

Psoriasismanagement

Psoriasis ist eine weitverbreitete und oft stigmatisierte Hauterkrankung, welche für den Patienten nicht nur eine erhebliche Einbusse der Lebensqualität bedeutet, sondern auch mit einer psychosozialen Morbidität, kardiovaskulären Erkrankungen oder Krebs assoziiert sein kann. Im folgenden Beitrag ist ein klinischer Reviewartikel von C.H. Smith und J.N. Barker zur Psoriasis zusammengefasst, der im August 2006 im «British Medical Journal» erschienen ist.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Was verursacht Psoriasis?

Genetische Faktoren

Die genetische Prädisposition für Psoriasis beinhaltet verschiedene mit Psoriasis assoziierte Genorte auf unterschiedlichen Chromosomen. Bis jetzt wurden mindestens neun verschiedene chromosomale Loci entdeckt, wobei PSORS-1 der bedeutungsvollste ist.

Immunologische und Umweltfaktoren

Heute geht man davon aus, dass im Mittelpunkt des Entzündungsgeschehens T-Zellen stehen, die durch Sekretion eines besonderen Zytokinmusters den Entzündungsvorgang auslösen. Getriggert werden diese durch Umwelteinflüsse wie Infektionen, Medikamente, Trauma oder Stress. Diese Hypothese wird durch die Tatsache gestützt, dass T-Zell-selektive Immunsuppressiva gute Abheilungserfolge erzielen.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt in der Regel klinisch aufgrund der charakteristischen Morphologie und der typischen Prädilektionsstellen. Histologische beziehungsweise mykologische Untersu-

chungen sind hilfreich zur Differenzierung von anderen entzündlichen oder infektiösen Dermatosen (z.B. Tinea, Mycosis fungoides, Lupus, seborrhöische Dermatitis usw.). Am weitesten verbreitet ist die chronische Plaquesoriasis.

Mit welchen Erkrankungen ist die Psoriasis assoziiert?

Psychologische Effekte

Psoriasis ist aufgrund des chronischen Verlaufs und der Stigmatisierung in unserer Gesellschaft mit einer erheblichen psychosozialen Morbidität und einer beträchtlichen Einbusse an Lebensqualität verbunden. Psoriatiker sind ebenso stark beeinträchtigt wie Krebskranke oder Diabetiker. Bei jedem vierten Psoriatiker führt diese Hauterkrankung zu psychischen Problemen, welche von vielen Ärzten, Dermatologen mit eingeschlossen, unterschätzt werden. Weniger als ein Drittel dieser Patienten erhalten eine adäquate psychische Betreuung, obwohl diese ein wichtiger Faktor für den Erfolg einer medikamentösen Therapie ist.

Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs

Patienten mit schwerer Psoriasis haben ein zwei- bis dreifach höheres Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu leiden. Dabei gelten Fettleibigkeit, Rauchen, Alkohol, Stress, Hyperlipidämie und chronische Entzündungen als Risikofaktoren. Gemäss Studien soll das Erkrankungsrisiko bezüglich Lymphomen und Hauttumoren bei schweren Psoriasisformen ähnlich sein wie nach einer Organtransplantation. Nicht klar ist heute, welchen Einfluss dabei Phototherapie, Immunsuppressiva, Rauchen und Alkohol haben.

Welches sind die Managementoptionen?

Das Hauptziel der Psoriasisstherapie ist, bei minimalen Arzneimittelnebenwirkungen die Krankheitsaktivität so zu reduzieren, dass eine akzeptable Lebensqualität erreicht wird. Häufig wird eine Erstmanifestation einer Plaquesoriasis oder Psoriasis guttata durch Tonsillitiden mit beta-hämolyisierenden Streptokokken (*Streptococcus pyogenes*) ausgelöst. Ob Patienten in solchen Fällen von einer Antibiotikatherapie oder von einer Tonsillektomie profitieren können, ist unklar.

Das Therapiespektrum reicht von Lokalbehandlungen über Phototherapie bis zu Behandlungen mit systemischen (vorwiegend immunsuppressiven) Wirkstoffen oder Biologika.

Topische Therapie

Viele Psoriasispatienten halten Behandlungsschemata von Lokalthapeutika ungenügend ein. Eine bessere Compliance lässt sich dann erzielen, wenn kosmetische Vorlieben der Patienten mitberücksichtigt und lokale Nebenwirkungen minimiert werden und sich die Produkte leicht anwenden lassen. Wichtig ist es, das Betreuungspersonal in der Praxis oder im Spital gut zu schulen. Diese Personen können den Patienten besser informieren, motivieren und insbesondere auch psychologisch unterstützen.

