

Psoriasis – State of the Art

Konstantin Ertner und Prof. Dr. Erwin S. Schultz, Nürnberg

Psoriasis tritt in den westlichen Industriestaaten bei ca. 2–3% der Bevölkerung auf, was in Deutschland etwa 2 Mio. Betroffenen entspricht.

Es lassen sich 2 Erkrankungstypen unterscheiden, wobei Typ 1 (60–70%) durch einen frühen Erkrankungsgipfel im Alter zwischen 10 und 25 Jahren mit oftmals schweren Verläufen gekennzeichnet ist, während Typ 2 (30–40%) erst in der 5.–6. Lebensdekade auftritt und einen milderden Verlauf nimmt.

■ Psychosoziale Aspekte

Psoriasis stellt insbesondere bei schwerer Ausprägung und meist lebenslangem Krankheitsverlauf eine sehr belastende Erkrankung dar. Untersuchungen haben ergeben, dass die Patienten durch ihre Erkrankung ähnlich stark beeinträchtigt sind wie Patienten mit Herzerkrankungen oder bösartigen Tumoren [1].

Die mit den Hauterscheinungen verbundene Stigmatisierung führt zu erheblichen Beeinträchtigungen sowohl im Privat- als auch im Erwerbsleben. So geben in einer europaweiten Befragung von mehr als 18 000 Patienten bis zu 50% der Befragten Probleme bei sportlichen Aktivitäten, Einschränkungen des Sexuallebens sowie Schwierigkeiten im Beruf an [2].

Die zum Teil erhebliche psychische Belastung kann zu Nikotin- und Alkoholabusus sowie depressiven Verstimmungen führen, wobei auch vermehrte Suizidgedanken auftreten können [3–5].

■ Pathogenese

Psoriasis wird heutzutage zunehmend als entzündliche Systemerkrankung angesehen. So ist das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, bei Psoriasispatienten erhöht, wobei dies als Folge des gehäuften Auftretens des metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Diabetes und Fettstoffwechselstörung bei Adipositas) angesehen wird [6]. Eine weitere Assoziation besteht zum Morbus Crohn, Patienten mit dieser entzündlichen Darmerkrankung erkranken 7-mal häufiger an Psoriasis [7].

Möglicherweise ist die genetische Prädisposition die gemeinsame Grundlage für die verschiedenen autoinflammatorischen Prozesse an Haut, Gelenken, Darm und Gefäßen. So findet sich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, Psoriasis pustulosa und Morbus Crohn gehäuft eine Positivität für HLA-B27. Pathogenetisch wird Psoriasis derzeit als komplexe Immunreaktion angesehen,

wobei sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunität eine Rolle zu spielen scheint. Die Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen führt zu einer Stimulation und Proliferation von Th1- und auch Th17-Helfer-T-Zellen, welche in die Haut einwandern und dort durch die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. Interferon- γ , Tumor-Nekrose-Faktor alpha [TNF- α] und Interleukin-17 [IL-17]) die psoriatische Entzündung auslösen.

■ Psoriasis-Arthritis

Die bei ca. 20% der Patienten vorkommende Gelenkbeteiligung ist nicht immer einfach von arthritischen Beschwerden abzugrenzen, insbesondere bei milder Ausprägung ohne Vorliegen von Entzündungszeichen oder knöchernen Veränderungen. Betroffen sind vorzugsweise die kleinen Gelenke an den Händen und Füßen sowie die Knie- und Sprunggelenke. Typisch ist dabei die Daktylitis, d.h. die schmerzhafte Schwellung eines ganzen Fingers oder einer Zehe. Darüber hinaus können auch Sehnen und Sehnensäume entzündet sein. Ein typisches Beispiel ist die Enthesitis der Achillessehne. Bei etwa 20–30% der Patienten mit Psoriasis-Arthritis kommt es zu einer Beteiligung der Wirbelsäule, wobei die Wirbelkörper, die kleinen Wirbelgelenke und die Sakroiliakalgelenke betroffen sein können [8].

■ Therapie

Topische Therapie

Dank intensiver Forschung steht uns heute ein ganzes Arsenal an therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung, wobei sich die Auswahl der geeigneten Therapie am Ausmaß der Hautveränderungen, dem Vorliegen einer Gelenkbeteiligung und/oder von Begleiterkrankungen sowie den persönlichen Lebensumständen des Patienten orientieren muss. Bei rein kutanem Befall und leichter bis mittlerer Ausprägung kann die topische Therapie ggf. in Kombination mit einer UV-Therapie (insbesondere

Schmalspektrum-UVB) sehr gute Therapieerfolge erzielen. Um die Rezidivhäufigkeit zu senken, empfiehlt sich eine Suche nach möglichen Triggerfaktoren, wie Medikamente (Beta-Blocker, ACE-Hemmer) und chronische Infekte (insbesondere streptokokkenbedingte Tonsillitiden).

Systemische Therapie

Bei ausgedehntem Hautbefall, Gelenkbefall und/oder häufig rezidivierendem Verlauf ist eine systemische Therapie indiziert. Dabei besteht langjährige Erfahrung für den Einsatz von Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat und Retinoiden. Ciclosporin ist sehr gut wirksam und insbesondere zur Induktionstherapie über einen Zeitraum von 2–4 Monaten geeignet. Der längerfristige Einsatz wird durch unerwünschte Nebenwirkungen, wie Hypertonie, Nerophotoxizität sowie erhöhtes Risiko von Hauttumoren, limitiert. Acitret-

in hat sich bei Psoriasis pustulosa palmoplantaris insbesondere in Kombination mit UV-Therapie bewährt. Auch hier ist auf unerwünschte Nebenwirkungen, wie Hyperlipidämie und Lebertoxizität, zu achten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist beim Einsatz von Acitretin aufgrund seiner Teratogenität besondere Vorsicht geboten.

