

Therapie der Psoriasis

Die Psoriasis wird heutzutage als Multisystemerkrankung gesehen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen Psoriasispatienten eine deutlich erhöhte Rate an Komorbiditäten auf. Aktuelle Guidelines empfehlen neben einer pflegenden Basistherapie eine stadiengerechte Behandlung der Psoriasis, die sich nach der Ausdehnung und Schwere der Erkrankung, den betroffenen Arealen sowie dem Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis richtet.

Von Ass.-Prof. Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer

Die Psoriasis vulgaris ist eine genetisch determinierte, chronisch inflammatorische Erkrankung, deren genaue Ursache noch nicht restlos geklärt ist. Die psoriatische Entzündungsreaktion wird heute als Th1/Th17 mediiert mit einem entsprechenden Zytokinprofil verstanden.

Die Psoriasis betrifft etwa zwei Prozent der Weltbevölkerung und manifestiert sich vor allem in der ersten Lebenshälfte. Die Erkrankung ist in vielen Fällen mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden.

Klinisch zeigen sich erythemato-squamöse Plaques sowie eine meist silbrig glänzende Schuppung. Die häufigste Form ist die chronisch stationäre Psoriasis vom Plaque-Typ mit Prädilektionsstellen an der Streckseite von Gelenken und Extremitäten, sakral sowie an der Kopfhaut. Auch das Nagelorgan ist häufig mitbetroffen. Seltenerer Erscheinungsformen sind die Psoriasis inversa mit Befall der großen Körperfalten (Achsel, Leisten) und Genitalregion sowie die Psoriasis guttata, die oftmals infektgetriggert als Erstmanifestation bei Kindern und Jugendlichen mit exanthematisch verteilten kleinen schuppigen Papeln auftritt. Ein Übergang der Psoriasis guttata in eine chronische Form wird oftmals beobachtet. Die Pustulosis palmoplantaris ist eine eigenständige Krankheitsentität und ist durch sterile Pusteln an Händen und Füßen charakterisiert. Schwere Schübe einer Psoriasis können sich auch mit einer Erythrodermie manifestieren und sind dann häufig von Krankheitsgefühl und Allgemeinsymptomen begleitet. Mehr als 20 Prozent der Patienten mit Psoriasis leiden an einer Psoriasis-Arthritis, die sich zumeist nach den Hautsymptomen manifestiert. Ein starker Nagelbefall kann ein früher Hinweis auf eine Gelenkbeteiligung sein.

Die Psoriasis wird heutzutage als Multisystemerkrankung, ähnlich wie andere chronisch autoinflammatorische Prozesse wie zum Beispiel die rheumatoide Arthritis oder der Lupus erythematoses, gesehen. In mehreren rezenten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Psoriasis eine im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhte Rate an Komorbiditäten aufweisen. Dazu gehören vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des metabolischen Syndroms, aber auch andere Autoimmunerkrankungen sowie psychische Erkrankungen.

Proinflammatorische Zytokine und Entzündungsmediatoren, aber auch Hormone wie Adipokine, die auch bei der Psoriasis in die Zirkulation gelangen, stellen die pathogenetische Basis für das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten dar.

Den systemischen Auswirkungen der Psoriasis sowie dem gehäuften Vorliegen von Komorbiditäten muss in der Betreuung von Menschen mit Psoriasis Rechnung getragen werden.

Diagnostik und Prävention

Da Patienten mit Psoriasis zumeist dermatologische Fachärzte zuerst aufsuchen, kommt ihnen eine Schlüsselrolle in der Erfassung eventueller Komorbiditäten zu. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Schwere der Psoriasis mit der Wahrscheinlichkeit für metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen korreliert. Das Risiko für diese Erkrankungen ist vor allem bei jungen Psoriatikern besonders stark erhöht; selbst bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren finden sich gehäuft Risikofaktoren des metabolischen Syndroms.

