

Kopfhautpsoriasis – Behandlung in heikler Mission

Ein neues Kombinationspräparat soll die Therapie verbessern

Die Psoriasis der Kopfhaut gilt als heikel, da sie einerseits schwer zu behandeln ist und andererseits für viele Patienten zu einer starken psychischen Belastung werden kann. Die Firma LEO Pharma hat zur Therapie der Kopfhautpsoriasis mit Xamiol® ein neues Gel entwickelt, das die Eigenschaften eines Vitamin-D₃-Analogons mit denen eines Kortikosteroids kombiniert. Vor Kurzem erhielt das Präparat in der Schweiz als erstem europäischen Land die Zulassung. In Zürich wurde es im Rahmen einer Jubiläumsfeier zum 100. Geburtstag des Unternehmens vorgestellt.

KLAUS DUFFNER

Die Psoriasis kann eine sehr belastende Krankheit sein – nicht nur aufgrund der Beschwerden, die sie hervorruft, sondern auch durch die Reaktion, die sie bei den Mitmenschen zuweilen auslöst. Bereits im Alten Testament finden sich bei Levitikus Zeugnisse entzündlicher Erkrankungen der Kopfhaut, verbunden mit der Warnung vor solchen «Aussätzigen», erzählte Professor Dr. Ralph Trüeb, Universitätsspital Zürich, auf der Jubiläumsveranstaltung. In diesen Schilderungen steckt schon das ganze Dilemma von Hauterkrankungen. Denn infektiös oder nicht, in der Bevölkerung werden auffällige Veränderungen der Haut häufig als ansteckend wahrgenommen. «Zu mir kamen schon Patienten mit Psoriasis, die mir erzählten, dass ihnen der Bademeister den Schwimmbadbesuch verwehrt hat», erklärte Professor Dr. Nikhil Yawalkar vom Inselspital Bern. Das nagt

am Selbstwertgefühl und bedeutet psychischen Stress. Entsprechend ist eines der grössten Probleme der Betroffenen das Gefühl der Stigmatisierung und des Ausgegrenztseins. «Es ist sehr gut nachvollziehbar, dass diese Patienten eine depressive Neigung entwickeln», betonte Yawalkar. Dies wurde auch in grossen amerikanischen Umfragen bestätigt, in denen festgestellt wurde, dass 54 Prozent der Patienten unter depressiven Verstimmungen litten und sogar jeder Zehnte mit Suizidgedanken spielte. «Das ist vor allem bei schweren Psoriasisfällen und bei jüngeren Patienten der Fall», sagte Yawalkar. Für manche ist die psychische Belastung sogar grösser als bei lebensbedrohlichen Krankheiten wie zum Beispiel Krebs. Eine englische Studie hat ausserdem gezeigt, dass Dermatologen gerade die psychischen Belastungen häufig nicht erkennen und damit auch nicht auf solche Probleme eingehen können. Allerdings leiden nicht alle

Betroffenen gleichermassen an ihrer Schuppenflechte. Während manche schon unter einer relativ kleinflächigen Hautbeteiligung enorm leiden, können andere mit grossen Plaques gut leben. Auch der Befall unterschiedlicher Körperregionen spielt eine Rolle. Sowohl Kopfhautpsoriasis als auch Nagelpsoriasis, Letztere ist etwa bei der Hälfte der Patienten mit Plaque-psoriasis zu finden, werden als besonders störend empfunden. Wichtig sei es daher, frühzeitig das Selbstwertgefühl der Psoriasispatienten zu stärken, sagte Yawalkar. In Bern werden hierfür Gespräche mit einem Psychologen angeboten.

