

Aktuelles zur Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist eine genetisch determinierte, chronisch entzündliche Dermatose, welche bei 2 bis 3 Prozent der Bevölkerung auftritt. Sie wird als Autoimmunerkrankung eingestuft und ist zudem mit weiteren Erkrankungen wie Depression, kardiovaskulären Krankheiten, metabolischem Syndrom oder Krebs assoziiert. Die letzten 30 Jahre Psoriasisforschung haben einerseits gezeigt, dass zum Verständnis dieser komplexen Erkrankung noch viele Fragen offen, andererseits jedoch enorme Fortschritte zu verzeichnen sind.

GISELA STAUBER

Die Schuppenflechte ist eine häufige, chronisch entzündliche Hauterkrankung. Neben der Haut können auch Schleimhaut, Nägel und Gelenke betroffen sein. Aufgrund der Stigmatisierung und des chronischen Verlaufs dieser Erkrankung bedeutet sie für den Patienten eine erhebliche Einbusse an Lebensqualität, vergleichbar mit derjenigen von Diabetikern oder Krebskranken. Befragungen von Patienten zeigen, dass diese oft mit dem Behandlungserfolg unzufrieden sind (1). Abhilfe können das bessere Verständnis für diese belastende Erkrankung und der Einsatz von evidenzbasierten, ganzheitlichen Therapiekonzepten schaffen. Neue Erkenntnisse der Pathogenese haben nicht nur die Entwicklung neuer Therapieverfahren ermöglicht, sondern auch die Bedeutung der Psoriasis als Systemerkrankung verändert.

30 Jahre Forschung zur Psoriasispathogenese

Die letzten 30 Jahre Psoriasisforschung lehren, nicht an Dogmen festzuhalten, sondern vielmehr für neue Hypothesen offen zu bleiben (2).

Bis in die Siebzigerjahre wurde die Proliferationsstörung der Keratinozyten als wichtigster pathogenetischer Aspekt der Psoriasis angesehen. Damit liessen sich gewisse Aspekte der psoriatischen Hautveränderungen wie die Ansammlung von Mastzellen in der Dermis und von neutrophilen Granulozyten in der Epidermis sowie auch die Produktion von Beta-Defensinen durch Keratinozyten nicht erklären. Einen Paradigmenwechsel verdankt man unter anderem der Beobachtung, dass bei Psoriasispatienten, die nach einer Lebertransplantation mit Ciclosporin-A behandelt wurden, die Psoriasisplaques verschwanden. Damit rückte das Entzündungsgeschehen in den Mittelpunkt. In den Forschungsfokus rückten die T-Zellen, die durch Sekretion eines besonderen Zytokinmusters den Entzündungsvorgang initiieren sowie unterhalten und dabei Keratinozyten zur überschüssigen Proliferation anregen. Die T-1-Zelle wurde zum wichtigsten Keyplayer, welcher die Psoriasis initiiert und aufrechterhält.

Dank dieser immunpathogenetischen Erkenntnisse sind neue Therapeutika (Biologika) entwickelt worden, die ihrerseits einen grossen Aufschwung in der Psoriasisforschung ausgelöst haben. Diese Biologika wirken entweder auf die T-Lymphozyten oder blockieren den Tumor-Nekrose-Faktor- α . Die Anwendung dieser neuen, hochselektiven Therapien zeigt, dass die Ansprechraten der Patienten sehr unterschiedlich sind. Dies deutet darauf hin, dass die Entstehung und die Aufrechterhaltung einer psoriatischen Läsion ein komplexes multizelluläres Geschehen mit verschiedenen Stadien sein muss (3). Es sind nicht nur verschiedene Immunzellen involviert, sondern auch verschiedene Signalwege miteinander gekoppelt. In Zukunft wird es neben der Entwicklung weiterer pathogeneseorientierter Therapeutika auch von Interesse sein, mithilfe von Bio-

Merksätze

- Psoriasis wird als Autoimmunerkrankung eingestuft, bei welcher eine fehlgeleitete Immunabwehrreaktion des Körpers eine Rolle spielt.
- Psoriasispatienten müssen ganzheitlich betreut werden.