Aus diesem Grund hat rezent in Deutschland die Arbeitsgruppe „Komorbidität“ der „Nationalen Konferenz zur

Versorgung der Psoriasis“ Konsensus-Empfehlungen für eine Früherkennung herausgegeben. Die in diesen Screeningempfehlungen abgebildeten Erkrankungen umfassen daher arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom, aber auch die nicht alkoholische Steatohepatitis, Nikotin- und Alkoholabusus, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis-Arthritis, maligne Lymphome sowie Depression. Sie enthalten für den Nicht-Allgemeinmediziner und Nicht-Internisten Diagnosekriterien sowie eine Auflistung, welche Parameter in welchen Zeitabständen kontrolliert werden sollen, und geben Kriterien für die Überweisung an Hausarzt oder Facharzt vor. Ziel ist nicht die Behandlung der Komorbiditäten durch den Hautarzt, sondern eine Sensibilisierung von Arzt und Patient für diese Problematik. Denn während Patienten mit Psoriasis unter Therapie über ihre Hauterkrankung laut einer rezenten Studie gut informiert sind, sind sich die meisten von ihnen nicht ihres erhöhten Risikos für das metabolische Syndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bewusst.

Primäre und sekundäre Präventionsmaßnahmen können in die ohnehin stattfindenden Kontakte des Patienten mit dem Gesundheitssystem eingebaut werden. In diesem Sinne sind auch die empfohlenen Maßnahmen bei bereits Vorliegen einer (behandelten) Komorbidität zu verstehen, die das Beachten von möglichen Medikamenteninteraktionen beziehungsweise Kontraindikationen für manche Therapien, aber auch ein Ansprechen von Lebensgewohnheiten und Therapieadhärenz beinhalten.

Diese Maßnahmen dienen aber nicht nur der Optimierung internistischer Begleiterkrankungen, sie können auch als Teil der Interventionen zur Behandlung der Psoriasis verstanden werden. Denn eine Verbesserung metabolischer Parameter und Gewichtsreduktion führt nicht nur zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos, in einer rezenten Metaanalyse konnte auch ein positiver Effekt von Gewichtsreduktion und Lebensstilmodifikation auf die Schwere der Psoriasis gezeigt werden. Des Weiteren gibt es Daten, die ein schlechteres Ansprechen von sowohl pharmakologischer Therapie, aber auch von Phototherapie bei schwer übergewichtigen Psoriatikern zeigen.

Psychische Störungen

Bis zu einem Drittel aller Psoriasispatienten weisen im Krankheitsverlauf psychische Störungen auf. Vor allem junge Patienten und Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis dürften ein höheres Risiko haben, an einer Depression zu erkranken. Proinflammatorische Zytokine wie zum Beispiel TNF-alpha, die in der Pathogenese der Psoriasis eine bedeutsame Rolle spielen, scheinen auch bedeutsam als Neuromodulatoren bei depressiven Erkrankungen zu sein. Mehrere Studien konnten unter Therapie mit Biologika eine Reduktion depressiver Symptome (gemessen mit unterschiedlichen Skalen) feststellen. Dies könnte daher nicht nur eine indirekte Folge einer verbesserten Krankheitskontrolle und damit Lebensqualität sein, sondern womöglich ein direkter Effekt auf die Verfügbarkeit von Neurotransmittern. Dies legt eine rezente Studie nahe, die einen direkten Zusammenhang zwischen TNF-alpha-Spiegeln und der Verfügbarkeit des Serotonintransporters 5-HTT sowie eine Reduktion der 5-HTT-Verfügbarkeit durch Etanercept zeigen konnte.

Die Häufigkeit und Relevanz psychiatrischer Komorbiditäten bei Psoriasispatienten wurden erst kürzlich ...



... durch das vermehrte Auftreten von Suizidgedanken im Rahmen einer großen Zulassungsstudie deutlich. Diese Beobachtung führte zu einem Entwicklungsstopp der untersuchten Substanz, Brodalumab, eines IL-17-Rezeptor-A-Antikörpers. Ob sie in Zusammenhang mit der untersuchten Substanz steht und ob eine Assoziation mit IL-17-Blockade generell besteht, kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Therapie

Aktuelle Guidelines empfehlen neben einer pflegenden Basistherapie eine stadiengerechte Therapie der Psoriasis, die sich nach der Ausdehnung und Schwere der Erkrankung, den betroffenen Arealen sowie dem Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis richtet.

Bei einer leichten Plaque-Psoriasis, definiert über einen Befall von <10 Prozent der Körperoberfläche und einem PASI <10 wird eine rein topische Therapie als angemessen erachtet. Hierbei stellen Kortikosteroide und Vitamin-D3-Präparate die zwei wichtigsten Optionen dar. In besonderen Regionen wie Gesicht, Intertrigines und der Genitoanalregion können auch Calcineurin-Inhibitoren zur Anwendung kommen. Hierbei handelt es sich allerdings um eine Off-label-Anwendung, worauf der Patient hingewiesen werden sollte.

