

Psoriasisiskomorbiditäten: Relevanz und Empfehlung für die Praxis

Nach einem Vortrag von Dr. med. Peter Weisenseel, Ludwig-Maximilians-Universität München, anlässlich der Fortbildung «Dermatologie Update» am 25. September 2008 am Universitätsspital Zürich

Psoriasis vulgaris gilt heute als chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die häufig mit weiteren Erkrankungen assoziiert ist. Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen müssen im Therapiemanagement mitberücksichtigt werden. So hat zum Beispiel eine Gewichtsreduktion durch gesunde Ernährung und körperliches Training nicht nur einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung, sondern reduziert auch die Risiken kardiovaskulärer Erkrankungen.

GISELA STAUBER

Die Psoriasis vulgaris als chronisch-entzündliche Systemerkrankung muss heute interdisziplinär angegangen werden, zumal sie auch von schwerwiegenden Komorbiditäten begleitet sein kann. Dank des besseren Verständnisses entzündlicher Erkrankungen wie der Psoriasisarthritis sowie der Entwicklung neuer Therapeutika wie der Biologics sind die Fachgebiete der Inneren Medizin, Rheumatologie und Dermatologie wieder etwas näher zusammengerückt. Die Prävalenz der Arthritis bei Psoriatikern ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. Im Folgenden wird die Psoriasisarthritis nicht als Komorbidität, sondern als besondere Psoriasisform betrachtet. In einer europaweiten Studie wurden 2004 mehrere 10 000 Psoriasispatienten befragt, unter welchen Komorbiditäten sie leiden. Jeder Zehnte gab psychische Verstimmungen, Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus an. Bei 3 bis 5 Prozent lag eine Uveitis vor. Zudem traten Fibromyalgie und Lupus erythematoses gehäuft auf. Auch leiden viele Psoriasispatienten an M. Crohn, wobei beide Erkrankungen mit ein und demselben Medikament behandelt werden können. In der Literatur werden Komorbiditäten der Psoriasis häufig thematisiert, wobei das metabolische

Syndrom am meisten beschrieben beziehungsweise untersucht wird. Eine gute europaweite Übersicht ist unter www.europso.org zu finden.

Psyche

Aufgrund der starken physischen Belastung leiden viele Psoriasispatienten an Depressionen, was die Lebensqualität enorm einschränkt. Oftmals erhalten sie keine adäquate psychologische Betreuung, obwohl dies ein wichtiger Faktor für den Erfolg einer medikamentösen Therapie ist. Umso wichtiger sei es, betonte der Referent, dass neben dem klinischen auch der bisher oft vernachlässigte, messbare Aspekt der Lebensqualität in die Therapie miteinbezogen werde. Zur Erhebung dienen neben den psoriasis-spezifischen Messtechniken wie Psoriasis Area and Severity Index (PASI) auch Fragebögen zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität (SF) oder der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit DLQI. Ein gesunder Erwachsener weist einen SF-Durchschnittswert von 53 auf, während der SF-Wert bei Psoriasispatienten bei 46 und bei Patienten mit Depressionen bei 35 liegt. Das heisst, dass die Lebensqualität durch Psoriasis vulgaris im Vergleich mit anderen Krankheiten wie koronare Herzerkrankungen oder Diabetes stärker eingeschränkt ist und Depressionen zu einer noch stärkeren Belastung führen. Deshalb ist die Aufnahme des psychischen Zustandes des Patienten sehr wichtig. Sowohl in der Münchner Psoriasisprechstunde des Referenten als auch in der Zürcher Sprechstunde unter Leitung von Dr. med. A. Navirini werden für die Bewertung der Schwere der Psoriasis dermatologiespezifische Fragebögen zur Erfassung des Dermatology Life Quality Index (DLQI) verwendet. Ergibt der DLQI null Punkte, geht es dem Patienten ausgezeichnet. Als Mass für die Schwere der Psoriasis wird eine «Zehnerregel» verwendet: betroffenes Areal > 10 Prozent der Hautoberfläche entspricht PASI > 10 oder DLQI > 10.

Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom gilt als wichtigster Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (*Abbildung*). Man spricht dann von einem metabolischen Syndrom, wenn folgende Faktoren zusammenkommen: Eine *bauchbetonte Adipositas* wird gemäss den Richtwerten der International Diabetes Federation bei einem Taillenumfang von über 94 cm bei Männern oder über 80 cm bei Frauen definiert. Beim *Diabetes mellitus* liegen

die Blutzuckerwerte über 110 mg/dl, bei der *Dyslipidämie* die Triglyzeride über 150 mg/dl sowie die HDL-Werte unter 40 mg/dl bei Männern und bei Frauen unter 50 mg/dl. Als weiterer Faktor gilt die arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten über 135 mmHg systolisch und 85 mmHg diastolisch, die wie die oben stehenden Werte auch relativ eng gesteckt sind.