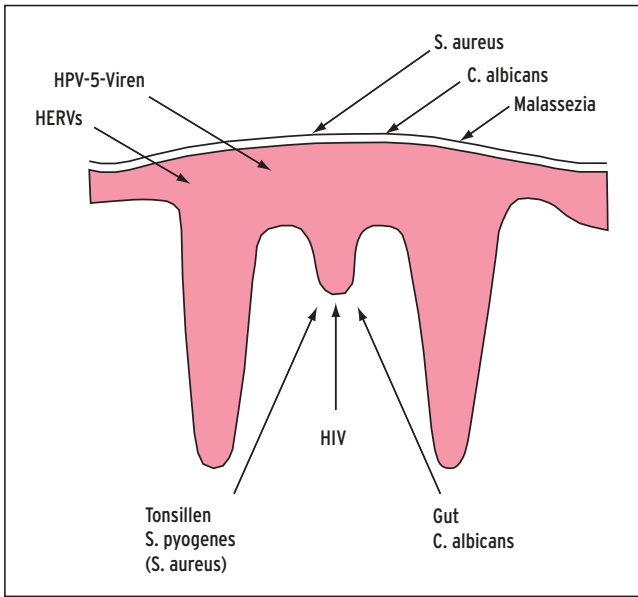


Abbildung 1: Eindringwege verschiedener Mikroorganismen, welche eine Psoriasis auslösen können

markern die richtigen Patienten für die jeweilige Therapie zu identifizieren (4).

In den letzten Jahren ist die Rolle der Makrophagen und dendritischen Zellen intensiv untersucht worden, ebenso diejenige von entzündlichen Mediatoren wie Zytokinen und Chemokinen, die ein Netzwerk bilden. Mittlerweile ist auch bekannt, dass Ciclosporin-A nicht nur die Produktion der Zytokine (IL-2, IFN- γ) hemmt, sondern auch mit Funktionen der endothelialen Zellen, antigenpräsentierenden Zellen und Keratinozyten interferiert. Nach neuem Pathogenesekonzept spielen verschiedene Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle. Dieses wird gestützt durch die Resultate, welche die Erforschung der Interleukine IL-22 und IL-20 sowie IL-23 und IL-12, die die gleiche Untereinheit p40 aufweisen, ergeben haben (5, 6).

Interessant ist das Zytokin IL-23, das die Proliferation von Th-17-Zellen stimuliert, eine neue Untergruppe von T-Zellen, welche auch bei Autoimmunerkrankungen involviert ist. Die Überproduktion von IL-23 wird durch dendritische Zellen und Keratinozyten ausgelöst. Experimente mit genveränderten Mäusen zeigen, dass IL-23-vermittelte Reaktionen abhängig vom Tumor-Nekrose-Faktor- α und IL-20R2 sind. Die Th-17-Zellen produzieren IL-17A und IL-22, was zur Hyperproliferation der Keratinozyten führt. In-vivo-Experimente konnten zeigen, dass die intradermale Injektion von IL-23 zu ausgeprägten dermalen Leukozyteninfiltraten und zu Parakeratosen führt. Es wurde auch ein monoklonaler Antikörper identifiziert, der gegen die p40-Untereinheit sowohl von IL-12 als auch IL-23 gerichtet ist. Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich interessante Therapieansätze (7-9).

