Update Psoriasis

Für die Behandlung der Psoriasis stehen neben der Applikation topischer Medikamente zahlreiche systemische Therapieoptionen zur Verfügung.

Von OA Doz. Dr. Paul Sator

Die Psoriasis wird heute als systemische Erkrankung aufgefasst, bei der es neben den Hautsymptomen zu einer möglichen Gelenkbeteiligung und charakteristischen Komorbiditäten kommt; dazu zählen die rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie metabolische Veränderungen wie Fettstoffwechselstörungen, Diabetes, Adipositas und arterielle Hypertonie. Aufgrund der Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie und der genetischen Prädisposition werden die Psoriasis, die rheumatoide Arthritis und der M. Crohn zur Gruppe der IMID (Immune-Mediated Inflammatory Diseases) gezählt. In Zusammenarbeit mit einem Rheumatologen sollte abgeklärt werden, ob es sich um eine rheumatoide Arthritis oder eine Psoriasis-Arthritis handelt. Außerdem wird vor allem bei jüngeren Patienten mit einer schweren Verlaufsform der Psoriasis ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen mit Herzinsuffizienz und Schlaganfall sowie eine erhöhte Mortalität angenommen.

Psoriasis und Psyche

Patienten mit schweren Formen von Psoriasis leiden unter einer deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität. Häufig schämen sie sich, in die Öffentlichkeit zu gehen, und meiden den Kontakt mit anderen Menschen.
Die psychischen Belastungen, die durch diesen Leidensdruck entstehen, wirken sich wiederum negativ auf die Hautsymptome aus.
So kann es gerade auch Aufgabe des Hausarztes sein, diese Problematik zu erkennen und dem Betroffenen einen Weg zu psychologischer oder psychotherapeutischer Unterstützung zu weisen. Ebenso können spezielle Patientenschulungen zu einer Verbesserung des Umganges mit der Erkrankung und damit zu einer Verringerung von Stress verhelfen. In Österreich haben sich auch Selbsthilfegruppen etabliert, in denen sich Betroffene gemeinsam mit anderen informieren und sich aktiv mit ihrer Erkrankung auseinandersetzen können.

Auch für bestimmte psychische Störungen wie Affektstörungen und Depressionen wird eine Assoziation mit Psoriasis vermutet. Weiters besteht ein erhöhtes Risiko für Suchterkrankungen wie Alkohol- und Nikotinabusus.
Die verschiedenen Komorbiditäten erfordern eine vielfache Komedikation, bei einer systemischen Therapie müssen Arzneimittelinteraktionen entsprechend berücksichtigt werden.

Definition, Epidemiologie

Psoriasis stellt eine häufige und fast immer chronisch verlaufende dermatologische Erkrankung dar. Die Prävalenz in den westlichen Industrieländern beträgt etwa 1,4 bis 3,3 Prozent, bei Kindern 0,7 bis 1,4 Prozent. Nach dem klinischen Bild werden eine pustulöse Form und eine Psoriasis vom Plaque-Typ unterschieden, wobei etwa 80 Prozent der Patienten an der Plaque-Psoriasis leiden.

Ursachen, Trigger

Bei der Psoriasis wird von einer genetischen Prädisposition ausgegangen. So besteht bei 40 Prozent der Patienten eine positive Familienanamnese. Bisher war es möglich, neun „Psoriasis susceptibility loci“ auf verschiedenen Chromosomen zu identifizieren. Bei Patienten mit Arthritis und Wirbelsäulenbeteiligung besteht außerdem eine Assoziation mit HLAB27.
Bei den Triggern werden äußerliche und innerliche Faktoren unterschieden. Zu den äußerlichen zählen mechanische Reize, chemische Reize, die zu einer irritativen Dermatitis führen, seltener UV-Strahlung und saisonale Effekte, wie eine Verschlechterung im Herbst und Winter.
Bei den innerlichen Faktoren müssen Einflüsse durch Medikamente, Infektionen, psychischer Stress und ein Lifestyle mit Alkohol- und Nikotinabusus genannt werden.
Pharmakologische Effekte treten vor allem auf bei:

- Hydroxychloroquin und Chloroquin
- Lithium (Risiko gering)

Foto: Christine Langer-Püschel/Hemera/Thinkstock

- ACE-Hemmer
- NSAR (v.a. Indometacin und Diclofenac)
- Terbinafin
- Tetrazykline
- Interferon
- Rebound-Effekt nach Absetzen systemischer Steroide

Tritt Psoriasis vor dem 20. Lebensjahr auf, sind Infekte häufige Triggerfaktoren, wie z.B.:

- Streptokokkeninfektionen
- Virale Infekte
- HIV

Klinisches Bild

Bei der Psoriasis bestehen klinisch scharf begrenzte erythemato-squamöse Plaques, die als Resultat eines überschießend ablaufenden Abwehr- und Reparaturprogramms der Haut auftreten. Dabei kommt es zu einer Entzündung mit Erythem und Infiltration sowie zu einer epidermalen Regeneration, die sich in einer Hyperparakeratose und Schuppung zeigt.
Die Diagnosestellung kann meist allein schon durch die typische Morphologie der Effloreszenzen erfolgen. Zusätzlich dient das Auspitz-Phänomen zur Sicherung der Diagnose: Dabei sind nach Entfernen der obersten Hornschuppen punktförmige Blutungen zu sehen, die in dieser Form nur bei der Psoriasis vorkommen.