Adipositas

Wie Daten aus verschiedenen Ländern wie Grossbritannien oder den USA belegen, leiden Psoriasispatienten häufiger an Adipositas als gesunde Erwachsene. Der BMI-Wert ist mit der Schwere der Psoriasis assoziiert. Dabei spielt, wie schon erwähnt, die bauchbetonte Adipositas eine wichtige Rolle, während eine birnenförmige Fettansammlung über Gesäss und Taille oder Hüfte (Reiterhose) dagegen relativ harmlos ist. Das viszerale Fett ist endokrin aktiv und sezerniert sogenannte Adipozytokine wie Adiponektin, Resistin, Leptin und auch TNF-alpha. Adiponektin zum Beispiel ist ein in den Fettzellen produziertes Peptidhormon, das zusammen mit Leptin das Hungergefühl reguliert. Es signalisiert dem Körper, dass im Fettgewebe noch Speicherkapazitäten frei sind. Zugleich erhöht es die Insulinsensitivität. Bei Übergewichtigen ist der Adiponektinspiegel und somit auch die Insulinresistenz erniedrigt. Eine interessante Korrelation liegt auch beim Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vor, welcher bei Übergewichtigen erhöht ist. Wenn das Plasminogen gehemmt wird, kommt es vermehrt zu Thrombosen, was das grössere Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall erklärt. Dagegen wirkt sich eine Gewichtsreduktion positiv auf das Erkrankungsrisiko aus.

Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie

Ob eine Assoziation mit Psoriasis bei Dyslipidämie besteht, ist unklar. Hingegen ist die Studienlage bei Diabetes klar. Es konnte eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Psoriasis nachgewiesen werden.

Bei etwa 15 bis 20 Prozent der Psoriasispatienten werden erhöhte Harnsäurewerte gemessen, die meistens klinisch asymptomatisch sind. Jedenfalls wird klinisch wenig über Beschwerden berichtet. In Einzelfällen treten Gichtanfälle auf. In einer Untersuchung zu Harnsäurewerten und der Schwere der Psoriasis konnte keine direkte Korrelation nachgewiesen werden.

Arterielle Hypertonie und Herzerkrankungen

Weitgehend akzeptiert ist, dass Psoriatiker eher zu einem arteriellen Hypertonus neigen als Gesunde. Des Weiteren stellt Psoriasis auch ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen dar. Bereits junge Patienten mit schwerer Psoriasis haben ein bis zu dreifach erhöhtes Herzinfarkttrisiko.

Körperliche Verfassung und Lebenserwartung

Psoriatiker fühlen sich ähnlich krank wie Diabetespatienten. Zudem ist die Lebenserwartung bei schwerer und mittelschwerer Psoriasis bei Männern um 3¹/₂ Jahre und bei Frauen um 4 Jahre geringer. Es empfiehlt sich daher für Psoriasispatienten, alle Faktoren zu vermeiden, die das Herzrisiko erhöhen können. Neben fettreicher Ernährung und Bewegungsmangel gehören auch Triggerfaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum dazu. Wichtig ist auch die rechtzeitige Behandlung depressiver Verstimmungen.