Genomuntersuchung weist auf Autoimmungense hin

Schon lange ist bekannt, dass die Entstehung der Psoriasis sowohl auf genetische als auch Umweltrisikofaktoren zurückzuführen ist. Es sind mehrere Gene beteiligt, die sich in verschiedenen Chromosomenregionen befinden und für die Entzündung, Immunität und Differenzierung der Epidermis bedeutungsvoll sind. Neueste Genomuntersuchungen an Psoriatikern, die auch an Psoriasisarthritis leiden, haben nicht nur zur Entdeckung neuer Psoriasisgene geführt, sondern erklären auch den Zusammenhang zwischen der Psoriasis und anderen Autoimmunerkrankungen. Eine starke Assoziation mit Psoriasis konnte bei Genvarianten festgestellt werden, die im Haupt-histokompatibilitätskomplex (MHC) lagen, dem wichtigsten Bestandteil des HLA-Systems (human leucocyte antigen). MHC kodiert Proteinkomplexe, die für die Funktion des Immunsystems eine zentrale Rolle spielen. Eine dieser Genvarianten verzögert interessanterweise bei HIV-Infizierten das Ausbrechen von Aids.

Besonders stark mit Psoriasisarthritis assoziiert sind DNA-Varianten auf dem Chromosom 4q27. In dieser Chromosomenregion sind Gene für die Interleukine 2 und 21 vorhanden, die nicht nur in der Pathogenese der Psoriasis, sondern auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ 1, der rheumatoiden Arthritis, dem Morbus Basedow und der Zöliakie eine Rolle spielen. Somit haben diese Erkrankungen mit Autoimmungense eine gemeinsame genetische Grundlage.

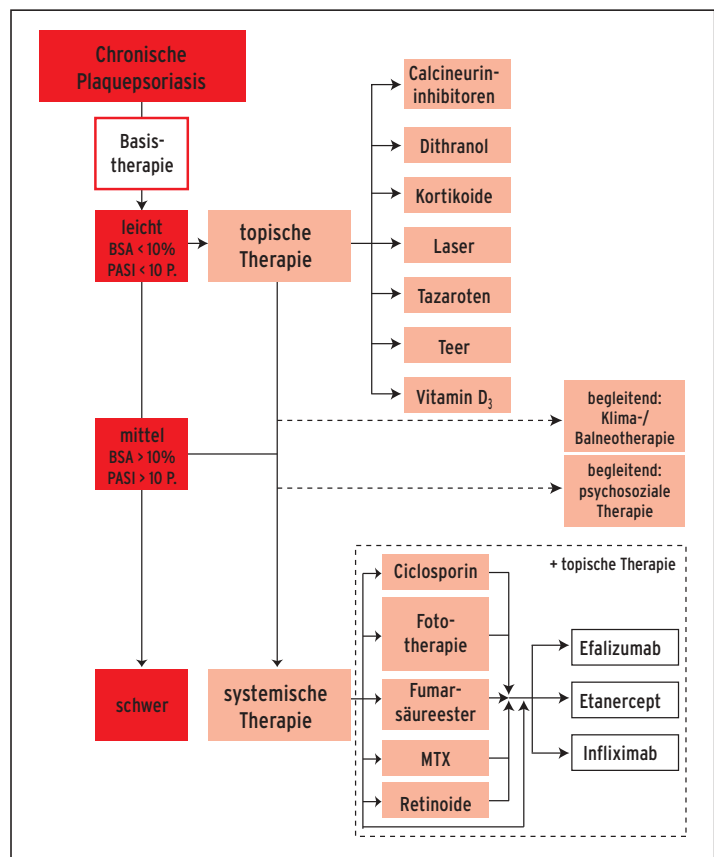


Abbildung 2: Übersicht der in den Leitlinien beurteilten Therapieoptionen bei chronischer Plaquesoriasis (1)

Tabelle 1: Tabellarische Bewertung der topischen Monotherapien gemäss Leitlinien (1)

| Therapie | Wirksamkeit | Evidenz-niveau | Sicherheit/ Verträglichkeit bei Induktionstherapie | Sicherheit/ Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie | Praktikabilität (Patient) | Praktikabilität (Arzt) | Kosten/ Nutzen |
|----------------------------------|--------------------|----------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Calcineurin-inhibitoren | keine Bewertung | 4 | ++ | nicht indiziert | ++ | ++ | keine Bewertung |
| Dithranol | ++ | 2 | ++ | nicht indiziert | + ¹⁾ + ²⁾ | + ¹⁾ + ²⁾ | +++ |
| Kortikoide | ++++ ³⁾ | 1 | +++ | + | ++ | +++ | +++ |
| Steinkohlenteer | +/- | 4 | + | nicht indiziert | - | +/- | - |
| Tazaroten | ++ | 2 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Vitamin-D ₃ -Derivate | +++ | 1 | +++ | +++ | ++ | +++ | ++ |