Warnsignale beachten

Je nach Quelle müssen etwa 20 bis 30 Prozent der Psoriatiker mit einer Gelenkbeteiligung rechnen. In etwa 75 bis 84 Prozent der Fälle treten zuerst Hautbeschwerden auf und danach – manchmal erst nach zehn bis zwölf Jahren – die Psoriasisarthritis (PsA). «Hierbei spielt der Dermatologe eine entscheidende Rolle», so Yawalkar, «der immer daran denken sollte, dass sich eine PsA entwickeln könnte.» Allerdings ist es gar nicht so einfach, frühzeitig eine Psoriasisarthritis zu diagnostizieren. Als ein mögliches Warnsignal für eine spätere PsA gilt ein Nagelbefall. Typische Signale für eine PsA sind Morgensteifigkeit (länger als 30 min) und Ruheschmerzen. Dabei sind in den meisten Fällen die peripheren Gelenke (z.B. an den Händen, «Wurstfinger») beteiligt. Auch Gesässschmerzen und Entzündungen der Sehnenansätze sind diagnostische Warnzeichen. Ganz wichtig dabei: Die Intensität der Hautbeteiligung korreliert nicht mit einer möglichen



42-jähriger Mann vor der Behandlung

nach 2 Wochen

nach 4 Wochen

nach 8 Wochen

PsA. Das bedeutet, Patienten mit einer schwachen Plaquesoriasis können durchaus unter einer starken Beteiligung der Gelenke leiden. In Anbetracht dessen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit PsA auch Gelenkzerstörungen aufweisen, sollte eine enge Zusammenarbeit mit den Rheumatologen erfolgen. Therapeutisch könne dann daran gedacht werden, auch andere Medikamente einzusetzen, erklärte Yawalkar, entweder Methotrexat oder – bei anhaltenden Gelenkbeschwerden – Biologics, typischerweise TNF-Antagonisten.

Komorbiditäten im Fokus

Neben Depressionen und Gelenkbeteiligungen hat man in den vergangenen Jahren zahlreiche weitere psoriasisassoziierte Komorbiditäten unter die Lupe genommen. Einige wie Morbus Crohn oder die multiple Sklerose besitzen dabei eventuell einen gemeinsamen genetischen Hintergrund. Die Verbindung zwischen multipler Sklerose und Psoriasis ist zwar bekannt, aber noch nicht so richtig verstanden. Etwa bei 17 Prozent der MS-Patienten in der Verwandtschaft (vor allem bei den Vätern) tritt Psoriasis auf. «Beides sind ja wahrscheinlich Autoimmunerkrankungen,

und vielleicht gibt es Assoziationen, die wir erst in Zukunft sehen werden», meinte Yawalkar. Auch zwischen dem Auftreten von Neoplasien und Psoriasis gibt es Zusammenhänge. Von der rheumatoiden Arthritis ist bekannt, dass es – auch ohne Medikamente – dort zu einem stärkeren Auftreten etwa von Lymphomen kommt. «Dies scheint auch bei Patienten mit Psoriasis der Fall zu sein», betonte Yawalkar. Beispielsweise sei das Risiko für die Entwicklung eines Hodgkin-Lymphoms zweifach erhöht. Die Gründe für dieses vermehrte Auftreten sind nach wie vor unbekannt. Auch Spinaliome werden – vor allem bei Patienten mit schwerer Psoriasis – verstärkt beobachtet. Allerdings scheint gerade beim Auftreten dieser Tumore auch die antipsoriatische Therapie eine Rolle zu spielen. Laut einer Studie aus dem Jahr 2003 steigt durch die Kombination von Lichttherapie (PUVA) und Ciclosporin das Krebsrisiko um den mehrfachen Wert an. Ausserdem gibt es Hinweise darauf, dass auch die länger andauernde Verwendung einer Kombination aus Methotrexat und Ciclosporin Lymphome auslösen könnte. Zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Biologics und dem Auftreten

von Malignomen existieren für Psoriastiker kaum Daten. Allerdings zeigen unterschiedliche Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unterschiedliche Ergebnisse, nämlich sowohl positive als auch keine Korrelationen.

Alles Entzündung?

