

FÜR MICH EIN
TRIUMPH.#

NON-STOP
im Leben.

PSO* + PSA*

TREMFYA® –
der erste IL-23-Hemmer,
der beides kann!



HEISSE NEWS
aus der GUIDE-Studie.
Hier mehr erfahren...

* TREMFYA® ist indiziert: 1) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer **Plaques-Psororiasis**, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; 2) allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven **Psoriasis-Arthritis** bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde.¹

PASI 90: 84% (Wo 48; n=534) Non Responder Imputation (NRI); PASI 100: 52,7% (Wo 252; n=391) Treatment Failure Rules (TFR)²; Signifikante Überlegenheit vs. Placebo in Bezug auf ACR20 (64% vs. 33%, p<0,0001; NRI) nach 24 Wochen in der 8-Wochen-Dosierung (n=248) in bionalen Patienten mit aktiver PsA.⁴

1. Aktuelle Fachinformation TREMFYA®. 2. Reich K et al. Lancet. 2019;394(10201):831–839. 3. Reich K et al. Br J Dermatol. 2021 Jun 9. doi: 10.1111/bjd.20568.

4. Mease P et al. The Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4) (Supplementary)

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

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

Clinical Letter

Successful treatment of non-uremic calciphylaxis with bisphosphonate

DOI: 10.1111/ddg.14253

Dear Editors,

A 67-year-old obese woman (BMI 33.9) was hospitalized four months ago due to cardiac decompensation. As a result of the diuretic therapy with spironolactone 50 mg (1–0–0) and furosemide 20 mg (1–0–0), she reported a weight loss from 89 kg to 78 kg within a few days. Shortly thereafter, multiple, painful ulcerations developed on the buttocks and thighs. Initial treatment by surgical debridement and vacuum therapy had no positive effect and all skin lesions increased rapidly in size. We were astonished to find, upon her presentation in our outpatient clinic, eight partially necrotic ulcerations,

reaching in part into the subcutaneous tissue and with a diameter of up to 12 cm.

The results of a routine blood analysis were Hb 5.3 mmol/l (ref 7.2–9.6 mmol/l), CRP 39.16 (ref. < 5 mg/l) and GFR 82.8 (> 90 ml/min/1.73 m²). Microbiological analyses of the skin lesions revealed colonization with *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa*. Histopathological examination of a skin specimen from the periphery of an ulceration and spanning the cutis and subcutis showed lobular panniculitis with calcification of small and medium-sized arterioles (Figure 1). In addition, a pronounced intimal fibroplasia and thrombotic occlusion of the small vessels was seen. Based on the characteristic histological picture, the patient was diagnosed with calciphylaxis.

Calciphylaxis is a rare vascular disease characterized by the initial appearance of severely painful, subcutaneous indurations and nodules with accompanying livedo racemosa. Due to chronic local ischemia, ulcerations and necrosis develop during the course of the disease especially on the lower extremities, buttocks and abdomen. Vascular calcifications