Differenzialdiagnosen

Trotz der meist einfach zu stellenden Diagnose müssen auch andere dermatologische Erkrankungen in Betracht gezogen werden. So kann die Psoriasis gelegentlich dem nummulären Ekzem oder der Tinea ähnlich sein. Die Tinea corporis tritt vor allem palmoplantar, intertriginös und an den Nägeln auf und kann durch Mikroskopie und Pilzkultur nachgewiesen werden.
Weiters sollten eine Mykosis fungoides und eine Pityriasis rosea unterschieden werden. Wesentlich für die Diagnostik ist die Inspektion der Prädilektionsstellen und der Nägel. Manchmal kann bei der Kopfhautpsoriasis die Unterscheidung zum seborrhoischen Ekzem Schwierigkeiten bereiten.
Eine Biopsie mit histologischer Untersuchung kann schließlich die klinische Verdachtsdiagnose bestätigen.

Topische Therapien

Basis jeder Therapie ist die richtige Pflege mit z.B. harnstoffhältigen Salben/Cremen sowie Ölbädern.

Kortikosteroide. Kortikosteroide gehören zur wichtigsten Wirkstoffklasse bei der topischen Behandlung der Psoriasis. Es kommt zu einer weitreichenden Hemmung von Entzündungsreaktionen, zur Immunsuppression und Vasokonstriktion. Zur Therapie eingesetzt werden Betamethasondipropionat, Momethasonfuorat und Clobetasol-17-Propionat. Clobetasol sollte nicht intertriginös und nicht in der Augenumgebung angewendet werden. Die Kombination mit Salicylsäure verstärkt die Wirkung, ebenso die Kombination mit topischen Vitamin-D3-Derivaten.
Während es in der Induktionsphase keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen gibt, muss bei langer Anwendung die Entstehung von typischen unerwünschten Kortikoidwirkungen wie Hautatrophien oder Teleangiektasien bedacht werden.

Vitamin-D3-Derivate. Die lokale Anwendung von Vitamin-D3-Derivaten wie Calcipotriol oder Calcitriol ist eine kortisonfreie Alternative bei der Behandlung der Psoriasis und in der Regel gut verträglich. Nach Therapie mit Calcipotriol zeigten laut Studien 30 bis 50 Prozent der Patienten eine deutliche Besserung oder Abheilung der Läsionen innerhalb weniger Wochen.

Dithranol. Dithranol ist ein synthetisches Teer-Derivat, das die Zellproliferation unterdrückt, neutrophile Granulozyten und Monozyten sowie die Migration von Leukozyten und die Proliferation von Lymphozyten hemmt und eine starke antiproliferative Wirkung auf Keratinozyten hat.
Studien zur Monotherapie mit Dithranol zeigten totale Remissionen bei 30 bis 70 Prozent der Patienten und Teilremissionen bei 26 bis 100 Prozent nach fünf bis acht Wochen. •••

Trotz der meist einfach zu stellenden Diagnose müssen auch andere dermatologische Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

••• Die Sicherheit der Therapie ist sehr groß, da lediglich Brennen, Rötung und eine vorübergehende Braunfärbung der Haut, aber keine unerwünschten systemischen Arzneimittelreaktionen auftreten. Allerdings empfinden viele Patienten die ambulante Therapie aufgrund der Verfärbung der Wäsche und dem Abwaschen der Zubereitung als unangenehm, sodass diese Therapieform im stationären Setting vorzuziehen ist.
Wegen besserer Alternativen hat die Therapie mit Dithranol mittlerweile an Bedeutung verloren.

Calcineurin-Inhibitoren. Topische Calcineurin-Inhibitoren (Pimecrolimus und Tacrolimus) werden bei Psoriasis vulgaris in den kortikosteroidempfindlichen Arealen wie Gesicht, Körperfalten und Genito-Analbereich eingesetzt. In Studien zeigten 40 bis 50 Prozent der mit diesen Präparaten behandelten Patienten eine deutliche Verbesserung oder Abheilung der Läsionen nach sechs bis zwölf Wochen. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen können Brennen und Hautreizungen auftreten.
Allerdings ist die Therapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren nur im Off-label-use durchzuführen, da keine Zulassung für die Psoriasis vulgaris besteht.