Daneben stehen Präparate wie Teer und Dithranol für Kombinationstherapien oder stationäre Lokalthérapien zur Verfügung.

In den letzten Jahren wurden jedoch auch diverse Studien mit teilweise völlig neuartigen Wirkstoffen zur lokalen Anwendung durchgeführt. Diese umfassen neben neuen Vitamin-D3-Analoga oder Kombinationen mit Kortikosteroiden auch Substanzen, deren Entwicklung aufgrund des verbesserten Verständnisses der Pathogenese der Psoriasis möglich war, wie Jak, Tyrosinkinase, PDE4 oder p-Stat3-Inhibitoren. Zu den meisten dieser Studien liegen jedoch noch keine Daten vor.

Bei der mittelschweren und schweren Psoriasis (BSA >10 Prozent, PASI >10) stehen systemische Therapien im Vordergrund.

Dazu zählen Phototherapie (narrow-band UVB, PUVA), Methotrexat, Fumarsäureester, Ciclosporin A sowie die sogenannten Biologika. Diese Medikamente unterscheiden sich in ihren Angriffspunkten und damit in der genauen Indikation (Mitbehandlung einer Psoriasis-Arthritis), aber auch anhand von Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Ebenso sind nicht alle Medikamente zur Erhaltungstherapie geeignet und zeigen unterschiedliche Wirksamkeit.

Neben für die Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffen können in begründeten Einzelfällen auch Substanzen eingesetzt werden, die zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis verwendet werden.

Phototherapie. Bei der Phototherapie kommt entweder UVA-Strahlung in Kombination mit einem topischen (als Badezusatz oder Creme) oder systemischen Photosensibilisator oder UVB-Strahlung (mit einer Wellenlänge von 311 nm, sogenannte Schmallband-UVB) zum Einsatz. Die Phototherapie hat entzündungshemmende Wirkung, führt zu einer Reduktion der epidermalen Hyperproliferation und interferiert mit der DNA-Synthese. Die Dosierung der Bestrahlung erfolgt nach Hauttyp und wird mit einsetzender Hautbräunung gesteigert. Nebenwirkungen kön-

nen Juckreiz, Erytheme und Blasenbildung sein, langfristig besteht auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kutaner Malignome. Bei der oralen PUVA kommen noch unerwünschte Wirkungen des Photosensibilisators wie Übelkeit hinzu. Schwangerschaft und Stillzeit stellen eine Kontraindikation für eine PUVA-Therapie dar. Kontraindikationen für jegliche Phototherapie sind Photodermatosen oder photosensitive Erkrankungen und Malignome der Haut, Vorsicht ist beim Vorliegen einer Immunsuppression geboten. Von Bedeutung ist eine sorgfältige Anamnese vor Therapiebeginn, um eventuell phototoxisch oder -allergisch wirkende Medikamente zu eruieren.

Methotrexat. Methotrexat wirkt als Folsäure-Antagonist über Hemmung der Dihydrofolatreduktase. Erfahrungen mit diesem Medikament reichen in die 1950er und 1960er Jahre zurück, ebenso stammen viele Studien aus dieser Zeit. Methotrexat wird einmal wöchentlich mit 7,5 bis maximal 22,5 mg dosiert und weist eine Wirksamkeit sowohl bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris als auch einer Psoriasis-Arthritis auf. Die Erhaltungstherapie soll mit der niedrigsten wirksamen Dosierung fortgeführt werden.

Typische Nebenwirkungen betreffen sowohl den Gastrointestinaltrakt, das Blutbild als auch die Leber. Parenterale (i.m. bzw. s.c.) Gabe kann GI-Beschwerden fallweise reduzieren. Leichten hämatologischen Nebenwirkungen wird durch die routinemäßige Gabe von Folsäure vorgebeugt. Die Datenlage bezüglich einer möglichen Abschwächung der Methotrexat-Wirkung durch Folatezusatz ist uneinheitlich. Aufgrund der Hepatotoxizität sollten Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Risikofaktoren für eine Leberschädigung (z.B. Alkoholabusus) nicht mit Methotrexat behandelt werden. Bei Patienten unter Langzeittherapie oder mit höheren Dosen empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle mittels Ultraschall oder durch Bestimmung des aminoterminalen Propeptids vom Typ III Prokollagen (PIIINP). Zu beachten ist die Teratogenität von Methotrexat, die einen Kontrazeptionsschutz sowohl bei Frauen als auch Männer unter Therapie bis mindestens drei Monate nach Therapieende notwendig macht, als auch mögliche Medikamenteninteraktionen.