Dass zwischen der Psoriasis und dem Auftreten atherosklerotischer Veränderungen eine Verbindung existiert, weiss man schon seit Längerem. Junge Menschen mit schwerer Psoriasis besitzen ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko, was dazu führt, dass sie im Schnitt eine um drei bis vier Jahre verkürzte Lebenserwartung besitzen. Welche Ursachen dem letztlich zugrunde liegen, ist noch nicht geklärt, sowohl genetische Prädispositionen als auch die Lebensführung (z.B. psychosozialer Stress, Mangelbewegung und Fehlernährung) könnten eine Rolle spielen. «Viele unserer Patienten sind tatsächlich übergewichtig, vor allem bei den 40- bis 60-Jährigen tritt das metabolische Syndrom auf», erklärte Yawalkar. Neuerdings werden auch die chronischen Entzündungen, wie sie bei rheumatoider Arthritis, Lupus erythematoses oder eben Psoriasis auftreten, überhaupt als Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen diskutiert. Neue Daten zeigen, dass TNF-alpha, IL-6 und IL-17 hier eine wichtige Rolle spielen könnten. Da diese Zytokine das C-reaktive Protein (CRP) fördern, könnte das wiederum, zum Beispiel durch Mikrothrombenbildung, die Arteriosklerose begünstigen. Auch dem Bauchfett rückte man in den vergangenen Jahren bei der Suche nach den Ursachen kardiometabolischer Probleme immer mehr zu Leibe. Denn die dort sitzenden Adipozyten sind selbst Hormon- (z.B. Leptin) oder Zytokinproduzenten (z.B. TNF) und sorgen so für die Existenz einer chronischen Entzündung im Körper. Zwar müsse man abwarten, bis noch mehr robuste Daten existieren, sagte Yawalkar, aber es gibt viele Studien, die darauf hinweisen, dass die Entzündungen der Psoriasis zusammen mit der Adipositas für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko verantwortlich sind.



23-jährige Frau vor der Behandlung

nach 1 Woche

Kleine Tipps auf dem Kopf

Bei Menschen mit Plaquesoriasis ist in 50 bis 80 Prozent der Fälle auch die Kopfhaut betroffen – eine Herausforderung sowohl für die Patienten als auch für die Dermatologen. «Für viele ist die Kopfhautpsoriasis einer der problematischsten Aspekte ihrer Erkrankung», betonte Professor Trüeb. Warum ist das so? Der oft unerträgliche Juckreiz, die kosmetischen Beeinträchtigungen, die ständig rieselnden Schuppen, die Schwierigkeiten mit der Frisur und der zeitweilige Haarausfall, das Überschreiten der Haarlinie in Richtung Gesicht – das alles sind störende Symptome der Kopfhautpsoriasis. In Extremfällen stellt sich sogar ein narbiger Haarausfall mit irreversiblen Haarverlust ein. Wird dies von einer mehr als 50-prozentigen Ausdehnung begleitet, gilt dies im Übrigen als «schwerer Kopfhautbefall». Auch die typischen «Tipi-Zeichen» – durch Schuppenauflagerung verbackene kleine Haarzelte – können unangenehme und auffällige Begleiterscheinungen sein. Sie helfen, bei isolierter Kopfhautpsoriasis – ebenso wie die im Auflichtmikroskop sichtbaren Kapillarschlingen – die richtige Diagnose zu stellen. «Dies alles unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen und effektiven Behandlung», sagte Trüeb.

Kortikosteroide und Vitamin-D₃-Analoga

Die Behandlung der Kopfhautpsoriasis gilt als heikel und stellt für Dermatologen nach wie vor eine Herausforderung dar. So kann sich etwa durch eine zu aggressive Behandlung die Erkrankung sogar verschlimmern. Man sollte daher die Therapie immer nach dem Schwere-

grad des Kopfhautbefalls richten. Aber was steht an topischen Medikamenten überhaupt zur Verfügung? Für die Kopfhaut können Kortikosteroide der Klasse III und IV (Clobetasol, Betamethason), Vitamin-D₃-Analoga (Calcipotriol, Tacalcitol), Salicylsäure, Dithranol (zur Minutentherapie) und Teerpräparate eingesetzt werden. Sowohl die Kortikosteroide als auch die Vitamin-D₃-Analoga, so Trüeb, gehören zu den wichtigsten Therapieoptionen bei der Kopfhautpsoriasis. Kortikosteroide zeigen bei richtiger Anwendung nach zwei bis drei Wochen eine gute Wirksamkeit und sind gut verträglich. Allerdings können unerwünschte Nebenwirkungen wie Erytheme, Teleangiektasien, Hautatrophien, Follikulitiden oder Hypertrichosen im Gesicht auftreten. Verschiedene Studien zeigten jedoch insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil, da die Nebenwirkungen nur vorübergehend und zumeist mild sind.