Die übliche lokale Standardtherapie umfasst die Anwendung von Kortikosteroiden, Vitamin-D₃-Analoga wie Calcipotriol, Tacalcitol und Calcitriol sowie Dithranol und topische Retinoide. Ein systematischer Review zeigt auch den Nutzen von Vehikeln auf. Die Wirkung von Vitamin-D₃-Analoga ist ähnlich wie diejenige der Klasse-II-Kortikosteroide. Sie ist jedoch derjenigen von Dithranol deutlich überlegen. Die Wirksamkeit von Vitamin-D₃-Analoga kann in Kombination mit Kortikosteroiden signifikant erhöht werden.

In der Praxis gehören die topischen Kortikosteroide zu den am häufigsten angewandten Lokalthapeutika. Sie zeichnen sich durch ihre sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aus. Bei langer Anwendung kann es zu einer kutanen Atrophie kommen. In heiklen Lokalisationen wie zum Beispiel im Gesichtsbereich werden daher nur moderate Kortikosteroide eingesetzt. Eine intermittierende Therapie (zweimal wöchentlich) oder eine Kombination mit nichtsteroidalen Präparaten (z.B. Calci-

potriol) verlängert den erscheinungsfreien Zeitraum deutlich und verringert die Nebenwirkungen. Durch die Kombination von Steroiden und Vitamin-D₃-Analoga addieren sich die unterschiedlichen Wirkungen der Einzelsubstanzen sinnvoll. Zudem lassen sich durch eine solche Kombinationstherapie potenzielle Begleiterscheinungen (v.a. Hautatrophie bei den Steroiden und Irritationen bei Vitamin-D₃-Analoga) verhindern.

Phototherapie und systemische Therapie

Leider existieren nur wenige Vergleichstudien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit einzelner Phototherapien (z.B. Schmalband UV-B, systemische PUVA-Therapie, Bade-PUVA) zum Gegenstand haben. Noch zu wenig geklärt sind die Fragen betreffend Langzeitwirkung von kontinuierlichen und intermittierenden Anwendungen. Auch über die Reduktion der Toxizität von Behandlungen mithilfe von Rotationstherapien oder sequenziellen Kombinationstherapien ist noch zu wenig bekannt.

Was ist neu?

Schmalband-UV-B (311 nm) hat das Breitband-UV-B in der Therapie der Psoriasis abgelöst. Gerade bei jungen Patienten wird heute infrage gestellt, ob die Sicherheit der PUVA-Therapie größer ist als diejenige der systemischen Wirkstoffe wie Ciclosporin und Methotrexat. Ebenso geht man davon aus, dass das Hautkrebsrisiko im Zusammenhang mit PUVA erhöht wird, wenn Ciclosporin verwendet wird.

Monitoring

Systemische Medikamente sind mit gewissen Risiken für den Psoriasispatienten verbunden. Deshalb kommt dem Monitoring des Patienten eine wichtige Rolle zu. Die Gabe von Methotrexat gilt immer noch als ideale Therapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis, insbesondere bei Nagelbeteiligung oder bei Arthritis. Die erforderlichen Begleituntersuchungen haben aber viele Patienten und Ärzte entmutigt. Eine gefürchtete Nebenwirkung bei der langjährigen Anwendung des Medikaments ist die Schädigung der Leber. Daher werden bei Patienten mit Langzeittherapie zur Überwachung regelmässig Leberbiopsien vorgenommen. Neuerdings hat sich die Messung der Procollagen-III-Peptide im Serum als geeigneter Marker der Lebertoxizität erwiesen. Durch diese Möglichkeit könnten Leberbiopsien vermieden und dadurch das Monitoring erleichtert werden.

Biologische Behandlungen

Biologika sind Wirkstoffe, welche gezielt in die pathophysiologischen Prozesse und ganz spezifisch in die Entzündungskaskade eingreifen. In den letzten fünf Jahren haben sie sich zu wichtigen Therapiealternativen entwickelt. Die derzeit in der Psoriasis getesteten Wirkstoffe lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

- a) Biologika, welche die Aktivierung, Rekrutierung oder Proliferation der T-Zellen hemmen (Alefcept, Efalizumab)
- b) Biologika, welche TNF-α hemmen (Adalimumab*, Etanercept, Infliximab*).

Wann sollen Psoriatiker spezialisierte Ärzte aufsuchen?

