans B. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome: Correspondence. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):496-497.
 68. Kluger N, Bessis D, Guillot B, Girard C. Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1154-1158.
 69. Maehara L de SN, Mariano MM, Góis AFT de, Padilha MHVQ, Yamada S, Porro AM. Acute respiratory distress syndrome as a complication of generalized pustular psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):579-581.
 70. Morita A, Yamazaki F, Matsuyama T, et al. Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results of an open-label phase 3 study. *J Dermatol.* 2018;45(12):1371-1380.
 71. Tercedor J, Ródenas JM, Muñoz M, Céspedes S, Naranjo R. Generalized pustular psoriasis and idiopathic hypoparathyroidism. *Arch Dermatol.* 1991;127(9):1418-1419.
 72. Kawamura A, Kinoshita MT, Suzuki H. Generalized pustular psoriasis with hypoparathyroidism. *Eur J Dermatol EJD.* 1999;9(7):574-576.
 73. Knuever J, Tantcheva-Poor I. Generalized pustular psoriasis: A possible association with severe hypocalcaemia due to primary hypoparathyroidism. *J Dermatol.* 2017;44(12):1416-1417.
 74. Liang J, Li C, Zhang Z, et al. Severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting (SAM) syndrome caused by de novo mutation in the DSP gene misdiagnosed as generalized pustular psoriasis and treatment of acitretin with gabapentin. *J Dermatol.* 2019;46(7):622-625.

75. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):981-983.
76. Fredriksson T, Pettersson U. Severe Psoriasis – Oral Therapy with a New Retinoid. *Dermatology*. 1978;157(4):238-244.
77. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
78. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis – a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol*. 2018;27(10):1067-1077.
79. Kara Polat A, Alpsoy E, Kalkan G, et al. Sociodemographic, clinical, laboratory, treatment and prognostic characteristics of 156 generalized pustular psoriasis patients in Turkey: a multicentre case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(8):1256-1265.
80. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1214.
81. Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):609-617.
82. Javor J, Buc M, Bucová M. Autoinflammatory process in the pathogenesis of generalized pustular psoriasis and perspectives of its targeted therapy. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Cas Spolecnosti Epidemiol Mikrobiol Ceske Lek Spolecnosti JE Purkyne*. 2021;70(3):199-207.
83. Zema CL, Valdecantos WC, Weiss J, Krebs B, Menter AM. Understanding Flares in Patients With Generalized Pustular Psoriasis Documented in US Electronic Health Records. *JAMA Dermatol*. 2022;158(10):1142.
84. Creadore A, Desai S, Alloo A, et al. Clinical Characteristics, Disease Course, and Outcomes of Patients With Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in the US. *JAMA Dermatol*. 2022;158(2):176-183.
85. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2010;37(12):1220-1229.
86. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau J. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):113-119.
87. Vallejo-Yagüe E, Martinez-De la Torre A, Mohamad OS, Sabu S, Burden AM. Drug Triggers and Clinic of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP): A Literature Case Series of 297 Patients. *J Clin Med*. 2022;11(2):397.
88. Roujeau JC. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Analysis of 63 Cases. *Arch Dermatol*. 1991;127(9):1333.
89. Martinez-De La Torre A, Van Weenen E, Kraus M, Weiler S, Feuerriegel S, Burden AM. A Network Analysis of Drug Combinations Associated with Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP). *J Clin Med*. 2021;10(19):4486.
90. Belhadjali H, Mandhouj S, Moussa A, et al. Mercury-induced acute generalized exanthematous pustulosis misdiagnosed as a drug-related case. *Contact Dermatitis*. 2008;59(1):52-54.
91. Ameer K, Youssef M, Belhadjali H, et al. Occupational acute generalized exanthematous pustulosis induced by disperse dyes in a textile. *Contact Dermatitis*. 2019;80(6):411-412.

92. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):843-848.
93. Stadler PC, Oschmann A, Kerl-French K, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Clinical Characteristics, Pathogenesis, and Management. *Dermatology*. 2023;239(3):328-333.
94. Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N, et al. Rare Variations in IL36RN in Severe Adverse Drug Reactions Manifesting as Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1904-1907.
95. Strober B, Kotowsky N, Medeiros R, et al. Unmet Medical Needs in the Treatment and Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares: Evidence from a Survey of Corrona Registry Dermatologists. *Dermatol Ther*. 2021;11(2):529-541.
96. Okubo Y, Kotowsky N, Gao R, Saito K, Morita A. Clinical characteristics and health-care resource utilization in patients with generalized pustular psoriasis using real-world evidence from the Japanese Medical Data Center database. *J Dermatol*. 2021;48(11):1675-1687.
97. Nast A, Altenburg A, Augustin M, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(6):934-951.
98. Nast A, Altenburg A, Augustin M, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(7):1092-1117.
99. Vun YY, Jones B, Al-Mudhaffer M, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):S28-S30.
100. Telfer NR, Dawber RP. Generalized pustular psoriasis associated with withdrawal of topical clobetasol-17-propionate. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(1):144-145.
101. Hellgren L. Induction of generalized pustular psoriasis by topical use of betamethasone-dipropionate ointment in psoriasis. *Ann Clin Res*. 1976;8(5):317-319.
102. Luger T, Loske KD, Elsner P, et al. [Topical skin therapy with glucocorticoids--therapeutic index]. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2004;2(7):629-634.
103. Berth-Jones J, Bourke J, Bailey K, Graham-Brown RAC, Hutchinson PE. Generalised pustular psoriasis: Response to topical calcipotriol. *Br Med J*. 1992;305(6858):868-869.
104. Saeki H, Watanabe A, Tada Y, et al. Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid. *J Dermatol*. 2008;35(9):601-603.
105. Tamiya H, Fukai K, Moriwaki K, Ishii M. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol ointment. *Int J Dermatol*. 2005;44(9):791-792.
106. Georgala S, Rigopoulos D, Aroni K, Stratigos JT. Generalized Pustular Psoriasis precipitated by topical Calcipotriol Cream. *Int J Dermatol*. 1994;33(7):515-516.
107. Tobin AM, Langan SM, Collins P, Kirby B. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following the use of calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment: a report of two cases. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(5):629-630.
108. Fachinformation Daivonex ® 50 Mikrogramm/g Creme. Published online November 2017.
109. Fachinformation Daivonex ® 50 µg/g Salbe. Published online January 2020.
110. Maul JT, Anzengruber F, Conrad C, et al. Topical Treatment of Psoriasis Vulgaris: The Swiss Treatment Pathway. *Dermatology*. 2021;237(2):166-178.
111. Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T, Tanikawa A, Amagai M. A case of generalized

pustular psoriasis treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1219.