Lichttherapie

Durch Fototherapien werden biologische Effekte getriggert: eine reduzierte Mobilität Antigen-präsentierender Langerhanszellen, die Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten und die Induktion des programmierten Zelltodes aktivierter T-Lymphozyten. Zusätzlich werden die Hyperproliferation und die Angiogenese gehemmt.
Bei der Fototherapie kommen UVB (311nm-Schmalband-UVB) und UVA in Kombination mit einem Fotosensibilisator (PUVA-Therapie) zum Einsatz.

Systemische Therapien

Die Verordnung systemischer Therapien ist auf jeden Fall Domäne des dermatologischen Facharztes. Bei der Überwachung des Patienten hinsichtlich der vielfachen Komorbiditäten und der Komedikationen ist aber der Allgemeinmediziner in der Hausarztpraxis gefordert.

Ciclosporin. Das Immunsuppressivum Ciclosporin ist bei schweren therapieresistenten Formen einer Psoriasis indiziert und vor allem zur Induktionstherapie geeignet. So haben 50 bis 70 Prozent der Patienten nach zwölf Wochen eine erhebliche Besserung erreicht. Bei einer Langzeittherapie müssen unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Nephrotoxizität und Blutdruckerhöhung sowie ein erhöhtes Malignomrisiko bedacht werden. Aus diesem Grund und wegen besserer Alternativen hat diese Therapie mittlerweile an Bedeutung verloren.

Methotrexat. Unter einer Therapie mit dem Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX) zeigt sich bei 25 bis 50 Prozent der Patienten eine Verbesserung der Symptomatik, wobei die maximale Wirksamkeit erst nach der Induktionsphase erreicht wird. Die klinische Anwendung wird aber durch schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie durch Fälle von Idiosynkrasien eingeschränkt.

Die Bedeutung von Biologika bei der Therapie hat in den vergangenen Jahren zugenommen.

Retinoide. Retinoide sind Vitamin-A-Abkömmlinge, die bereits seit den 70er- Jahren in der Therapie der Psoriasis vulgaris eingesetzt werden. Ihre Wirkung entfalten sie über eine Regulation des Wachstums und der Reifung von Zellen. So inhibieren sie die IL-6-bedingte Induktion von Th-17-Zellen, die eine wichtige Rolle in der Psoriasispathogenese spielen. Eine besondere Wirksamkeit der Retinoide zeigt sich in Kombination mit der Fototherapie bei der palmoplantaren pustulösen Psoriasis.
Bei gebärfähigen Frauen besteht aufgrund der Teratogenität die Notwendigkeit einer Kontrazeption bis zwei Jahre nach Absetzen der Therapie.

Fumarsäure. Fumarsäureester sind natürliche Verbindungen, die in Heilpflanzen vorkommen und in Tablettenform (Fumaderm® – dzt. nur in Deutschland zugelassen) zur Therapie der Psoriasis eingesetzt werden. Durch die Fumarsäure können gestörte Abläufe des Immunsystems normalisiert werden, vor allem durch die Hemmung der Produktion inflammatorischer Zytokine. Studien haben gezeigt, dass es unter einer Fumarsäure-Therapie über vier Monate zu einer Reduktion des Psoriasis Area Severity Index (PASI) zwischen 50 und 80 Prozent gekommen ist. Unerwünschte Nebenwirkungen betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt.

Biologika. In den vergangenen Jahren hat die Bedeutung der Biologika bei der Therapie der Psoriasis deutlich zugenommen. Sie hemmen entzündungsauslösende Proteine, die für den Pathomechanismus der Schuppenflechte bestimmend sind.
Allerdings werden sie erst dann eingesetzt, wenn sich bereits andere Medikamente bei der Behandlung als erfolglos erwiesen haben. Häufige Nebenwirkungen der Biologika, die entweder als Infusion oder subcutan verabreicht werden, sind lokale Reaktionen an den Einstichstellen sowie grippeähnliche Symptome. Vor allem bei den TNF-α-Blockern besteht die Möglichkeit der Reaktivierung von Infektionskrankheiten, sodass vor Therapiebeginn eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden muss.

Foto: Neue Abteilung für Dermatologie/LK Wr. Neustadt, Barbara Krobath

Die Psoriasis ist zumeist leicht zu diagnostizieren, gelegentlich kann sie dem nummulären Ekzem (a) oder der Tinea ähnlich sein. (b) Pustulöse Form der Psoriasis, (c) Plaque-Psoriasis, wie sie bei etwa 80 Prozent der Psoriasis-Patienten vorkommt.