Auch mit den topischen Vitamin-D₃-Präparaten hat man eine lange Erfahrung. Sie hemmen ebenfalls wirkungsvoll die Keratinozytenproliferation und die Induktion der Keratinozytendifferenzierung. Gleichzeitig werden die Proliferation und Aktivierung von T-Zellen sowie die Differenzierung von Monozyten zu APC gebremst. Als Nebenwirkungen können Irritationen wie Brennen, Pruritus, Erytheme, trockene Haut oder Ausschlag auftreten. Man sollte daher den Kontakt mit dem Gesicht und der Augen vermeiden. Am Beispiel von Calcipotriol konnte jedoch in mehreren Studien gezeigt werden, dass auch die Vitamin-D₃-Analoga eine gute Verträglichkeit besitzen.

Kombination von Vorteil?

Wäre es nicht sinnvoll, diese beiden topischen Behandlungen, nämlich Vitamin-D₃-Analoga und Kortikosteroide, zu kombinieren und somit die Vorteile beider Wirkstoffe zu bündeln? Tatsächlich wird schon seit einigen Jahren zur Therapie der Plaquesoriasis auf der Haut mit Daivobet®, bestehend aus Calcipotriol und Betamethason, erfolgreich eine solche Kombination eingesetzt. In Langzeitstudien habe sie sich als wirksam und sicher bewährt, betonte Gitte P. Aabo, CEO und Präsidentin von LEO Pharma, bei der Jubiläumsveranstaltung in Zürich. Aber um diese beiden gut bekannten und hoch effektiven Substanzen zusammenzubringen, musste zunächst ein Problem gelöst werden. «Denn diese beiden wundervollen Moleküle mögen sich eigentlich nicht», sagte Dr. Lars Olsen, Vizepräsident von LEO Pharma. Während Calcipotriol nur in basischem Milieu wirkungsvoll arbeitet, ist Betamethason auf saure Umgebung angewiesen. Werden beide Wirkstoffe ohne entsprechende Vorsichtsmassnahmen zusammengegeben, neutralisieren sie sich gegenseitig und bleiben wirkungslos. Im dänischen Stammsitz wurde nun nach Darstellung von Olsen mit Xamiol® eine wirksame und sichere Kombination entwickelt, die bei der diffizilen Kopfhautpsoriasis eingesetzt werden kann. In der Schweiz wurde das Medikament vor Kurzem erstmalig in Europa zugelassen.

Schnelle Abheilung

Bis dahin war es jedoch ein langer Weg, denn in einem umfassenden Studienprogramm wurden insgesamt 5300 Patienten mit Kopfhautpsoriasis beteiligt. In der doppelblinden randomisierten Zulassungsstudie mit 1506 Teilnehmern aus verschiedenen Ländern wurde das neue Kombipräparat (mit je einer Applikation pro Tag) mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen Betamethason und Calcipotriol auf gleicher galenischer Basis verglichen. Evaluert wurde nach der Sechs-Punkte-Skala (symptomfrei bis schwere Erkrankung) des Investigator's Global Assessment of Diseases Severity (IGA). Wer am Ende der achtwöchigen



73-jähriger Mann vor der Behandlung



nach 2 Wochen



nach 8 Wochen

Studie symptomfrei war oder nur noch minimale Symptome aufwies, hatte eine «controlled disease».