112. Rodriguez Garcia F, Fagundo Gonzalez E, Cabrera-Paz R, et al. Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):587-588.

113. Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, et al. S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(3):376-392.

114. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, et al. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *JDDG - J Ger Soc Dermatol.* 2016;14(8):853-876.

115. Hönigsmann H, Gschnait F, Konrad K, Wolff K. Photochemotherapy for pustular psoriasis (von Zumbusch). *Br J Dermatol.* 1977;97(2):119-126.

116. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al. Treatments of Generalized Pustular Psoriasis: A Multicenter Study in Japan. *J Dermatol.* 1999;26(3):141-149.

117. Hofmann C, Plewig G, Braun-Falco O. [PUVA-treatment of pustular psoriasis of the von Zumbusch type (author's transl)]. *Dermatol Monatschrift.* 1978;164(9):662-667.

118. Wehner-Caroli J, Scherwitz C, Schweinsberg F, Fierlbeck G. [Exacerbation of pustular psoriasis in mercury poisoning]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 1994;45(10):708-710.

119. Saeki H, Hayashi N, Komine M, et al. A case of generalized pustular psoriasis followed by bullous disease: and atypical case of bullous pemphigoid or a novel bullous disease? *Br J Dermatol.* 1996;134(1):152-155.

120. Muchenberger S, SCHÖPF E, Simon JC. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 1997;137(4):587-589.

121. Hunt MJ, Lee SH, Salisbury EL, Wills EJ, Armati R. Generalized pustular psoriasis responsive to PUVA and oral cyclosporin therapy. *Australas J Dermatol.* 1997;38(4):199-201.

122. Schilling L, Tanew A, Vogt T, Reichrath J. Der aktuelle Stellenwert von PUVA- und UVA-1-Therapie als sichere und wirksame Therapieoptionen bei zahlreichen Hautkrankheiten. *Aktuelle Dermatol.* 2018;44(01/02):19-23.

123. Kopp T, Karlhofer F, Szepefalusi Z, Schneeberger A, Stingl G, Tanew A. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol.* 2004;151(4):912-916.

124. Mazzatenta C, Martini P, Luti L, Domenici R. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year old. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(3):250-253.

125. Hei SK, Gyoung MK, Si YK. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: Low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy [8]. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3):306-308.

126. Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, et al. Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Eur J Dermatol EJD.* 2018;28(1):108-111.

127. Gnesotto L, Mioso G, Alaibac M. Use of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in dermatology (Review). *Exp Ther Med.* 2022;24(2):536.

128. Shukuya R, Hasegawa T, Niwa Y, Okuma K, Ikeda S. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38(12):1130-1134.

129. Suzuki A, Haruna K, Mizuno Y, et al. Successful Treatment of Three Cases of Generalized Pustular Psoriasis With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis. *Ther Apher Dial.* 2012;16(5):445-448.

130. Mizutani Y, Fujii K, Kawamura M, et al. Intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2020;47(11):1326-1329.

131. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1645-1651.
132. Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A Case of Old Age-Onset Generalized Pustular Psoriasis with a Deficiency of IL-36RN (DITRA) Treated by Granulocyte and Monocyte Apheresis. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(1):29-35.
133. Yanagisawa K, Murakami M, Kondo Y, et al. Efficacy and Safety of Adsorptive Granulocyte and Monocyte Apheresis in Elderly and Pregnant Patients With Ulcerative Colitis. *Ther Apher Dial*. 2019;23(3):217-223.
134. Shibuya T, Haga K, Kamei M, et al. Successful remission of ulcerative colitis flare-up during pregnancy with adsorptive granulomonocytapheresis plus tacrolimus. *Intest Res*. 2018;16(3):484-488.
135. Yokoyama Y, Fukunaga K, Kamikozuru K, et al. Crohn's disease complicated by hepatitis B virus successfully treated with the use of adsorptive depletion of myeloid lineage leucocytes to suppress inflammatory cytokine profile. *Cytotherapy*. 2014;16(6):821-825.
136. Saito H, Hanafusa N, Kishikawa J, et al. Ulcerative colitis with hepatitis B virus infection treated successfully by granulocyte monocyte apheresis. *J Clin Apheresis*. 2016;31(6):584-586.
137. Sawada K, Ohnishi K, Fukunaga K, et al. Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis for Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Report on Six Cases with High Plasma Viremia. *Ther Apher*. 2003;7(6):547-553.
138. Ryan TJ, Baker H. Systemic corticosteroids and folic acid antagonists in the treatment of generalized pustular psoriasis. Evaluation and prognosis based on the study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1969;81(2):134-145.
139. Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. 2022;61(11):4232-4244.
140. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;Volume 10:109-115.
141. Fachinformation Acicutan ® 10 mg Hartkapseln Acicutan ® 25 mg Hartkapseln. Published online September 2023.
142. Yang H, Tan Q, Chen GH, et al. Plasma retinol as a predictive biomarker of disease activity and response to acitretin monotherapy in children with generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020;34(6):e270-e272.
143. Orfanos C, Goerz G. [Oral psoriasis treatment with a new aromatic retinoid (Ro 10-9359): a multi-centre controlled study of 291 patients (preliminary results) (author's transl)]. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 1978;103(05):195-199.
144. Zheng J, Chen W, Gao Y, et al. Clinical analysis of generalized pustular psoriasis in Chinese patients: A retrospective study of 110 patients. *J Dermatol*. 2021;48(9):1336-1342.
145. Wang Y, Cheng R, Lu Z, et al. Clinical profiles of pediatric patients with GPP alone and with different IL36RN genotypes. *J Dermatol Sci*. 2017;85(3):235-240.
146. Polat Ekinci A, Bölük KN, Babuna Kobaner G. Secukinumab and acitretin as a combination therapy for three clinical forms of severe psoriasis in multi-drug refractory patients: A case series of high efficacy and safety profile. *Dermatol Ther*. 2021;34(1).
147. Yu N, Li Y, Ding Y, Shi Y. Combination therapy with acitretin and glycyrrhizin in generalized pustular psoriasis with liver test abnormalities: A case series. *Dermatol Ther*. 2020;33(3).
148. Chen P, Li C, Xue R, et al. Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis: results from 15 cases and a literature review. *J Dermatol Treat*.