¹⁾ stationär, ²⁾ ambulant, ³⁾ mindestens Klasse-III-Steroid, gilt auch für Fixkombinationen

Tabelle 2: Tabellarische Bewertung der Fototherapie und der systemischen Monotherapien gemäss Leitlinien (1)

| Therapie | Wirksamkeit | Evidenz-niveau | Sicherheit/ Verträglichkeit bei Induktionstherapie | Sicherheit/ Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie | Praktikabilität (Patient) | Praktikabilität (Arzt) | Kosten/ Nutzen |
|-------------------------|--------------------------------------|----------------|--|--|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| UV-B | +++ | 2 | +++ | nicht indiziert | +/- | + | ++ |
| PUVA | +++ bis +++++ | 2 | + ¹⁾ bis ++ ²⁾ | nicht indiziert | - | +/- | ++ |
| Acitretin ³⁾ | + | 3 | + | + | + | ++ | +/- |
| Efalizumab | + | 1 | ++ | ++ | +++ | + | + |
| Etanercept | + ⁴⁾ bis ++ ⁵⁾ | 1 | ++ | ++ | +++ | + | + |
| Infliximab | +++ bis +++++ | 1 | + | ++ | +++ | +/- | + |
| Ciclosporin | ++ bis +++ | 1 | + | + | +++ | ++ | ++ |
| Fumarate | ++ | 2 | + | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Methotrexat | ++ | 3 | + | + | ++ | ++ | +++ |

¹⁾ systemische PUVA, ²⁾ Bade-/Creme-PUVA, ³⁾ für Frauen im gebärfähigen Alter wird die Therapie mit Retinoiden generell nicht empfohlen, ⁴⁾ für 2 x 25 mg, ⁵⁾ für 2 x 52 mg

Die Varianten auf Chromosom 15 betreffen ein Gen, welches das Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor- α durch Triggern der IL-12-Expression von dendritischen Zellen aktiviert. Die Inhibitoren von TNF- α werden bei Psoriasis und anderen Autoimmunerkrankungen erfolgreich therapeutisch eingesetzt (10).

Trotz der grossen Zahl von Risikogenen lässt sich nicht erklären, warum einige Träger erkranken und andere nicht. Es ist anzunehmen, dass neben den endogenen Faktoren vor allem exogene Triggerfaktoren (Umwelteinflüsse) zur Ausprägung des Krankheitsbilds beitragen.

Psoriasis kann durch diverse Umweltfaktoren, insbesondere durch Infektionen und Medikamente, ausgelöst werden. Ebenso triggern mechanische Provokationsfaktoren (Köbner-Effekt), Stress, Rauchen, Übergewicht und Alkohol die Psoriasis. Bei den Arzneimitteln sind es Lithium, Betablocker, Antimalariamittel, Interferon- α , ACE-Hemmer und Tetracykline, welche die Erkrankung verschlimmern können. Welche Rolle die Präsenz von Viren wie Papillomaviren, HIV oder endogenen Retroviren in läsionaler Haut spielen, ist noch unklar. Jedoch bestehen klare Evidenzen, dass beispielsweise

eine Erstmanifestation einer Psoriasis guttata häufig auf Tonsillitiden mit beta-hämolisierenden Streptokokken (*Streptococcus pyogenes*) zurückgeführt werden kann. Auch *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* und *Candida albicans* gelten als Auslösefaktoren (11). Nach den neuen Erkenntnissen zur Pathogenese geht man davon aus, dass eine fehlgeleitete Immunabwehr gegen Bakterien zur Psoriasisentstehung beiträgt. Die Keratinozyten werden zur Bildung von antimikrobiellen Peptiden angeregt, und es entstehen die typischen Hautläsionen.