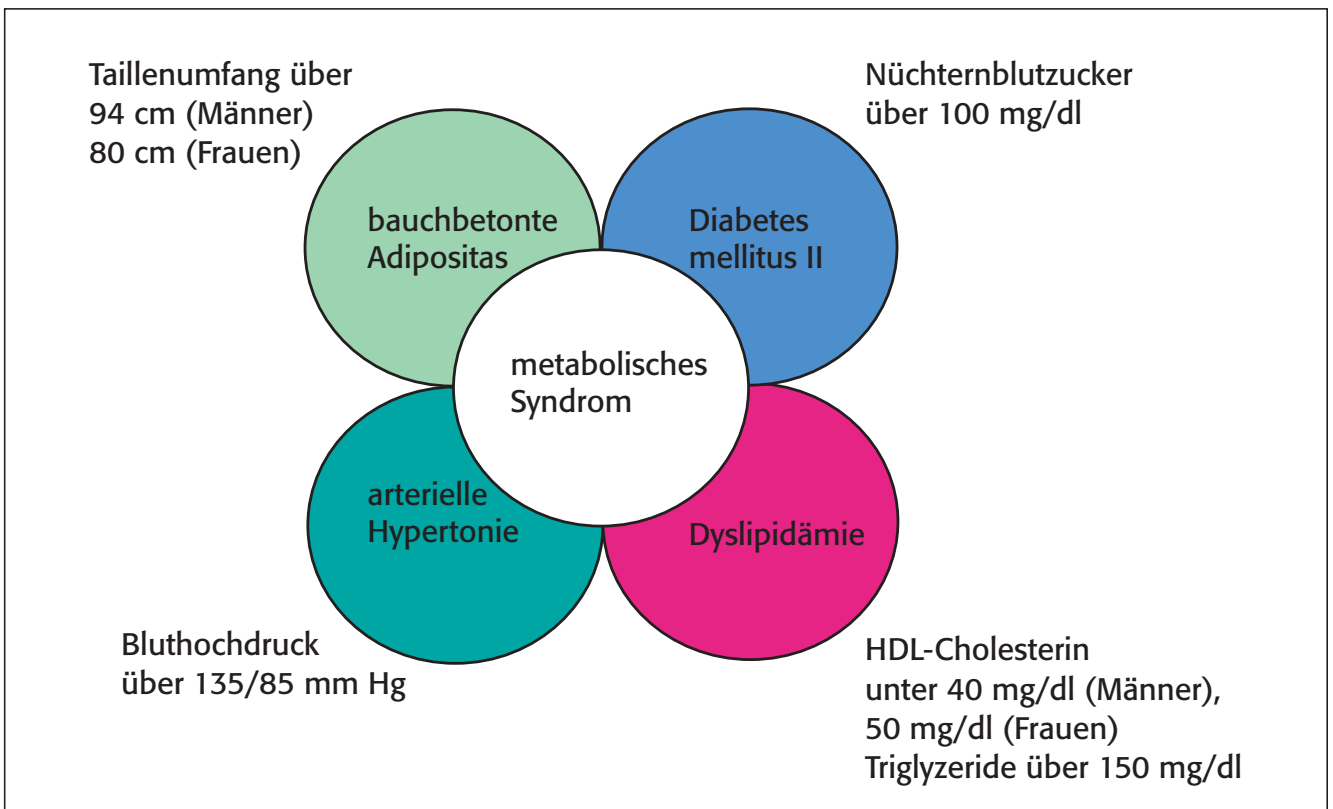


Abbildung: Das metabolische Syndrom

Evaluation der UV- und systemischen Therapien

In einer grossen, europaweiten Patientenbefragung konnte nicht nur die enorme Belastung durch die Erkrankung aufgezeigt werden, sondern auch eine grosse Unzufriedenheit der Patienten mit den therapeutischen Erfolgen. Ein Drittel der Patienten gibt an, dass die Therapie zu wenig wirkt und der Arzt nicht genügend hilft. Zudem werden die Kosten als hoch eingeschätzt. Fast jeder vierte Patient beklagt, dass die Therapie zu viele Nebenwirkungen aufweist. Kein Wunder, suchen Patienten nach alternativen Heilmethoden.

Wie beeinflussen die Psoriasis-Therapien die Heilung von Komorbiditäten?

Im Folgenden werden wichtige Aspekte bei der Behandlung von Patienten mit Komorbiditäten aufgezeigt. Je schwerer die Psoriasis, umso intensiver ist die Therapie.

UV-B-Licht-Therapie

UV-B-Bestrahlung hat einen positiven Einfluss auf den Bluthochdruck. In einer Studie wurden Patienten mit einer Grenzwerthypertonie untersucht, die keine Medikamente einnahmen. Bei Bestrahlung fiel nach sechs Wochen der Blutdruck signifikant ab. Eine Studie zur UV-B-Therapie konnte einen positiven Effekt auch bezüglich Osteoporose zeigen, was mit UV-A-Bestrahlung nicht erreicht wurde. Ob ein Schutz vor einer Diabeteserkrankung besteht, ist nicht klar.

Fumarate

In Deutschland werden Fumarate häufig angewendet, in der Schweiz sind sie nur bedingt verfügbar. Sie sind bei Nieren- und Leberinsuffizienz kontraindiziert. Ihr Vorteil ist, dass keine Medikamentenwechselwirkungen bekannt sind.