2018;29(4):353-363.

149. Wang Q, Liu W, Zhang L. Clinical features of von Zumbusch type of generalized pustular psoriasis in children: a retrospective study of 26 patients in southwestern China. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):319-322.

150. Zhu T, Jin H, Shu D, Li F, Wu C. Association of IL36RN mutations with clinical features, therapeutic response to acitretin, and frequency of recurrence in patients with generalized pustular psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2018;28(2):217-224.

151. Posso-De Los Rios CJ, Pope E, Lara-Corrales I. A Systematic Review of Systemic Medications for Pustular Psoriasis in Pediatrics. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):430-439.

152. Karamfilov T, Wollina U. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(3):220.

153. Lee W, Kim J, Kim G, et al. Recalcitrant infantile generalized pustular psoriasis successfully treated with acitretin and narrowband ultraviolet B. *J Dermatol*. 2018;45(3):330-331.

154. Gallo E, Llamas-Velasco M, Daudén E, García-Diez A. Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin. *Int J Dermatol*. 2013;52(12):1610-1611.

155. Chao P, Cheng Y, Chung M. Generalized Pustular Psoriasis in a 6-week-old Infant. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(3):352-354.

156. Wolska H, Jablonska S, Bounameaux Y. Etretnate in severe psoriasis Results of double-blind study and maintenance therapy in pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(6):883-889.

157. Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol*. 1985;121(10):1297-1301.

158. Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I. Etretnate in Severe Psoriasis of Children. *Pediatr Dermatol*. 1988;5(4):266-272.

159. Orfanos CE, Landes E, Bloch PH. [Treatment of pustular psoriasis with a new aromatic retinoid (Ro 10-9359). Report on 9 generalized and 8 localized cases (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol*. 1978;105(10):807-811.

160. Lorand T, Pierard-Franchimont C, de la Brassinne M. Treatment of generalized pustular psoriasis with Ro-10-9359. *Dermatologica*. 1983;167(3):159-160.

161. Guilhou JJ, Malbos S, Meynadier J. [Oral treatment of severe psoriasis with a new aromatic retinoid (Ro 10-9359) (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol*. 1978;105(10):813-818.

162. Namba C, Murakami M, Hanakawa Y, et al. Infantile generalized pustular psoriasis: Successful disease control with intermittent etretinate. *J Dermatol*. 2014;41(5):403-406.

163. Kerkhof PCM van de. Generalized Pustular Psoriasis in a Child. *Dermatology*. 1985;170(5):244-248.

164. Umezawa Y, Mabuch T, Ozawa A. Generalized pustular psoriasis in a child: Observation of long-term combination therapy with etretinate and calcipotriol for 16 years. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(2):206-208.

165. Shelnitz LS, Esterly NB, Honig PJ. Etretnate therapy for generalized pustular psoriasis in children. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):230-233.

166. Rosenbaum MM, Roenigk HH. Treatment of generalized pustular psoriasis with etretinate (Ro 10-9359) and methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(2):357-361.

167. Crespi HG, Massimo JA, Gentile F, Cordero AA. [Skeletal changes caused by etretinate]. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1986;14(2):77-81.

168. Marhold I, Duschet P, Schwarz T, Gschnait F. [Successful use of isotretinoin in type Zumbusch generalized pustular psoriasis following recovered etretinate-induced hepatitis]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 1991;42(9):580-583.
169. Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis: Successful treatment with isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(5):563-564.
170. Zhou LL, Georgakopoulos JR, Ighani A, Yeung J. Systemic Monotherapy Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(6):591-601.
171. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *JDDG - J Ger Soc Dermatol.* 2021;19(1):151-168.
172. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(2):279-288.
173. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(s2):19-27.
174. Flynn A, Burke N, Byrne B, Gleeson N, Wynne B, Barnes L. Two case reports of generalized pustular psoriasis of pregnancy: Different outcomes. *Obstet Med.* 2016;9(2):55-59.
175. Kiliç SŞ, Hacimustafaoğlu M, Çelebi S, Karadeniz A, Ildirim I. Low Dose Cyclosporin A Treatment in Generalized Pustular Psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):246-248.
176. Deng W, Miao C, Zhang X. Abrupt generalized pustules in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *J Dermatol.* 2018;45(2):198-201.
177. Singh PA, Cassel KP, Moscati RM, Eckersley D. Acute Generalized Erythrodermic Pustular Psoriasis Associated with Bupropion/Naltrexone (Contrave®). *J Emerg Med.* 2017;52(4):e111-e113.
178. Fachinformation Metex ® Pen Injektionslösung im Fertigpen. Published online September 2023.
179. Ohata C, Tsuruta N, Yonekura K, et al. Clinical characteristics of Japanese pustular psoriasis: A multicenter observational study. *J Dermatol.* 2022;49(1):142-150.
180. Jalal O, Houass S, Laissaoui K, Hocar O, Charioui S, Amal S. [Severe psoriasis: 160 cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132(2):126-128.
181. Haustein U, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(5):382-388.
182. Collins P, Rogers S. The efficacy of methotrexate in psoriasis-a review of 40 cases. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17(4):257-260.
183. Teoh YL, Tay YK. Generalized pustular psoriasis with a novel mutation of interleukin-36 receptor antagonist, responding to methotrexate. *JAAD Case Rep.* 2015;1(2):51-53.
184. Renert-Yuval Y, Horev L, Babay S, et al. IL36RN mutation causing generalized pustular psoriasis in a Palestinian patient. *Int J Dermatol.* 2014;53(7):866-868.
185. Keerthi S, Rangaraj M, Karthikeyan K. Telmisartan aggravates pustular psoriasis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6(2):107-109.
186. Vine JE, Hymes SR, Warner NB, Cohen PR. Pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine: a case report and review of the literature. *J Dermatol.* 1996;23(5):357-361.
187. Hu CH, Miller AC, Peppercorn R, Farber EM. Generalized pustular psoriasis provoked

by propranolol. *Arch Dermatol*. 1985;121(10):1326-1327.

188. Lowe NJ, Ridgway HB. Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. *Arch Dermatol*. 1978;114(12):1788-1789.

189. Boxley JD, Dawber RP, Summerly R. Generalized pustular psoriasis on withdrawal of clobetasol propionate ointment. *BMJ*. 1975;2(5965):255-256.