Ein solches Resultat erreichten nach acht Wochen rund 71 Prozent der Patienten unter Xamiol®, während dies in der Betamethasongruppe bei 64 Prozent und in der Calcipotriolgruppe bei 37 Prozent der Fall war ($p = 0,0005$ bzw. $p < 0,0001$). Bereits nach zwei Wochen Kombinationstherapie wiesen 57,5 Prozent eine vollständig oder nahezu vollständig abgeheilte Kopfhautpsoriasis auf. Patienten unter Betamethason hatten dagegen zu 41 Prozent und unter Calcipotriol zu 19 Prozent eine «controlled disease» erreicht. Gleichzeitig traten in der Xamiol®-Gruppe mit 4,7 Prozent und in der Betamethasongruppe mit 5,3 Prozent relativ wenige unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Keine Hautatrophien

Der Frage nach der Verträglichkeit wollte man jedoch in einer gesonderten Untersuchung noch einmal auf den Grund gehen. Dazu wurden 312 Patienten randomisiert und entweder mit Xamiol® (1 × tgl.) oder mit Daivonex® Scalp Solution (2 × tgl.) über acht Wochen behandelt. Wiederum bei über zwei Drittel der Patienten (68,6%), die mit der Kombination behandelt wurden, war die Krankheit vollständig oder nahezu vollständig abgeheilt (IGA). Der entsprechende Wert der Vergleichsgruppe lag indessen bei

31,4 Prozent. Einer oder mehrere unerwünschte Nebeneffekte wurden unter Xamiol® bei nur 3,4 Prozent der Teilnehmer festgestellt, beim Vergleichspräparat hingegen bei 26,9 Prozent.

Gleichzeitig wurden in einer Langzeitstudie (1 Jahr) 850 Psoriatiker jeweils etwa zur Hälfte mit Xamiol® oder mit Calcipotriol bei Bedarf einmal täglich behandelt. Dabei standen die Wirksamkeit, aber vor allem auch die Verträglichkeit (mit Fokus auf mögliche steroidbedingte Nebeneffekte) im Zentrum des Interesses. Mit Ausnahme des Auftretens des Pruritus in der Calcipotriolgruppe (8,9%) waren in beiden Gruppen nur in geringem Ausmass Nebenwirkungen zu verzeichnen. Auch die kortikoidassoziierten Nebenwirkungen wie Akne, Follikulitis, Impetigo und Dermatitis waren in beiden Vergleichsgruppen generell niedrig. Wichtig: In keinem einzigen Fall traten die gefürchteten Hautatrophien auf. Dagegen wurde nach den IGA bei über 90 Prozent der Patienten eine zufriedenstellende und im Vergleich zur Calcipotriolgruppe signifikant bessere Kontrolle der Kopfhautpsoriasis festgestellt. ■

Klaus Duffner

E-Mail: duffner@medizinundwissen.de

Literatur zum Thema kann beim Autor angefordert werden.

Interessenlage: Der Autor wurde von LEO Pharma finanziell unterstützt.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Lehrärztekurs vom 23. bis 24. Januar 2009 in Degersheim

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

Darf ich euch auf den zweiten Lehrärztekurs in der Ostschweiz aufmerksam machen. Wir organisieren wiederum vom Freitagmittag bis Samstagmittag (23.1.09/24.1.09) im Hotel Wolfensberg in Degersheim diesen Kurs. Er ist Voraussetzung, um eine Praxisassistentin oder einen Praxisassistenten anstellen und ausbilden zu können. Der Lehrärztekurs ist sehr praxisbezogen und wird von zwei sehr kompetenten Kollegen durchgeführt. Die Resonanz des letzten Kurses war sehr positiv. Ich möchte euch ermuntern, dieses Angebot zu nutzen!

Christian Häuptle

Leitender Arzt Hausarztmedizin, Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen

Anmeldung an:

Manolya von Erlach, Kollegium für Hausarztmedizin, Leiterin Programm Praxisassistenz

Weissenbühlweg 8, 3007 Bern, Tel. 031-371 84 04, Fax 031-371 84 06, E-Mail: manolya.vonerlach@kollegium.ch