Ciclosporin

Unter einer Ciclosporintherapie wird die arterielle Hypertonie verschlechtert. Insbesondere steigt das Risiko unter Langzeittherapie an. Zum Einfluss auf Diabetes mellitus ist nicht sehr viel bekannt. Das Übergewicht und die Blutfettwerte können ansteigen. Bei Niereninsuffizienz ist Ciclosporin ungeeignet. Zudem besteht dabei das Problem der multiplen Medikamentenwechselwirkungen. Die gleichzeitige Einnahme der häufig verschriebenen Medikamente Diclophenac, Fibrate oder Allopurinol beeinflusst den Ciclosporinspiegel und kann zu Unter- oder Überdosierungen führen. Grapefruitsaft zum Beispiel erhöht den Spiegel, während die Medikamente Terbinafin oder Johanniskraut ihn erniedrigen.

Methotrexat

Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wird Methotrexat schon länger und auch häufiger eingesetzt als für die Psoriasis-Therapie. Es existieren Studien, welche eine Risikosenkung für einen Myokardinfarkt aufzeigen. Meistens erfolgt eine Kombinationstherapie mit Folsäure. Diese verringert die Knochenmarkstoxizität von Methotrexat und scheint auch selbst eine antipsoriatische Wirkung zu haben. Mit Folsäure konnte

ein PASI-Wert von 75 um durchschnittlich 12 Prozent gesenkt werden. In der Kombinationstherapie hat zwar Methotrexat eine leicht geringere Wirkung, die Vorteile überwiegen aber. Methotrexat ist kontraindiziert bei Leber- und Niereninsuffizienz. Bezüglich der Arteriosklerose besteht eine leichte Erniedrigung des Erkrankungsrisikos.

Acitretin

Acitretin wird von niedergelassenen Ärzten relativ oft verschrieben. An der Münchner Klinik wird es zusätzlich zur UV-Licht-Therapie und praktisch nicht mehr als Monotherapie eingesetzt. Die Wirkung der Lichttherapie tritt etwas schneller ein. Da Acitretin die Insulinresistenz leicht erhöht, ist es bei Diabetes, Hypertonie, Adipositas, Leberinsuffizienz ungeeignet. Auch ist es teratogen. Deshalb wird es auch unter Kontrazeption ungenutzt verwendet.

TNF-alpha

TNF-alpha-Antagonisten sind bezüglich der Therapie von Komorbiditäten interessanter. Bekannt ist, dass hohe TNF-alpha-Spiegel die Insulinresistenz fördern und kurzfristig den arteriellen Blutfluss verbessern. Durch die Antagonisierung vermutet man einen positiven Effekt auf die Insulinresistenz. Bezüglich der Wirkung auf den Myokardinfarkt gibt es noch keine eindeutigen Studien. Unter Infliximab konnte eine kurzfristige Verbesserung des arteriellen Blutflusses gezeigt werden, der leider nicht dauerhaft anhielt. Auf die Hypertonie haben TNF-alpha-Antagonisten nur bedingt einen Einfluss. Die Diabeteserkrankung jedoch könnten sie positiv beeinflussen. Die Dyslipidämie, die nicht so verbreitet ist, wird wahrscheinlich nicht verbessert. Immer wieder nehmen Patienten an Gewicht zu. Eine Untersuchung verglich Etanercept mit Infliximab: Nach etwa drei Monaten wiesen Patienten unter Infliximab im Durchschnitt eine Gewichtserhöhung von 3,5 Kilogramm auf, unter Etanercept von etwa 1,5 Kilogramm. Eigentlich müssten sich Patienten dank der höheren Lebensqualität und den geringeren Arthritisschmerzen besser und lieber bewegen, aber wahrscheinlich haben sie einfach etwas mehr Appetit, oder die Lipolyse ist etwas gehemmt. Jedenfalls sind die Zusammenhänge unklar. TNF-alpha hat eine unterstützende, regenerierende Funktion nach einem Herzinfarkt. Zu der Auswirkung von T-Zell-Inhibitoren ist in der Literatur nichts beschrieben.

Biologics sind nicht ideal bei Adipositas, da einige Patienten zunehmen, und ungeeignet bei Herzinsuffizienz. Sie haben vermutlich einen positiven Einfluss auf Diabetes Typ II und auf die Arteriosklerose.