190. Ameen M, Taylor D, Williams I, Wells A, Barker J. Pneumonitis complicating methotrexate therapy for pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(3):247-249.

191. Fernandes M, Vemuganti GK, Rao GN. Bilateral periocular psoriasis: An initial manifestation of acute generalized pustular psoriasis with coexistent Sjögren's syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35(8):763-766.

192. Seki K, Amano T, Nakayama Y. [A patient with psoriatic arthritis due to generalized pustular psoriasis (von Zumbusch type)]. *Ryumachi Rheum*. 1997;37(4):568-573.

193. Nagafuchi H, Watanabe K, Mikage H, Ozaki S. Psoriatic Arthritis with Annular Pustular Psoriasis. *Intern Med*. 2016;55(5):519-521.

194. Hoffman TE, Watson W. Methotrexate toxicity in the treatment of generalized pustular psoriasis. *Cutis*. 1978;21(1):68-71.

195. Kalla G, Goyal AM. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 1996;13(1):45-46.

196. Kumar B, Handa S, Kaur I. Short term methotrexate therapy in psoriasis. *Indian J Med Res*. 1994;100:277-280.

197. Garg T, Chander R, Mittal S. Familial juvenile generalized pustular psoriasis: response to methotrexate. *Skinmed*. 2011;9(3):190-191.

198. Kawakami H, Maeda T, Abe N, et al. Efficacy of adalimumab and methotrexate combination therapy on generalized pustular psoriasis patients unresponsive to infliximab monotherapy due to anti-infliximab antibody development. *J Dermatol*. 2015;42(1):94-95.

199. Skrabl-Baumgartner A, Weger W, Salmhofer W, Jahnel J. Childhood generalized pustular psoriasis: Longtime remission with combined infliximab and methotrexate treatment. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):e13-e14.

200. Routhouska SB, Sheth PB, Korman NJ. Long-Term Management of Generalized Pustular Psoriasis with Infliximab: Case Series. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(4):184-188.

201. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatol Treat*. 2005;16(5-6):350-352.

202. Nicolas JF, Mauduit G, Haond J, Chouvet B, Thivolet J. [Severe psoriasis induced by chloroquine (nivaquine)]. *Ann Dermatol Venereol*. 1988;115(3):289-293.

203. Tuyp E, MacKie RM. Combination therapy for psoriasis with methotrexate and etretinate. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(1):70-73.

204. Vanderveen EE, Ellis CN, Campbell JP, Case PC, Voorhees JJ. Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis. *Arch Dermatol*. 1982;118(9):660-662.

205. Donahue KE, Schulman ER, Gartlehner G, et al. Comparative Effectiveness of Combining MTX with Biologic Drug Therapy Versus Either MTX or Biologics Alone for Early Rheumatoid Arthritis in Adults: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2019;34(10):2232-2245.

206. Fachinformation Otezla ® Filmtabletten. Published online April 2020.

207. Jeon C, Nakamura M, Sekhon S, et al. Generalized pustular psoriasis treated with apremilast in a patient with multiple medical comorbidities. *JAAD Case Rep*. 2017;3(6):495-

497.

208. Wang WM, Shu D, Jiang YY, Jin HZ. Recurrent generalized pustular psoriasis possibly triggered by apremilast. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(10):1259.

209. Georgakopoulos JR, Ighani A, Yeung J. Short- and Long-Term Management of an Acute Pustular Psoriasis Flare: A Case Report. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):452-456.

210. Fachinformation Dapson-Fatol®, 50 mg, Tabletten. Published online November 2021.

211. Yu H, Park J, Park J, Hwang D, Park Y. A Case of Childhood Generalized Pustular Psoriasis Treated with Dapsone. *J Dermatol*. 2001;28(6):316-319.

212. Staughton R. Infantile Generalized Pustular Psoriasis Responding to Dapsone. *Proc R Soc Med*. 1977;70(4):286-287.

213. Macmillan AL, Champion RH. Generalized pustular psoriasis treated with dapsone. *Br J Dermatol*. 1973;88(2):183-185.

214. Peachey RDG. Atypical pustular psoriasis treated with dapsone. *Br J Dermatol*. 1977;97:64-66.

215. Ji YZ, Geng L, Ma XH, et al. Severe generalized pustular psoriasis treated with mycophenolate mofetil: Letters to the Editor. *J Dermatol*. 2011;38(6):603-605.

216. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Published online June 2021.

217. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Published online June 2022.

218. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Published online December 2023.

219. Fachinformation Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Published online October 2023.

220. Weisenseel P, Wilsmann-Theis D, Kahl C, Reich K, Mössner R. Pustulöse Psoriasis. *Hautarzt*. 2016;67(6):445-453.

221. Levin EC, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol JDD*. 2014;13(3):342-354.

222. Viguier M, Aubin F, Delaporte E, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(12):1423-1425.

223. Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2008;19(3):185-187.

224. Gkalpakiotis S, Arenberger P, Gkalpakioti P, et al. A case of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):2063-2064.

225. Matsumoto A, Komine M, Karakawa M, Kishimoto M, Ohtsuki M. Adalimumab administration after infliximab therapy is a successful treatment strategy for generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44(2):202-204.

226. Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying *IL36RN* mutations. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):202-204.

227. Kimura U, Kinoshita A, Sekigawa I, Takamori K, Suga Y. Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2012;39(12):1071-1072.