Retinoide. Da die Wirksamkeit von Retinoiden in niedriger Dosierung als Monotherapie nicht zufriedenstellend ist, wird Acitretin als Monotherapie in niedriger Dosis nach den aktuellen AMWF Guidelines nicht für die Behandlung der Plaque-Psoriasis empfohlen.

Ciclosporin A. Ciclosporin A wurde ursprünglich für die Transplantationsmedizin entwickelt und wird seit den 90er Jahren auch für die Therapie der Psoriasis verwendet. In der Behandlung der Psoriasis-Arthritis erwies es sich als nur mäßig wirksam und wird daher für diese Indikation nicht empfohlen. Die Initialdosierung beträgt 2,5–3 mg/kg KG (maximal 5 mg/kg KG) und sollte im Verlauf der Therapie schrittweise reduziert werden. Gültige Leitlinien begrenzen den Einsatz von Ciclosporin auf zwei Jahre. Unerwünschte Nebenwirkungen umfassen eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Entwicklung einer Hypertonie, Hypertrichose und Gingivahyperplasie. Gegenanzeigen für eine Ciclosporintherapie sind Nierenfunktionsstörungen, Hypertonie, Malignome sowie unkontrollierte Infekte. Patienten, die bereits intensiv mit Phototherapie behandelt worden sind, sollten wegen des erhöhten Risikos,

Plattenepithelkarzinome zu entwickeln, nicht mit Ciclosporin A therapiert werden.

Da Ciclosporin über das Cytochrom P450-3A4 metabolisiert wird, muss auf Medikamenteninteraktionen Rücksicht genommen werden.

Fumarsäureester. Fumarsäureester besitzen über die Beeinflussung des intrazellulären Redox-Potenzials über das Glutathion-System einen entzündungshemmenden Effekt. In Österreich sind die Präparate Fumaderm und Fumaderm mite nicht beziehbar, sodass die Verordnung gewöhnlich über eine magistraliter Rezeptur erfolgt. Fumarsäureester zeigen einen relativ langsamen Wirkungseintritt nach etwa sechs Wochen, zeichnen sich aber durch ihre gute Langzeitverträglichkeit aus.

Aufgrund vor allem gastrointestinaler Nebenwirkungen erfolgt eine langsame Aufdosierung, die empfohlene Höchstdosis beträgt 1,2g/Tag, die individuelle Dosis richtet sich jedoch nach dem klinischen Ansprechen. Für die Erhaltungstherapie sind oftmals niedrigere Dosierungen ausreichend. Neben gastrointestinalen Beschwerden gehört eine Flush-Symptomatik zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen. Laborchemisch zeigt sich bei mit Fumarsäureestern behandelten Patienten oftmals eine Leukopenie, Lymphopenie sowie Eosinophilie. Bei Lymphozytenzahlen von $<700/\mu\text{l}$ muss eine Dosisreduktion erfolgen, bei fehlender Erholung des Blutbilds oder einem Abfall auf <500 Lymphozyten/ μl muss die Therapie beendet werden. Die Wichtigkeit dieser Maßnahmen zeigen einzelne rezente Berichte über PML-Fälle bei Patienten unter Fumarsäureestern mit langfristiger schwerwiegender Lymphopenie.