PPAR-Inhibitoren

PPAR-Inhibitoren (Glitazone) sind Insulinsensitizer, durch welche insbesondere Zellen des Fettgewebes wieder empfindlich auf einen Insulinstieg reagieren. In Studien mit kleinen Fallzahlen konnte eine gewisse antipsoriatische Wirkung beobachtet werden. Sie wirken in der Epidermis antihyperproliferativ. Allerdings sind Glitazone für die Zielgruppe der

Psoriatiker nicht geeignet und in Deutschland nicht zugelassen, da sie eine akute Leberinsuffizienz hervorrufen können. Interessanter sind die Statine. Sie haben neben ihrer Funktion als Blutdrucksenker auch eine anti-inflammatorische Wirkung. Sie können teilweise direkt TNF-alpha reduzieren und haben einen positiven Effekt bei Arteriosklerose und Hypercholesterinämie. Oft wird eine Acitretinbehandlung mit der Gabe von Statinen kombiniert.

Medikamente als Triggerfaktoren

Arzneimittel wie Lithium, Betablocker, Antimalariamittel, Interferon-alpha oder Tetracykline können die Psoriasis-erkrankung aggravieren. Neu gelten ACE-Hemmer und NSAR als Triggerfaktoren für die Psoriasis. Es gibt Anhaltspunkte, dass ACE-Hemmer stärkere Auslösefaktoren sein können als Betablocker. In einer Befragung von 1000 Patienten mit schwerer Psoriasis zur Einnahme von Medikamenten gaben erstaunlicherweise 12,5 Prozent an, ACE-Hemmer einzunehmen und 8 Prozent Betablocker, über 5 Prozent erhielten Antidepressiva. 3 Prozent der Patienten, was viel häufiger ist als in der Normalbevölkerung, erhielten eine antiepileptische Therapie.

Leitlinien und Therapiealgorithmus

Seit 2006 liegen sehr umfangreiche S-3-Leitlinien zum Therapiemanagement der Psoriasis vulgaris vor (www.awmf-online.de.) An der Münchner Klinik wurde der Versuch unternommen, einen Therapiealgorithmus für erwachsene Patienten mit Plaquepsoriasis zu erstellen, um Therapieentscheidungen besser zu standardisieren. Die aktuelle Version des Therapiealgorithmus ist auf folgender Homepage abrufbar: www.derma.klinikum.uni-muenchen.de/projekte/1/upload/algorithmus_jddg_rm_akt.pdf. Darin ist die Reihenfolge möglicher Therapieoptionen zusammengestellt. Ausgangspunkt ist eine nicht ausreichende topische Therapie, die eine klassische UV-Therapie erforderlich macht. Wenn diese aufgrund einer Kontraindikation oder früheren Unverträglichkeit nicht angewandt werden darf, was jeweils in der dafür vorgesehenen

Spalte zu vermerken ist, wird eine systemische Therapie eingeleitet. Wenn sich UV- und konventionelle Systemtherapie erschöpft haben, kommen Biologics zum Tragen.

Diät und Bewegung

Psoriasispatienten mit einem hohen BMI-Wert sollten unbedingt die Ernährung umstellen. Durch die Gewichtsabnahme wird die Insulinresistenz verbessert. Neben einer gesunden, ballaststoffreichen Ernährung ist auch die Bewegung sehr wichtig. Damit lässt sich der Teufelskreis durchbrechen. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine butterreiche Diät den TNF-alpha-Spiegel negativ beeinflusst. Ein weiterer Vorteil einer Gewichtsreduktion ist auch, dass diese die Wirksamkeit systemischer Therapien erhöht. Nicht nur Biologics wirken bei weniger adipösen Patienten besser, sondern auch Ciclosporin. Eine Studie konnte zeigen, dass sich bei Gewichtszunahme der PASI-Wert erhöht. Zudem kann generell eine Gewichtsreduktion die Psoriasis und das metabolische Syndrom verbessern. Es werden weniger Medikamente benötigt und damit auch mögliche Medikamentenwechselwirkungen reduziert.

Optimal angepasstes Therapiemanagement wichtig

Es gibt Hinweise dafür, dass eine optimal angepasste Systemtherapie, insbesondere mit Methotrexat, nicht nur die Psoriasis, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko reduzieren kann. Bei Patienten, die mehrere Medikamente benötigen, müssen die Medikamentenwechsel- und -nebenwirkungen beachtet werden. Zudem sollte der Psoriasispatient wenn nötig psychologische Betreuung erhalten und davon überzeugt werden, dass er von einer gesunden Lebensweise in vielerlei Hinsicht profitieren kann. ■

Gisela Stauber

Interessenkonflikte: keine