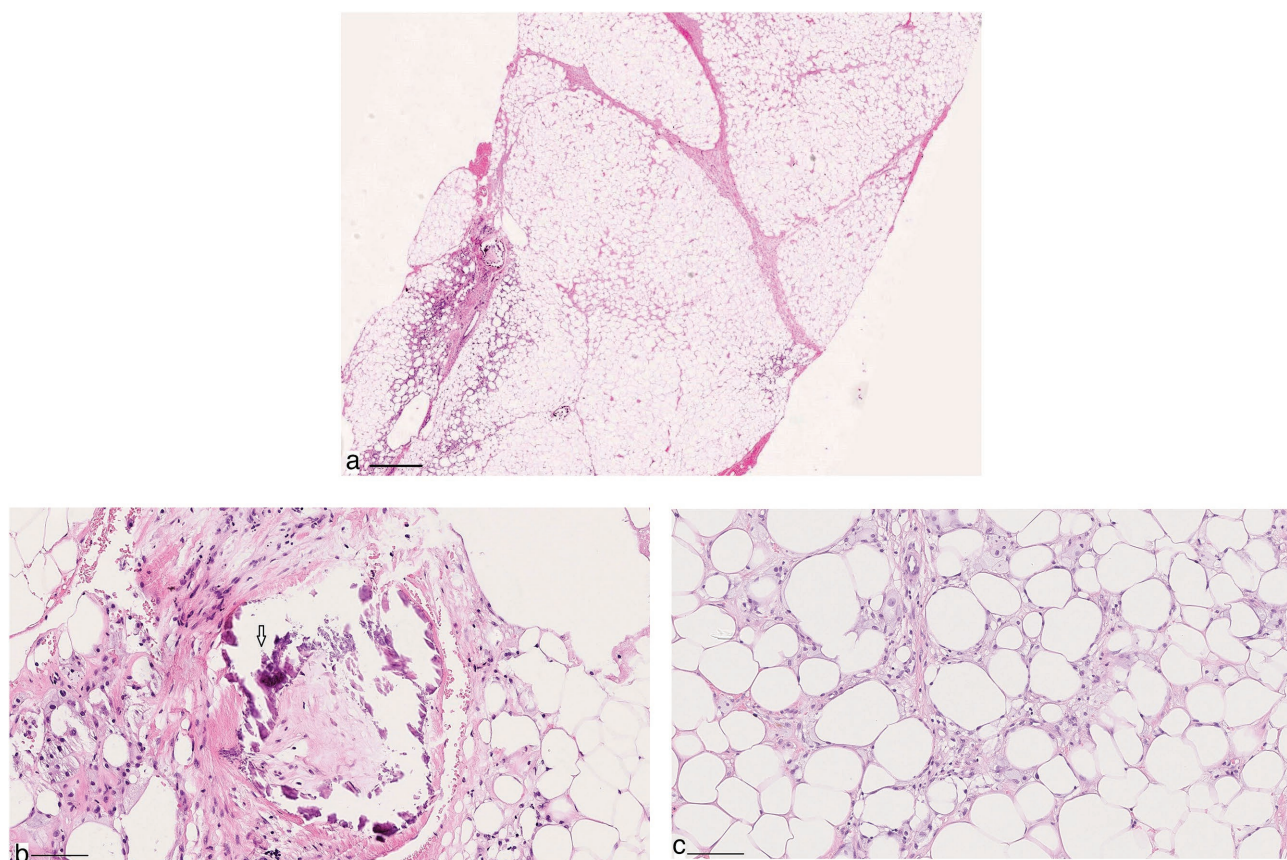


Figure 1 Lobular panniculitis with calcification of arterioles (hematoxylin-eosin-staining, overview; scale 1.5 mm) (a), intraluminal calcification (arrow) and thrombosis of a vessel (scale 100 μm) (b), panniculitis with lymphocytes and granulocytes (scale 100 μm) (c).