228. Okubo Y, Umezawa Y, Sakurai S, Hoshii N, Nakagawa H. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis and

- Erythrodermic Psoriasis: 52-Week Results. *Dermatol Ther.* 2022;12(6):1397-1415.
229. Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at Different Dosages in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case Series. *Dermatology.* 2008;216(4):355-360.
230. Lo Schiavo A, Brancaccio G, Puca RV, Caccavale S. Etanercept in the Treatment of Generalized Annular Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol.* 2012;24(2):233.
231. Vine K, Votava HJ, Smith BL. Generalized pustular psoriasis of Zambusch: case report of successful disease control with cyclosporine and etanercept. *Cutis.* 2012;90(3):132-136.
232. Kamarashev J, Lor P, Forster A, Heinzerling L, Burg G, Nestle FO. Generalised Pustular Psoriasis Induced by Cyclosporin A Withdrawal Responding to the Tumour Necrosis Factor Alpha Inhibitor Etanercept. *Dermatology.* 2002;205(2):213-216.
233. Torii H, Nakano M, Yano T, Kondo K, Nakagawa H, The SPREAD Study Group. Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: Results of the SPREAD study. *J Dermatol.* 2017;44(5):552-559.
234. Burden AD, Choon SE, Gottlieb AB, Navarini AA, Warren RB. Clinical Disease Measures in Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(Suppl 1):39-50.
235. Kołt-Kamińska M, Żychowska M, Reich A. Infliximab in Combination with Low-Dose Acitretin in Generalized Pustular Psoriasis: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Biol Targets Ther.* 2021;Volume 15:317-327.
236. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):329-336.
237. Sugiura K, Endo K, Akasaka T, Akiyama M. Successful treatment with infliximab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):2054-2056.
238. Smith N, Harms KL, Hines AC, et al. Acute treatment of generalized pustular psoriasis of von Zumbusch with single-dose infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(6):e187-e189.
239. Schmick K, Grabbe J. Recalcitrant, generalized pustular psoriasis: rapid and lasting therapeutic response to antitumour necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Br J Dermatol.* 2004;150(2):367.
240. Tang MM, Spanou Z, Tang H, Schibler F, Pelivani N, Yawalkar N. Rapid downregulation of innate immune cells, interleukin-12 and interleukin-23 in generalized pustular psoriasis with infliximab in combination with acitretin. *Dermatol Basel Switz.* 2012;225(4):338-343.
241. Weishaupt C, Metze D, Luger TA, Ständer S. Treatment of pustular psoriasis with infliximab. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(5):397-399.
242. Kim HS, You HS, Cho HH, et al. Two cases of generalized pustular psoriasis: successful treatment with infliximab. *Ann Dermatol.* 2014;26(6):787-788.
243. Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):922-929.
244. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):806-815.
245. Fachinformation Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Published online July 2023.
246. Cheon JH, Nah S, Kang HW, et al. Infliximab Biosimilar CT-P13 Observational Studies for Rheumatoid Arthritis, Inflammatory Bowel Diseases, and Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis of Long-Term Safety and Effectiveness. *Adv Ther.* 2021;38(8):4366-4387.

247. Yamauchi P, Crowley J, Kaur P, Spelman L, Warren R. Biosimilars: what the dermatologist should know. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1066-1074.
248. Westhovens R. CT-P13 SC for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(1):5-13.
249. Fachinformation Stelara® 45 mg Injektionslösung Stelara® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Published online May 2023.
250. Storan ER, O’Gorman SM, Markham T. Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(6):689-690.
251. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic efficacy of interleukin 12/interleukin 23 blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status. *JAMA Dermatol*. 2016;152(7):825-828.
252. Daudén E, Santiago-et-Sánchez-Mateos D, Sotomayor-López E, García-Díez A. Ustekinumab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis: Correspondence. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1346-1347.
253. Schnabel V, Broekaert SMC, Schön MP, Mössner R. Clearance of annular pustular psoriasis with ustekinumab. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):296-297.
254. Fachinformation Cosentyx® 150 mg /-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Cosentyx® 150 mg /-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Published online May 2023.
255. Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol*. 2016;43(9):1011-1017.
256. Wu X, Yan T, Han C, et al. Rapid and sustained response of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch to Secukinumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(3).
257. Miao C, Chen Y, Wang Z, Xiang X, Liu Y, Xu Z. Real-world data on the use of secukinumab and acitretin in pediatric generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2023;50(2):258-261.
258. Akaji K, Nakagawa Y, Kakuda K, et al. Generalized pustular psoriasis associated with systemic lupus erythematosus successfully treated with secukinumab. *J Dermatol*. 2021;48(1).
259. Albela H, Begum S, Leong KF. Successful treatment of paediatric generalized pustular psoriasis with secukinumab: a case series. *J Dermatol Treat*. 2022;33(3):1769-1773.
260. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Martínez-Mera C, Llamas-Velasco M, Daudén E. Recalcitrant annular pustular psoriasis associated with psoriatic arthritis successfully treated with secukinumab. *JAAD Case Rep*. 2018;4(8):842-844.
261. Ho P, Tsai T. Successful treatment of refractory juvenile generalized pustular psoriasis with secukinumab monotherapy: A case report and review of published work. *J Dermatol*. 2018;45(11):1353-1356.
262. Honma M, Nozaki H, Hayashi K, Iinuma S, Ishida-Yamamoto A. Palmoplantar pustulosis emerged on a case of generalized pustular psoriasis successfully treated by secukinumab. *J Dermatol*. 2019;46(12).
263. Hou PC, Aala W, Lee YR, et al. Transcriptomic response of peripheral blood mononuclear cells to secukinumab in an 8-year-old boy with juvenile generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022;36(5):e378-e381.
264. Kinoshita M, Okamoto T, Sano S, et al. Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist dramatically improved by secukinumab. *J Dermatol*. 2018;45(10).
265. Köstner K, Prelog M, Almanzar G, Fesq H, Haas JP, Hügler B. Successful use of secukinumab in a 4-year-old patient with deficiency of interleukin-36 antagonist. *Rheumatology*. 2018;57(5):936-938.