Etanercept ist ein Protein, das TNF-α, das in den psoriatischen Läsionen in erhöhter Konzentration vorliegt, in seiner Aktivität blockiert. Es ist zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ zugelassen.
Adalimumab ist ein humaner therapeutischer monoklonaler Antikörper und eines der wirksamsten Medikamente zur Behandlung der Psoriasis. Er wird in einer Anfangsdosierung von 80mg subkutan empfohlen. Die nächste Gabe erfolgt nach einer Woche mit 40mg, danach wird alle zwei Wochen injiziert.
Der monoklonale Antikörper **Infliximab** gehört zu den selektiven Immunsuppressiva und ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zugelassen.
Der Interleukin-17-Antikörper **Secucinumab** neutralisiert selektiv den Entzündungsmediator IL-17-A und ist seit 2015 zur Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen. In Studien konnte bei mehr als 70 Prozent der Probanden eine Erscheinungsfreiheit nach 16 Wochen festgestellt werden.
Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an Il-17 bindet. In einer Studie erreichten 90 Prozent der Patienten in den ersten zwölf Therapiewochen eine Symptomverbesserung der Haut um 75 Prozent vom Ausgangswert. Rund 70 Prozent zeigten eine nahezu erscheinungsfreie Haut. Der Wirkstoff ist seit Juni 2016 zugelassen und wird in einem Fertigpen oder einer Fertigspritze verabreicht und nach einer verdoppelten Erstdosis alle 14 Tage gegeben, ab der zwölften Woche wird das Intervall auf vier Wochen ausgedehnt.
Ustekinumab ist der erste Antikörper, der sich gegen zwei Interleukine richtet (12 und 23), die bei der Schuppenflechte überexprimiert werden und einen wesentlichen Anteil an der Psoriasispathologie haben. Der Wirkstoff muss nur alle zwölf Wochen subkutan verabreicht werden, sodass er die längsten Therapieintervalle aller Biologika bei dieser Indication aufweist.

Apremilast. Apremilast ist ein PDF4-Inhibitor, der modulierend in das überschießende Immungeschehen bei der Schuppenflechte eingreift und die Entzündungsreaktion dämpft. Als Standarddosis werden zwei Tabletten zu 30mg täglich gegeben.

Als Indikation gilt die mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA-Therapie nicht angesprochen hat oder bei der eine solche Therapie kontraindiziert ist. Im Vergleich zu den Biologika wird Apremilast eine schwächere Wirksamkeit zugesprochen, allerdings sind auch die Nebenwirkungen geringer, sodass von einer guten Compliance der Patienten auszugehen ist. Unerwünschte Nebenwirkungen beschränken sich auf Übelkeit und Durchfall in den ersten zwei Behandlungswochen, die nach kurzer Zeit wieder abklingen.

Rehabilitation

Die Rehabilitationsverfahren nutzen die Klimatherapie, wobei es sich im Zusammenhang mit der Behandlung der Psoriasis in erster Linie um längere Aufenthalte in sonnenreichen Regionen handelt. Ebenso kann eine Balneotherapie in natürlichen Gewässern als Bestandteil einer Klimatherapie angesehen werden.
In Österreich besteht für Patienten mit Psoriasis die Möglichkeit, einen Antrag zur Bewilligung eines Kuraufenthalts am Toten Meer zu stellen. Das Wasser, das einen hohen Mineralgehalt aufweist, wirkt entzündungshemmend und fördert die Aufnahme der UV-Strahlen. Da das Gebiet rund 400 Meter unter dem Meeresspiegel liegt, ist die Reizung der Haut durch die Sonne vermindert. Fast 90 Prozent der Patienten berichten nach einer Kur am Toten Meer von einer Erscheinungsfreiheit oder weitgehenden Besserung der Beschwerden.
Kuranstalten, die sich in Österreich auf die Behandlung von Psoriasis spezialisiert haben, sind unter anderem Bad Reichenhall, Bad Gleichenberg, Bad Gastein, Bad Deutsch Altenburg und Weißbriach. Außerdem bieten das Schwefelbad Ostrozká Nová Ves in Tschechien mit natürlichen schwefelhaltigen Mineralquellen sowie die Spezialklinik Naftalan in Kroatien mit einem entzündungshemmenden Mineralöl Linderung bei Hautbeschwerden.

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Dermatologische Abteilung, KH Hietzing, Wien

Lecture Board: Dr. Gita Gharari, Dr. Verena Beck

Erstpublikation: ärztemagazin 17/2016

DFP LITERATUR

Korrespondierender Autor:
OA Doz. Dr. Paul Sator
Leiter der Psoriasis-Ambulanz, Krankenhaus Hietzing, Wien
E-Mail: paul.sator@wienkav.at

Literatur beim Autor

Redaktion:
DDr. Isabella Wessig