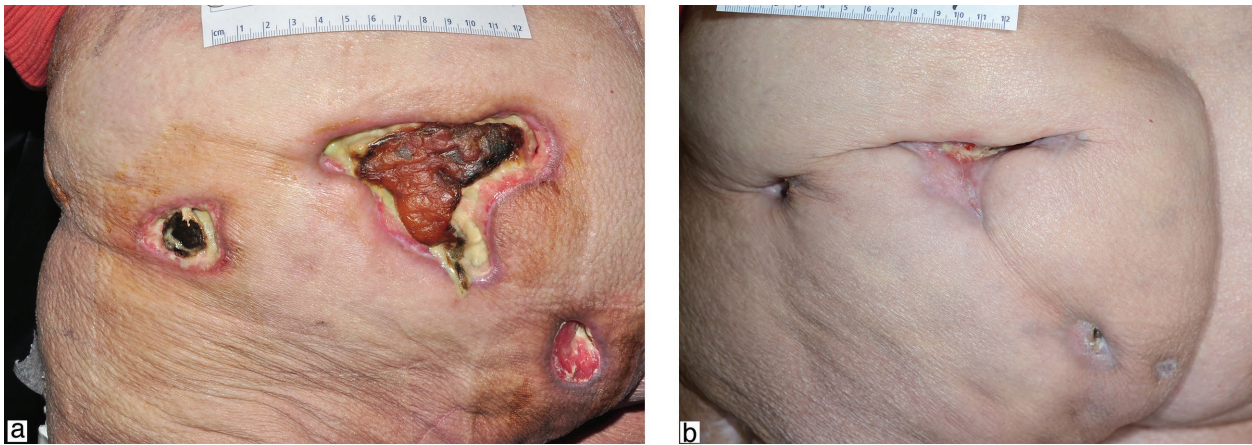


Figure 2 Clinical picture of multiple, partially necrotic and superinfected ulcerations of the left buttock before (a) and after (b) therapy with pamidronate i.v. (30 mg, every 14 days) for three months.

have also been reported in muscle tissue, the gastrointestinal tract or the lungs [1]. Calciphylaxis occurs almost exclusively in chronic end stage renal disease, during dialysis or after kidney transplantation, and is therefore also referred to as uremic calciphylaxis or calcifying uremic arteriopathy. In rare cases, patients with normal renal function are also affected. To date, about 70 cases of this non-uremic form have been described in the literature [2, 3]. As shown in a study on 36 patients from 2008, primary hyperparathyroidism is the main risk factor (27.8 %) for the development of non-uremic calciphylaxis (NUK). In 22.2 % of the cases a malignant, underlying disease such as chronic myeloid leukemia or metastatic breast cancer was diagnosed [2]. Other statistically proven risk factors include female gender, obesity, alcoholic liver disease, diabetes mellitus, systemic steroid administration and hypoalbuminemia [2, 4]. The administration of the vitamin K antagonist warfarin has been linked to the occurrence of non-uremic calciphylaxis in several cases [5]. Due to the lack of association with kidney disease, NUK is often diagnosed late in these patients. Histological examination of a tissue sample is obligatory, and can be used to exclude potential differential diagnoses such as pyoderma gangrenosum, necrotizing vasculitis or cholesterol embolism.

The pathogenesis of calciphylaxis is not fully understood. One possible cause is a change in calcium and phosphate metabolism, which supports the calcification of small cutaneous arterioles and subcutaneous adipose tissue [6]. A lack of calcification inhibitors such as fetuin-A or matrix Gla protein (MGP) have been suggested as possible triggers. MGP is carboxylated in a vitamin K-dependent manner and then inhibits pro-calcifying proteins 2 and 4 (BMP-2/-4). As a result of MGP deficiency, there is an increased precipitation of calcium phosphate in the serum and tissue of patients with

calciphylaxis [7, 8]. The microthrombosis that occurs during calciphylaxis can be explained by a lack of endogenous anticoagulants such as protein C and S [9, 10]. Severe weight loss within a short period of time at normal calcium phosphate levels, as in our patient, is a very rare cause of non-uremic calciphylaxis [2]. In one case report, increased matrix metalloproteinase levels in serum were described as potential triggers [11], but the pathomechanism has not been conclusively clarified.

Calciphylaxis in patients with end-stage renal failure is characterized by a rapidly progressive course with a high 1-year mortality of 45–80 %. In non-uremic calciphylaxis, the prognosis is better with a 1-year mortality of 25–45 %. In most cases, patients died of sepsis as a result of bacterial superinfections of the cutaneous lesions [1]. Therapy depends on the patient's individual situation, but in all cases local antiseptic wound care with removal of necrotic tissue is of central importance.