Methotrexat ist angesichts seines langsamen Wirkungseintritts eher für die Langzeittherapie der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis geeignet. Unter dieser Therapie sind insbesondere die Leber- und Nierenfunktion als auch das Blutbild zu überwachen. Fumarsäureester werden aufgrund ihres günstigen Nutzen-Risiko-Profil in Deutschland sehr häufig als Systemtherapeutikum bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingesetzt. Die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beschränken sich auf

Tab. 1 Erreichen des PASI 75* in Wochen.

Präparat	PASI 75 lt. Studienlage
Etanercept (Enbrel®) 2 × 25 mg	34% (nach 12 Wochen)
Etanercept (Enbrel®) 2 × 50 mg	49–56,8% (nach 12 Wochen)
Ustekinumab (Stelara®) 45 mg	67,5% (nach 12 Wochen)
Ustekinumab (Stelara®) 90 mg	73,8% (nach 12 Wochen)
Infliximab (Remicade®)	80,0% (nach 10 Wochen)
Adalimumab (Humira®) 40 mg	53,3% (nach 12 Wochen)
Ciclosporin 3 mg/kg/KG	50–70% (nach 12–16 Wochen)
Fumarsäureester	50–70% (nach 16 Wochen)
Methotrexat 7,5–25 mg	60 % (nach 16 Wochen)

*Reduktion des PASI-Wertes um 75% bezogen auf den Ausgangswert.

Tab. 2 Therapiekosten.

Präparat	Durchschnittliche Jahrestherapiekosten (in €)
Etanercept (Enbrel®)	ca. 26 000
Ustekinumab (Stelara®) 45 mg	ca. 28 370
Ustekinumab (Stelara®) 90 mg	ca. 28 370
Infliximab (Remicade®)	ca. 30 154
Adalimumab (Humira®) 40 mg	ca. 23 723
Ciclosporin 3 mg/kg/KG	ca. 5 032
Fumarsäureester	ca. 2 280
Methotrexat	ca. 146

gastrointestinale Symptome, Flush und Lymphopenie. Die gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, abdominelle Krämpfe, Magenschmerzen, Völlegefühl und Übelkeit) können allerdings bei einem Teil der Patienten einen Therapieabbruch notwendig machen.

Biologicals

Für die Patienten, bei denen die oben genannten Therapieformen nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, kommt der Einsatz von Biologicals in Betracht. Dabei stehen derzeit für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis 3 TNF- α -Blocker (Adalimumab, Etanercept und Infliximab) zur Verfügung, ein weiterer TNF- α -Blocker (Golimumab) ist für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen.

Ein weiteres Biological, Ustekinumab, basiert auf einem anderen Wirkmechanismus. Ustekinumab bindet an die gemeinsame Untereinheit p40 von IL-12 und IL-23 und verhindert so deren Bindung an ihren Re-

zeptor (IL-12R β 1). IL-12 und IL-23 spielen eine wichtige Rolle in der Differenzierung von CD4+-Helfer-T-Zellen. Dabei induziert IL-12 Th1-Zellen, während IL-23 vorwiegend Th-17-Zellen stimuliert. Ustekinumab setzt somit pathophysiologisch gesehen eine Stufe früher als die TNF- α -Blocker an. In einer randomisierten Studie wurde Ustekinumab (45 vs. 90 mg) mit Etanercept (2-mal 50 mg s.c. pro Woche) verglichen. Der primäre Studienendpunkt war eine 75%ige Verbesserung der Psoriasisläsionen (PASI 75) nach 12 Wochen. 347 Patienten erhielten Etanercept, 209 Patienten erhielten 45 mg Ustekinumab s.c. zu Beginn und nach 4 Wochen, und 347 Patienten erhielten 90 mg Ustekinumab nach demselben Schema. Einen PASI 75 erzielten nach 12 Wochen 56,8% der Patienten in der Etanercept-Gruppe, 67,5% der Patienten in der 45-mg-Ustekinumab-Gruppe und 73,8% der Patienten in der 90-mg-Ustekinumab-Gruppe.

Nach den bislang gemachten Erfahrungen bei mehreren tausend Patienten zeichnen sich die Biologicals

durch ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aus. Potenzielle, wenngleich seltene Nebenwirkungen sind insbesondere Infektionen inklusive Reaktivierung von Tuberkulose. In der langfristigen Anwendung sollte weiterhin auf ein möglicherweise erhöhtes Lymphomrisiko sowie das Auftreten von demyelinisierenden Erkrankungen geachtet werden.

Therapeutische Neuentwicklungen

Derzeit befinden sich zahlreiche Neuentwicklungen in der klinischen Erprobung. Als Beispiele seien Brianumab, ein weiterer Antikörper gegen die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23, AIN457, ein Antikörper gegen IL-17, AEB071, ein Proteinase-C-Hemmer sowie Apremilast, ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor, genannt.

Literatur unter

[www.thieme.de/specials/
komderma11/psoriasis.pdf](http://www.thieme.de/specials/komderma11/psoriasis.pdf)