Komorbiditäten: Entzündung als Bindeglied

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass einige Erkrankungen häufiger mit Psoriasis assoziiert sind als erwartet. Dazu gehören die Psoriasisarthritis, Morbus Crohn und das metabolische Syndrom, das zu Arteriosklerose mit koronaren Herzerkrankungen führen kann (12). Komorbiditäten treten meist Jahre nach Ausbruch der Psoriasis und häufiger bei schweren Verlaufsformen auf.

Obwohl die Komorbiditäten eigenständige Entitäten sind, lassen sie sich auf analoge Entzündungsreaktionen zurückführen. Es gibt sogar Autoren, welche psoriatische Hautläsionen als einen Marker für eine darunterliegende systemische Erkrankung (Diabetes mellitus, Arthritis, M. Crohn usw.) ansehen (13).

Die Prävalenz der Psoriasisarthritis bei Psoriatikern ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um 5 bis 30 Prozent höher. Insbesondere bei Nagelbefall sind die Gelenke häufiger betroffen. Ebenfalls deutlich häufiger ist das Auftreten von Morbus Crohn, bei welchem die gleiche Abweichung im Gen des IL-23-Rezeptors beobachtet und für die erhöhte Prädisposition verantwortlich gemacht wird. Zudem sind Psoriatiker auch häufiger vom metabolischen Syndrom betroffen (13). Die chronische Entzündung, bei welcher proinflammatorische Zytokine wie TNF- α ausgeschüttet werden, begünstigt eine Insulinresistenz.

Zusätzlich haben Patienten mit schwerer Psoriasis ein zwei- bis dreimal höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei gelten Übergewicht, Rauchen, Alkohol, Stress, Hyperlipidämie und chronische Entzündung als Risikofaktoren. Des Weiteren gehen schwere Psoriasisformen mit einem höheren Sterberisiko einher, leichtere Formen jedoch nicht. Laut einer Kohortenstudie sterben Frauen mit schwerer Psoriasis 4,4 Jahre und Männer 3,5 Jahre früher als andere Menschen. Die Autoren machen einerseits die Komorbiditäten und andererseits den ungesunden Lebensstil vieler Schwerbetroffener dafür verantwortlich (14).

Psoriasis ist aufgrund der starken physischen Belastung ebenso mit einer erheblichen psychischen Morbidität verbunden. Etwa jeder vierte Psoriasispatient leidet an Depressionen. Weniger als ein Drittel dieser Patienten erhalten eine adäquate psychologische Betreuung, obwohl dies ein wichtiger Faktor für den Erfolg einer medikamentösen Therapie ist.

Aufgrund der Assoziationen zu Krebsformen sollten Psoriatiker zudem Vorsorgeuntersuchungen bezüglich Lymphomen und Plattenepithelkarzinomen durchführen lassen. Weiter ist

es für Psoriasispatienten wichtig, Blutdruck- und Blutzuckerwerte sowie ihr Gewicht zu überwachen und das Rauchen zu unterlassen.

Therapien

Eine gute Übersicht über mögliche Therapieoptionen bei chronischer Plaquesoriasis geben die evidenzbasierten (S3) Leitlinien, welche die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) herausgegeben hat (siehe *Abbildung 2*, *Tabelle 1* und *2*). Sie enthalten neben Therapieempfehlungen und -anweisungen eine Vielzahl von Hinweisen zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen und einen Kostenvergleich, wobei die Einschätzungen entsprechend der gesichteten Literatur plus Expertenmeinung erfolgten (1). Die Leitlinien sind auf der Homepage www.psoriasis-leitlinie.de einsehbar.