Biologika. Mit der Einführung von Biologika hat das Armentarium zur Behandlung der Psoriasis sich deutlich erweitert und verstärkt. Zurzeit stehen drei Wirkstoffe zur Blockade von TNF-alpha (Etanercept, Infliximab und Adalimumab), ein Wirkstoff zur Hemmung der p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 (Ustekinumab) sowie IL-17A (Secukinumab) zur Verfügung. Diese Medikamente sind entweder s.c. oder i.v. zu verabreichen. Sie weisen gegenüber konventioneller systemischer Therapie eine spezifischere Wirkung und verbesserte Wirksamkeit auf und zeigen Ansprechen sowohl bei Psoriasis vulgaris als auch Psoriasis-Arthritis. Alle Biologika weisen einen relativ schnellen Wirkeintritt auf und sind zur Langzeittherapie der Psoriasis geeignet. Sie zeigen eine gute Verträglichkeit und weisen im Unterschied zu konventionellen Therapien keine spezifischen Organtoxizitäten für Leber, Niere oder Blutbild auf. Vor Einführung eines Tuberkulose-Screening vor Therapiebeginn konnte im Rahmen der Behandlung mit TNF-alpha-Blockern die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose beobachtet werden. Diese schwerwiegende Komplikation kann jedoch durch entsprechende Voruntersuchungen sowie im gegebenen Fall durch eine entsprechende Therapie weitgehend vermieden werden. Auch andere Infektionen treten unter Biologika-Therapie vermehrt auf, wobei es sich dabei vor allem um Infektionen des oberen Respirations- und des Urogenitaltrakts handelt. Unter TNF-alpha-Blockern ist weiters das sogenannte Lupus-like-Syndrom beschrieben, das mit dem Auftreten von ANAs einhergeht. Zusätzlich stellen eine schwere Herzinsuffizienz sowie demyelinisierende Erkrankungen in der Anamnese Kontraindikationen zu einer Therapie mit TNF-alpha-Blockern dar.

Die TNF-alpha- und IL-12p40-Antagonisten sind nur als Zweitlinien-Therapie zugelassen. Therapiekosten werden – gemäß österreichischem Erstattungskodex – daher erst nach Versagen oder bei Kontraindikationen gegen konventionelle Systemtherapien übernommen. Das als jüngstes im Jänner 2015 genehmigte Medikament Secukinumab ist im Gegensatz dazu vonseiten der EMA als Initialtherapie zugelassen worden, was die bisherige Verschreibungspraxis infrage stellt.

Phosphodiesterase-Hemmer. Der einzige bisher aus dieser Gruppe für die Behandlung der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassene Wirkstoff ist Apremilast. Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 30mg p.o., wobei aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen der Wirkstoff – ähnlich wie bei den Fumarsäureestern – mit niedrigeren Dosen langsam eingeschlichen wird.

Ausblick

Neben diesen Therapien befinden sich bereits weitere Substanzen in Entwicklung wie IL-23-Antagonisten oder Kinase-Inhibitoren, die zum Teil bereits in der Rheumatologie im Einsatz sind und in den nächsten Jahren die Therapieoptionen der Psoriasis weiter verbessern und vereinfachen werden.

Da das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Psoriatikern dem chronisch-inflammatorischen Prozess zugeschrieben wird, legt diese Erkenntnis die Frage nahe, ob systemische, die Inflammation (das heißt die Psoriasis) unterdrückende Therapien zu einer Risikoreduktion führen und damit eine „aggressivere“ Therapie rechtfertigen oder sogar fordern würden und somit auch den früheren Einsatz von neuen Therapien. Die Datenlage dazu ist nicht eindeutig, aber mehrere Studien konnten eine Reduktion von Biomarkern wie proinflammatorischen Zytokinen, eine Verbesserung der Endothelfunktion oder Reduktion des kardiovaskulären Risikos unter Phototherapie oder Therapie mit Methotrexat, Fumarsäureestern, TNF-alpha-Blockern oder Ustekinumab zeigen. Große, entsprechend gepowerte randomisierte Studien sind zur endgültigen Beantwortung dieser Frage nötig.

Literatur

Therapie der Psoriasis vulgaris – www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html; Mansouri Y. et al.: New systemic Therapies for Psoriasis; *Cutis* 2015; 95:155–160; Feely MA et al.: Novel psoriasis therapies and patients outcomes; Part 1: Topical medications; *Cutis* 2015; 95:164–168; Voiculescu VM et al.: Psoriasis and metabolic syndrome – scientific evidence and therapeutic implications; *J Medicine and Life* 2014; 7(4):468–471; Radtke MA et al.: Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Health-care in Psoriasis; *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(7):674–90; Churton S et al.: Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular disease?; *Drugs* 2014; 74(2):169–82; Hugh J et al.: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies; *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1):168–77



Ass.-Prof. Dr.
Katharina Grabmeier-Pfistershammer
Universitätsklinik für Dermatologie,
Wien
Offenlegung von Interessenkonflikten:
keine



Lecture Board:
Dr. Alexander Stella,
Dr. Katharina
Wippel-Slupetzky

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Österreichische
Akademie für
Dermatologische
Fortbildung (OEADF)