266. Molho-Pessach V, Alyan R, Gordon D, Jaradat H, Zlotogorski A. Secukinumab for the Treatment of Deficiency of Interleukin 36 Receptor Antagonist in an Adolescent. *JAMA Dermatol.* 2017;153(5):473.
267. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, Pau M, Murgia S, Rongioletti F. Successful Secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017;31(9):e420-e421.
268. Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J Dermatol.* 2018;45(7):850-854.
269. López-Sánchez C, Falla LM, Roé-Crespo E, et al. Excellent response to secukinumab in an infant with severe generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2021;48(6):907-910.
270. Nishida M, Takeichi T, Kono M, et al. Successful secukinumab treatment of recalcitrant juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2020;47(3):e77-e78.
271. Polesie S, Lidholm A. Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case report. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(1):124-125.
272. Reymundo A, Vilarrasa E, Baniandrés O, et al. Effectiveness and safety profile of secukinumab for the treatment of patients with generalized pustular psoriasis in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(10).
273. Sun ZL, Liu ZL, Xu YY, Zhang XL, Zhang CL, Guan X. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with secukinumab: a report of two cases. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(24):3015-3016.
274. Xue G, Lili M, Yimiao F, Miao W, Xiaohong Y, Dongmei W. Case report: Successful treatment of acute generalized pustular psoriasis of puerperium with secukinumab. *Front Med.* 2022;9:1072039.
275. Zhu H, Song P, Du D, Tian H. Successful treatment of a 3-year-old girl with generalized pustular psoriasis using secukinumab monotherapy. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1366-1367.
276. Madanagobalane S. Secukinumab in Generalized Pustular Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(6):464-466.
277. Fachinformation Taltz ® 80mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Published online January 2023.
278. Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1148-1155.
279. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol.* 2017;44(4):355-362.
280. Morita A, Okubo Y, Morisaki Y, Torisu-Itakura H, Umezawa Y. Ixekizumab 80 mg Every 2 Weeks Treatment Beyond Week 12 for Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022;12(2):481-494.
281. Nagata M, Kamata M, Fukaya S, et al. Real-world single-center experience with 10 cases of generalized pustular psoriasis successfully treated with ixekizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):758-761.
282. Ito M, Kamata M, Uchida H, et al. Ixekizumab rapidly improves inflammatory markers in patients with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):793-795.
283. Burlando M, Salvi I, Paravisi A, Cozzani E, Parodi A. Severe Generalized Pustular Psoriasis Successfully Treated with Ixekizumab: A Case Report. *Case Rep Dermatol.*

2022;14(3):326-329.

284. Dattola A, Manfreda V, Esposito M, Bianchi L, Giunta A. A case of generalized pustular psoriasis and arthritis treated with ixekizumab. *J Dermatol Treat.* 2020;31(7):754-755.

285. Huang D, Liu T, Li J, Lu Y, Ma H. Generalized pustular psoriasis recurring during pregnancy and lactation successfully treated with ixekizumab. *Dermatol Ther.* 2022;35(12).

286. Megna M, Abategiovanni L, Annunziata A, et al. Generalized pustular psoriasis rapidly and successfully treated with ixekizumab in a Caucasian patient. *Dermatol Ther.* 2022;35(5).

287. Fachinformation Kyntheum ® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Published online April 2022.

288. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K, the Japanese Brodalumab Study Group. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):741-751.

289. Masson Regnault M, Konstantinou M -P., Khemis A, et al. Early relapse of psoriasis after stopping brodalumab: a retrospective cohort study in 77 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(9):1491-1496.

290. Fachinformation Bimzelx ® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen. Published online April 2024.

291. Fachinformation Tremfya ® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen. Published online July 2022.

292. Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol.* 2018;45(5):529-539.

293. Fachinformation Skyrizi ® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze, Skyrizi ® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Published online January 2024.

294. Yamanaka K, Okubo Y, Yasuda I, Saito N, Messina I, Morita A. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with generalized pustular psoriasis or erythrodermic psoriasis: Primary analysis and 180-week follow-up results from the phase 3, multicenter IMMspire study. *J Dermatol.* 2023;50(2):195-202.

295. Menter A, Van Voorhees AS, Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. *Dermatol Ther.* 2021;11(6):1917-1929.

296. Pavia G, Gargiulo L, Spinelli F, et al. Generalized pustular psoriasis flare in a patient affected by plaque psoriasis after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, successfully treated with risankizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2022;36(7):e502-e505.

297. Ruggiero A, Lauro W, Fabbrocini G, Miano C, Villani A, Marasca C. A Case of Recalcitrant Circinate Generalized (Lapierre) Psoriasis Successfully Treated with Risankizumab. *Case Rep Dermatol.* 2022;14(2):138-143.

298. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(S1):21-29.

299. Pinter A, Wilsmann-Theis D, Peitsch WK, Mössner R. Interleukin-17 receptor A blockade with brodalumab in palmoplantar pustular psoriasis: Report on four cases. *J Dermatol.* 2019;46(5):426-430.

300. Fachinformation Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Published online February 2024.

301. Fachinformation Ilaris ® 150 mg/ml Injektionslösung. Published online May 2021.

302. Naik HB, Pichard DC, Schwartz DM, et al. Anakinra for refractory pustular psoriasis: A phase II, open-label, dose-escalation trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(6):1380-1383.
303. Tauber M, Viguier M, Le Gall C, Smahi A, Bachelez H. Is it relevant to use an interleukin-1-inhibiting strategy for the treatment of patients with deficiency of interleukin-36 receptor antagonist? *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1198-1199.
304. Viguier M, Guigue P, Pagès C, Smahi A, Bachelez H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):66-67.
305. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):19.
306. Rossi-Semerano L, Piram M, Chiaverini C, De Ricaud D, Smahi A, Koné-Paut I. First Clinical Description of an Infant With Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency Successfully Treated With Anakinra. *Pediatrics*. 2013;132(4):e1043-e1047.
307. Skendros P, Papagoras C, Lefaki I, et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1 β inhibition. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):212-215.
308. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 β inhibitor gevokizumab. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):239-241.
309. Fachinformation Spevigo® 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - deutsche Fachinformation nach Rücknahme vom deutschen Markt nicht mehr online verfügbar - Stand 24. Mai 2024. Published online December 2022.
310. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2431-2440.
311. Morita A, Strober B, Burden AD, et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2023;402(10412):1541-1551.
312. Seishima M, Fujii K, Mizutani Y. Generalized Pustular Psoriasis in Pregnancy: Current and Future Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(5):661-671.
313. Verberne EA, Haan E de, Tintelen JP van, Lindhout D, Haelst MM van. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2019;87:125-139.
314. Edmonds EVJ, Morris SD, Short K, Bewley SJ, Eady RAJ. Pustular psoriasis of pregnancy treated with ciclosporin and high-dose prednisolone. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(6):709-710.
315. Balakirski G, Gerdes S, Beissert S, Ochsendorf F, Kiedrowski R von, Wilsmann-Theis D. Therapy of psoriasis during pregnancy and breast-feeding. *JDDG - J Ger Soc Dermatol*. 2022;20(5):653-683.
316. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – short version part 2 – special patient populations and treatment situations. *JDDG - J Ger Soc Dermatol*. 2018;16(6):806-814.
317. Bozdog K, Ozturk S, Ermete M. A case of recurrent impetigo herpetiformis treated with systemic corticosteroids and narrowband UVB. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31(1):67-69.
318. Selim MM, Hegyi V. Pustular eruption of pregnancy treated with locally administered PUVA. *Arch Dermatol*. 1990;126(4):443-444.
319. Gocke E. Photochemical mutagenesis: examples and toxicological relevance. *J Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int Soc Environ Toxicol Cancer*. 2001;20(4):285-292.