Jeder Patient sollte zur Diagnosesicherung einen dermatologischen Facharzt aufsuchen. Eine adäquate Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Um die Haut vor dem Austrocknen und vor Reizungen zu schützen, ist die adäquate Hautpflege von grosser Bedeutung. Leichtere Verlaufsformen erfordern lokaltherapeutische Massnahmen, mittlere und schwere eine Kombination von lokalen und systemischen Behandlungen. Begleitend dazu sind allenfalls psychosoziale Therapien hilfreich. Da häufig Komorbiditäten auftreten, sollten diese sorgfältig überwacht werden.

Lokaltherapien

Es stehen eine Reihe bewährter Externa zur Verfügung wie Vitamin-D₃-Analoge (Calcipotriol, Calcitriol und Tacalcitol), Calcineurininhibitoren, Retinoide (Tazaraton), Dithranol und Kortikosteroide. Letztere sollten nur kurzfristig eingesetzt werden. Externa lassen sich untereinander oder auch mit anderen Behandlungsmethoden wie der Balneo- oder Klimatherapie kombinieren.

Systemische Therapien

Bei hartnäckigen Infiltrationen können zusätzlich Fototherapien (UV-B, PUVA) sowie systemische Massnahmen zur Anwendung kommen. Für die Therapie mittelschwerer bis schwerer Psoriasis stehen entweder Therapeutika wie Ciclosporin, Methotrexat, Fumarsäureester oder Acitrectin zur Verfügung oder Biologika, welche auf der Basis von pathogenetisch orientierten Konzepten entwickelt wurden. Es handelt sich hierbei um rekombinante Fusionsproteine oder monoklonale Antikörper, die entweder auf T-Lymphozyten wirken oder den Tumor-Nekrose-Faktor- α blockieren. ■

Gisela Stauber

Interessenkonflikte: keine

Die Literaturliste ist zu finden in der Onlinefassung:
www.rosenfluh.ch/2009/ars-medici-dossier-nr.-viii.2009.htm

Literatur:

1. Nast A. et al.: S3 – Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, JDDG 2006; 4 (Suppl 2): 1–126.
2. Sabat R, Sterry W, Philipp S, Wolk K.: Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clin Dermatol.* 2007 Nov–Dec; 25 (6): 504–509.
3. Schön MP: Pathophysiologie der Psoriasis, *Akt Dermatol.* 2006; 32: 169–175. *Curr Rheumatol Rep.* 2007; 9 (6): 461–467.
4. van de Kerkhof PCM: The Evolution of the Psoriatic Lesion, *Br J Dermatol.* 2007; 157 (1): 4–15.
5. Wang H, Peters T, Kess D, Sindrilaru A, Oreshkova T, Van Rooijen N, Stratis A, Renkl AC, Sunderkötter C, Wlaschek M, Haase I, Scharffetter-Kochanek K.: Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation, *J Clin Invest.* 2006 Aug; 116 (8): 2084–2087.
6. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ.: The cytokine and chemokine network in psoriasis, *Clin Dermatol.* 2007; 25 (6): 568–573.
7. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A.: Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines, *Curr Rheumatol Rep.* 2007; 9 (6): 461–467.
8. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M; CNTO 1275 Psoriasis Study Group: A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis, *NEJM* 2007; 356: 580–592.
9. Homey B.: Aktuelle Einblicke in das komplexe Zytokinnetzwerk der Psoriasis vulgaris 2007; 58(2): 177–178.
10. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, et al.: (2008) A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *PLoS Genet* 4(3): e1000041.
11. Fry L, Baker BS.: Triggering psoriasis: the role of infections and medications, *Clin Dermatol* 2007; 25 (6): 606–615.
12. Christophers E.: Comorbidities in psoriasis, *Clin Dermatol.* 2007 Nov–Dec; 25 (6): 529–534.
13. Kourosh AS, Miner A, Menter A.: Psoriasis as the Marker of Underlying Systemic Disease, *Skin Therapy Lett.* 2008; 13 (1): 1–5.
14. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL.: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study, *Arch Dermatol.* 2007 Dec; 143 (12): 1493–1499.