In our patient the diuretic therapy and associated weight loss might be discussed as possible triggers for non-uremic calciphylaxis. There was no underlying malignant disease or treatment with warfarin. Based on positive case reports on the use of chelating agents such as sodium thiosulfate and bisphosphonate [12], we started an i.v. therapy with pamidronate (30 mg, every 14 days) over three months in our outpatient clinic. We also supplemented calcium carbonate and cholecalciferol 1500 mg + 400 IE (1–0–0) orally. In combination with regular debridements and daily dressing changes with silver-containing dressings, skin lesions were slowly regressive over a five-month period (Figures 2).

Conflict of interest

None.

**Felix Fuchs, Ingolf Franke, Thomas Tüting,
Evelyn Gaffal**

Department of Dermatology, University Hospital Magdeburg,
Magdeburg, Germany

Correspondence to

Evelyn Gaffal, MD
Department of Dermatology
University Hospital Magdeburg

Leipziger Strasse 44
39120 Magdeburg

E-mail: evelyn.gaffal@med.ovgu.de

References

- 1 Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018; 379: 399–400.
- 2 Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1139–43.
- 3 Altman K, Shinohara M. Dermographics, comorbid conditions, and outcomes of patients with nonuremic calciphylaxis. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 251–2.
- 4 Weenig RH, Sewell LD, Davis MD et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 569–79.
- 5 Huilaja L, Turpeinen M, Tokola H et al. Warfarin-induced calciphylaxis in patients with normal renal function. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 449–52.
- 6 Chen TY, Lehman JS, Gibson LE et al. Histopathology of calciphylaxis: cohort study with clinical correlations. *Am J Dermatopathol* 2017; 39: 795–802.
- 7 Schafer C, Heiss A, Schwarz A et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357–66.
- 8 Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ et al. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 856–68.
- 9 Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 405–12.
- 10 Kerk N, Meyer V, Goerge T. Calciphylaxis induced by acquired protein S deficiency in a patient with multiple myeloma – effective treatment with low-molecular-weight heparin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 518–9.
- 11 Munavalli G, Reisenauer A, Moses M et al. Weight loss-induced calciphylaxis: potential role of matrix metalloproteinases. *J Dermatol* 2003; 30: 915–9.
- 12 Meissner M, Gille J, Kaufmann R. Calciphylaxis: no therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 1037–44.

ZEIG'S ALLEN!