320. Post H, Magnolo N, Böhm M. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with certolizumab. *Hautarzt*. 2021;72(11):992-995.
321. Mizutani Y, Mizutani YH, Matsuyama K, et al. Generalized pustular psoriasis in pregnancy, successfully treated with certolizumab pegol. *J Dermatol*. 2020;47(7).
322. Fukushima H, Iwata Y, Arima M, Tanaka Y, Sugiura K. Efficacy and safety of treatment with anti-tumor necrosis factor- α drugs for severe impetigo herpetiformis. *J Dermatol*. 2021;48(2):207-210.
323. Owczarek W, Walecka I, Lesiak A, et al. The use of biological drugs in psoriasis patients prior to pregnancy, during pregnancy and lactation: a review of current clinical guidelines. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):821-830.
324. Sheth N, Greenblatt DT, Acland K, Barker J, Teixeira F. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with infliximab. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(4):521-522.
325. Adachi A, Komine M, Hirano T, et al. Case of generalized pustular psoriasis exacerbated during pregnancy, successfully treated with infliximab. *J Dermatol*. 2016;43(12):1439-1440.
326. Gorodensky JH, Bernatsky S, Afif W, Filion KB, Vinet É. Ustekinumab Safety in Pregnancy: A Comprehensive Review. *Arthritis Care Res*. 2023;75(4):930-935.
327. Alsenaid A, Prinz JC. Inadvertent pregnancy during ustekinumab therapy in a patient with plaque psoriasis and impetigo herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30(3):488-490.
328. Andrulonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol JDD*. 2012;11(10):1240.
329. Chhabra G, Chanana C, Verma P, Saxena A. Impetigo herpetiformis responsive to secukinumab. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13040.
330. Finch TM, Tan CY. Pustular psoriasis exacerbated by pregnancy and controlled by cyclosporin A. *Br J Dermatol*. 2000;142(3):582-584.

6 Limitationen der Leitlinie

Diese S1-Leitlinie wurde von den Autoren nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Die Übernahme von Empfehlungen muss dennoch in jedem Einzelfall von dem verantwortlichen Arzt geprüft werden, da Abweichungen von empfohlenen Verfahren entsprechend der individuellen Gegebenheiten geboten sein könnten.

7 Forschungsbedarf

Es besteht Forschungsbedarf zur Pathophysiologie und zur Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis. Die Evidenz beruht derzeit auf wenigen randomisierten Studien, prospektiven einarmigen Studien mit meist kleiner Fallzahl, retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten. Insbesondere zu den Biologika liegen keine direkten Vergleichsstudien (*Head-to-Head*) gegen andere Biologika oder klassische Therapien vor. Weitere prospektive Studien zur GPP und Therapieregister sind wünschenswert.

8 Informationen zur Leitlinie

Tabelle 8. Information zur Leitlinie: Anmeldung

Titel der Leitlinie	Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis
Art der Anmeldung	Neue Leitlinie
S-Klasse	S1
Anmeldedatum	10.3.2022
Geplante Fertigstellung	04/23
Gründe für die Themenwahl	Es existiert bisher keine deutsche Leitlinie zur generalisierten pustulösen Psoriasis (GPP). Die GPP ist eine sehr seltene und manchmal lebensbedrohliche Erkrankung. Bisher gibt es in Deutschland außer Acitretin und Prednisolon keine zugelassenen Systemtherapeutika. Zunehmend werden Patienten in der klinischen Praxis mit neuen zielgerichteten Therapien behandelt, die überwiegend für die Plaque-Psoriasis zugelassen sind. Die Leitlinie soll eine Hilfestellung für Dermatologen zum Management der GPP bieten.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien	013-001 Therapie der Psoriasis vulgaris 013-094 Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen 060-013 Psoriasis Arthritis
Anmelder	Prof. Dr. Rotraut Mössner
Anmeldende Fachgesellschaft	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften	-
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften oder Organisationen	Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)
Ansprechpartnerin	Elke Richardt Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

	Universitätsmedizin Göttingen Robert-Koch-Str. 40 37085 Göttingen <u>erichardt@med.uni-goettingen.de</u> 0551-3963536
Leitlinienkoordination	Dr. Cornelia Paul, Prof. Dr. Rotraut Mössner
Versorgungsbereich	Ambulant, stationär, Diagnostik, Therapie, spezialärztliche Versorgung
Patientenzielgruppe	Erwachsene
Adressaten	Dermatologen
Methodik	Unsystematische Literaturrecherche, informelle Konsensfindung im Umlaufverfahren
Ergänzende Informationen	Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. Fujita et al. Journal of Dermatology 2018;45:1235-1270

9 Expertenkommission

Mitglieder der S1-Leitlinie Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis

Koordinatoren:

Prof. Dr. Rotraut Mößner, Dr. Cornelia Paul

Mitglieder:

Dr. Neda Cramer (Göttingen)

Dr. Katharina Antonia Langen (Kiel)

Prof. Dr. Sascha Gerdes (Kiel)

Prof. Dr. Ulrike Hüffmeier (Erlangen)

Prof. Dr. Andreas Körber (Essen)

PD Dr. Christian Kromer (Göttingen)

Kai Krause (Halle)

Prof. Dr. Rotraut Mössner (Göttingen)

Dr. Cornelia Paul (Bonn)

Dr. Sandra Philipp (Oranienburg)

Prof. Dr. Knut Schäkel (Heidelberg)

Prof. Dr. Michael P. Schön (Göttingen)

Dr. Lukas Sollfrank (Erlangen)

Prof. Dr. Petra Staubach (Mainz)

Dr. Michael Schultheis (Mainz)

Prof. Dr. Michael Sticherling (Erlangen)

PD Dr. Dagmar Wilsmann-Theis (Bonn)

Prof. Dr. Johannes Wohlrab (Halle)

Affiliations:

Dr. Katharina Antonia Langen, Prof. Dr. Sascha Gerdes,

Zentrum für entzündliche Hauterkrankungen

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Arnold-Heller-Str. 3

24105 Kiel

Prof. Dr. Ulrike Hüffmeier

Institute of Human Genetics, Centre for Personalized Medicine and Research (CESAR)