Vorschlag der «Primary Care Dermatology Society» und «British Association of Dermatologists»:

- Bei unsicherer Diagnose
- Zur Patientenschulung, z.B. für die adäquate Anwendung von Topika
- Bei fehlendem Ansprechen auf eine Lokalthherapie nach drei Monaten Behandlung
- Bei schwierigen Lokalisationen (Kopfhaut, Gesicht, Handflächen, Genitalien)
- Bei Unverträglichkeit von Topika
- Wenn systemische Therapien*, Phototherapie* indiziert sind
- Bei Arbeitsunfähigkeit
- Bei akuter, instabiler Psoriasis*
- Bei erythrodermischer und generalisierter pustulärer Psoriasis*

* Supervision durch einen Dermatologen während Teilen der Behandlung oder ständig

Zusammenfassung der Eigenschaften der in der Schweiz zugelassenen Biologika zur Behandlung der Plaquesoriasis

Alefacept

Empfohlene Kontrollparameter	Einmalige Messung der Gesamtlmphozyten-, CD4+-T-Zell-Zahl, alle 2 Wochen
Empfohlene Initialdosis	15 mg/Woche
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach 6–8 Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei $\geq 21\%$ nach 12 Wochen, 33% nach 24 Wochen (d.h. 12 Wochen nach Initialphase)
Wesentliche Gegenanzeigen	chronische Infektionen, Immunmangelsyndrom, erniedrigte Gesamtlmphozytenzahl (≤ 250 Zellen/pro μ l)
Wichtige UAW	Infektionen, Pruritus
Wichtige Arzneimittelinteraktionen	–

Efalizumab

Empfohlene Kontrollparameter	Blutbild, Leberwerte
Empfohlene Initialdosis	0,7 mg/kg KG/Woche
Empfohlene Erhaltungsdosis	1 mg/kg KG/Woche
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach 4–8 Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei ca. 30% der Patienten nach 12 Wochen (EN 1)
Wesentliche Gegenanzeigen	chronische Infektionen, Schwangerschaft
Wichtige UAW	grippale Symptome nach den ersten Injektionen, Thrombopenie, Infektionen
Wichtige Arzneimittelinteraktionen	nicht bekannt
Sonstiges	wegen Exazerbations- und Reboundgefahr Therapie beenden, wenn nach 12 Wochen keine PASI-Reduktion von 50% erreicht wurde

Etanercept

Empfohlene Kontrollparameter	Blutbild, Leber-, Nierenwerte, Urinstatus
Empfohlene Initialdosis	2 x 25 oder 2 x 50 mg/Woche
Empfohlene Erhaltungsdosis	2 x 25 mg/Woche
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach 4–8 Wochen, spätestens nach 12 Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei 34% (2 x 25 mg) bzw. 49% (2 x 50 mg) der Patienten am Ende der Induktionsphase (12 Wochen) (EN 1)
Wesentliche Gegenanzeigen	Infektionen, Schwangerschaft, Stillzeit
Wichtige UAW	lokale Reaktion, Infektionen
Wichtige Arzneimittelinteraktionen	Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist)

Adaptiert aus Nast A. et al.: Therapie der Psoriasis vulgaris, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/001, www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-001.htm, Juli 2006

Die einfache Anwendung der Biologika hat eine grosse Nachfrage ausgelöst. Da die Langzeitdaten bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von Biologika noch fehlen, ist ihre Anwendung im Moment noch limitiert. Sie sind für chronische und schwere Plaquesoriasis bei Therapieresistenz oder bei Kontraindikation von Phototherapie und systemischer Therapie zugelassen. Bezüglich Sicherheit muss vor allem bei den TNF- α -Antagonisten das Infektionsrisiko beachtet werden.

Wer soll welche Psoriasisbehandlungen durchführen?

Viele Patienten sind fähig, ihre Psoriasis selber zu managen. Die *Tabelle* stellt zusammen, in welchen Fällen gemäss Vorschlag

der Autoren ein Spezialist zugezogen werden muss. Das Defizit der Kenntnisse über Hauterkrankungen von Hausärzten in England wird von den Autoren als Problem eingestuft. Deshalb fordern sie bessere, patientenbezogene Fortbildungen. In Zukunft ist es wichtig, dass Hausärzte und Spezialisten noch enger miteinander zusammenarbeiten, um kosteneffektive Strategien zu entwickeln.

Gisela Stauber

** Diese Substanzen sind in der Schweiz für die Behandlung der Plaquesoriasis nicht zugelassen.*

Erstpublikation in *medicos* 5/2006.