metex® PEN 7,5 mg / 10 mg / 12,5 mg / 15 mg / 17,5 mg / 20 mg / 22,5 mg / 25 mg / 27,5 mg / 30 mg Injektionslösung im Fertigpen. **Wirkstoff:** Methotrexat-Dinatrium. **Zusammensetzung:** 1 Fertigpen mit 0,15 ml / 0,20 ml / 0,25 ml / 0,30 ml / 0,35 ml / 0,40 ml / 0,45 ml / 0,50 ml / 0,55 ml / 0,60 ml Lösung enthält 7,5 mg / 10 mg / 12,5 mg / 15 mg / 17,5 mg / 20 mg / 22,5 mg / 25 mg / 27,5 mg / 30 mg Methotrexat. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Natriumhydroxid-Lösung 5%, Salzsäure 0,37%, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete: Aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten; polyarthritische Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war; mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten, die für systemische Therapieformen in Frage kommen, sowie schwere Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen; leichter bis mittelschwerer Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei Erwachsenen, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörungen; Alkoholabusus; schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30ml/min); vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie; schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienzsyndrome; Ulzera der Mundhöhle und bekannte Ulzera des Magen-Darm-Traktes; Schwangerschaft, Stillzeit; gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen. **Warnhinweis:** metex PEN (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis, Psoriasis arthropathica und Morbus Crohn nur einmal wöchentlich angewendet werden. Eine fehlerhafte Dosierung von metex PEN kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, führen. **Nebenwirkungen:** Wichtigste Nebenwirkungen sind Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Auftreten und Schweregrad hängen von Dosierung und Häufigkeit der Anwendung ab. Da es auch bei niedrigerer Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. **Infektionen:** Gelegentlich: Pharyngitis. **Selten:** Infektionen einschließl. Reaktivierung inaktiver chronischer Infektionen, Sepsis, Konjunktivitis. **Neubildungen:** **Sehr selten:** Lymphom. **Blut, Lymphsystem:** **Häufig:** Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie. **Gelegentlich:** Panzytopenie. **Sehr selten:** Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, lymphoproliferative Erkrankungen, Eosinophilie (**Häufigkeit nicht bekannt**). **Immunsystem:** **Selten:** Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Hypogammaglobulinämie. **Stoffwechsel, Ernährung:** **Gelegentlich:** Manifestation eines Diabetes mellitus. **Psychiatrisch:** **Gelegentlich:** Depressionen, Verwirrtheit. **Selten:** Stimmungsschwankungen. **Nervensystem:** **Häufig:** Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verschläfenheit. **Gelegentlich:** Schwindel. **Sehr selten:** Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesie/ Hypoästhesie, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmungen, Enzephalopathie/ Leukenzephalopathie (**Häufigkeit nicht bekannt**). **Augen:** **Selten:** Sehstörungen. **Sehr selten:** Sehverschlechterung, Retinopathie. **Hörz:** **Selten:** Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade. **Gefäße:** **Selten:** Hypotonie, thromboembolische Ereignisse. **Atemwege, Brustraum, Mediastinum:** **Häufig:** Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft verbunden mit Eosinophilie. **Symptome,** die auf potenziell schwere Lungenschädigungen (interstitielle Pneumonitis) hinweisen: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit, Fieber. **Selten:** Lungenfibrose, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Kurzatmigkeit, Asthma bronchiale, Pleuraerguss, Epistaxis, pulmonale alveoläre Blutung (**Häufigkeit nicht bekannt**). **Gastrointestinaltrakt:** **Sehr häufig:** Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen. **Häufig:** Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö. **Gelegentlich:** Ulzerationen und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis. **Selten:** Gingivitis. **Sehr selten:** Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon. **Leber, Galle:** **Sehr häufig:** Abnorme Leberfunktionswerte (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht). **Gelegentlich:** Leberzirrhose, Leberfibrose, Leberverfettung, Verminderung von Serumalbumin. **Selten:** Akute Hepatitis. **Sehr selten:** Leberversagen. **Haut, Unterhaut:** **Häufig:** Exantheme, Erytheme, Pruritus. **Gelegentlich:** Photosensibilität, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Hautulzera, Herpes Zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria. **Selten:** Verstärkte Pigmentierung, Akne, Pityriasis, Ektymose, allergische Vaskulitis. **Sehr selten:** Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie, Exfoliation der Haut/ exfoliative Dermatitis (**Häufigkeit nicht bekannt**). **Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen:** **Gelegentlich:** Arthralgie, Myalgie, Osteoporose. **Selten:** Stressfraktur, Osteonekrose des Kiefers, sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen (**Häufigkeit nicht bekannt**). **Niere, Harnwege:** **Gelegentlich:** Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörungen, Miktionsstörungen. **Selten:** Niereninsuffizienz, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen, Proteinurie. **Häufigkeit nicht bekannt:** **Geschlechtsorgane, Brustorgane:** **Gelegentlich:** Entzündungen und Ulzerationen der Vagina. **Sehr selten:** Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen, vaginaler Ausfluss. **Allgemein, Verabreichungsart:** **Selten:** Fieber, Wundheilungsstörungen, Asthenie, Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem (**Häufigkeit nicht bekannt**). Subkutane Anwendung von MTX ist lokal gut verträglich; nur leichte örtliche Hautreaktionen wie Brennen, Erythem, Schwellung, Verfärbung, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen, die im Laufe der Behandlung abnehmen. **Verschreibungspflichtig.** medac GmbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Deutschland. Stand November 2021



- ▶ Exklusive MTX-Zulassung für die mittelschwere Psoriasis
 - ▶ Kleinstes Injektionsvolumen (50 mg/ml)
 - ▶ Qualität made in Germany
- bewährt | einfach | sicher**

metex[®]
PEN

medac