Universitätsklinikum Erlangen

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Kussmaulallee 4
91054 Erlangen

Prof. Dr. Andreas Körber
Hautärzte Rue143
45130 Essen

Dr. Neda Cramer, PD Dr. Christian Kromer, Prof. Dr. Rotraut Mössner, Prof. Dr. Michael P. Schön
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Prof. Dr. Knut Schäkel
Hautklinik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440
69120 Heidelberg

Dr. Michael Schultheis, Prof. Dr. Petra Staubach
Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin
Johannes Gutenberg-Universität KÖR
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Dr. Lukas Sollfrank, Prof. Dr. Michael Sticherling
Hautklinik Erlangen
Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI), Uniklinikum Erlangen
Ulmenweg 18
91054 Erlangen

Dr. Cornelia Paul
Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
Gebäude 11
53127 Bonn

Dr. Sandra Philipp
Hautarztpraxis Dres.med. M.Friedrich/S.Philipp
Bernauerstr.66
16515 Oranienburg

PD Dr. Dagmar Wilsmann-Theis
Zentrum für Hauterkrankungen
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
Gebäude 11
53127 Bonn

Kai Krause, Prof. Dr. Johannes Wohlrab,
Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle/Saale

10 Methodik

Verfahren zur Entwicklung und Konsensbildung

Die Leitlinie wurde im informellen Konsens durch eine interdisziplinäre Expertengruppe (siehe Autorenliste bei 9. Expertenkommission) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD) entwickelt.

Zunächst wurde von den Koordinatorinnen ein Inhaltsverzeichnis vorgeschlagen und in einer Telefonkonferenz modifiziert und ein allgemeiner Konsens der Autoren erzielt. Alle Autoren haben dann in einer nicht systematischen Literatursuche die wissenschaftliche Literatur zum Thema GPP ausgewertet, unter Berücksichtigung der deutsch- und englischsprachigen Literatur, die in PubMed publiziert wurde. Einbezogen wurden auch die klinischen Erfahrungen der Autoren. Dies war notwendig, da die Evidenzlage bei der GPP gering ist. Es sind Therapieverfahren in Gebrauch, die sich im klinischen Alltag bewährt haben (Expertenmeinung), für die es keine nach heutigen Kriterien valide doppelblinde prospektive randomisierte klinische Studien gibt, welche aber für eine adäquate Therapie notwendig sein können.

Literaturrecherche

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expertengruppe selbst.

Auswahl und Bewertung der Evidenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte die Generierung und Verabschiedung der Empfehlungen informell in Telefonkonferenzen und in Umlaufverfahren.

Begutachtung und Freigabe der Leitlinie

Am 25.03.2025 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen final angenommen. Die Vorstände der beiden beteiligten Fachgesellschaften haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Eine Publikation der Leitlinie im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wird angestrebt.

Finanzierung

Die Leitlinie wurde ohne Finanzierung erstellt.

Umgang mit Interessenskonflikten

Interessenskonflikte wurden auf dem AWMF-Formular protokolliert. Sie wurden entsprechend der Regeln der AWMF klassifiziert und bewertet. Eine tabellarische Übersicht der Interessenskonflikte findet sich in Tabelle 9.

Zur Bewertung der Interessenkonflikte wurden folgende Kriterien herangezogen:

- **Kein:** Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie → keine Konsequenzen
- **Gering:** Advisory Tätigkeit oder Vortragshonorare ≤ 5.000 €/Jahr absolut → Limitierung der Leitungsfunktion
- **Moderat:** Advisory Tätigkeit oder Vortragshonorare > 5.000 €/Jahr absolut, Aktienbesitz ≤ 5.000 € von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Limitierung der Leitungsfunktion, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
- **Hoch:** Aktienbesitz > 5.000 €; Patentbesitz; Drittmittel > 50.000 €/Jahr von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → keine Leitungsfunktion, Ausschluss von Beratungen und Abstimmungen

Eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten und deren Interessenerklärungen findet sich in Tabellen 9.

Tabelle 9. Bewertung Interessenkonflikte

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Neda Cramer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine	Relevanz: keine Interessenskonflikte Konsequenz: keine
Sascha Gerdes	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Mitglied: wissenschaftlicher Beirat des Dt. Psoriasis Bundes e.V., DDG, BVDD, ADF	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
Ulrike Hüffmeier	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	keine	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: geringe Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen
Kai Krause	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Marburger Bund	Relevanz: keine Interessenskonflikte Konsequenz: keine
Christian Kromer	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V.	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: geringe Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen
Andreas Körber	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVDD, PsoNet Ruhr, wissenschaftlicher Beirat des Dt. Psoriasis Bundes e.V.,	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
Katharina Langen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Mitglied: DDG	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: geringe Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen
Rotraut Mößner	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Mitglied: Marburger Bund, DDG, Deutsche Krebsgesellschaft, EADV, NDG	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung Koordination: Co-Koordination von Koordinatorin ohne Interessenkonflikt
Cornelia Paul	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, AGAH	Relevanz: keine Interessenskonflikte Konsequenz: keine
Sandra Philipp	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Mitglied: DDG, BDG, ADF, wissenschaftlicher Beirat des Dt. Psoriasis Bundes e.V., PsoNet Berlin-Brandenburg	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
Michael Schultheis	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundforschung	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: geringe Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen
Knut Schäkel	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Mitglied: BfArM Expertengruppe Off-Label	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: geringe Interessenskonflikte

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen
Michael Schön	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, Herausgeber JDDG, EDF	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
Lukas Sollfrank	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: geringe Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen
Petra Staubach	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Mitglied: Unna Akademie, Gesellschaft für Dermopharmazie, NRF, BVDD	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
Michael Sticherling	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Mitglied: DDG, EADV, ESDR, ADF, DPB, International Cytokine Society	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
Dagmar Wilsmann-Theis	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Mitglied: DDG, ADF, ADH, DPB, BfArM Expertengruppe Off-Label, APD, PsoNet Bonn Rhein-Sieg	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung
Johannes Wohlrab	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Mitglied: NDG, IADP	Themen: Therapieempfehlungen Relevanz: moderate Interessenskonflikte Konsequenz: keine Übernahme von leitenden Funktionen, Abstimmungen fanden keine statt, somit entfällt eine Enthaltung

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 03/2025

Nächste Überprüfung geplant: 02/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**