

Systemische Therapie der Psoriasis

Eine Zusammenstellung aus Referaten von M.H. Boehncke, Frankfurt (D); G. Stingl, Wien (A) und A. Giannetti, Modena (I) anlässlich des Wyeth-Satellitensymposiums «Managing Psoriasis for everyday life» am EADV 2007 in Wien.

Kongressbericht EADV 2007 -
16th Congress of the European
Academy of Dermatology and
Venerology (EADV)

Psoriasis – eine stark belastende Krankheit

Mit einer Prävalenz von zirka 2 Prozent ist die Psoriasis eine häufige Krankheit (1). Gemäss Professor M.H. Boehncke brauchen 20 Prozent aller betroffenen Patienten eine systemische Therapie, und 1 von 4 Patienten hat eine Psoriasisarthritis. Der Einfluss einer Psoriasis auf die Lebensqualität wird von Betroffenen ähnlich empfunden wie die Einschränkung durch ernsthafte Krankheiten wie Diabetes, Krebs oder Herzinfarkt. Dass diese Tatsachen bei den Betroffenen Frustrationen hervorrufen, ist naheliegend; und die Frustration ist ein Faktor, der sich auf die Patientencompliance ungünstig auswirkt. Interessant sind die Ergebnisse einer grossen Patientenumfrage aus den USA, wo drei Viertel der Psoriasispatienten angaben, aufgrund der Therapie frustriert zu sein; und jeder Dritte war der Meinung, dass die zurzeit verwendete Therapie nicht aggressiv genug sei (Abbildung 1) (2).

Dazu passt eine Therapieerhebung aus Deutschland, wo gerade einmal 45 Prozent der Psoriasispatienten mit schwerer Krankheitsausprägung und 54 Prozent der Patienten mit Psoriasisarthritis eine systemische Therapie erhielten (3). Die sinngemässe Konklusion des Referenten aus diesen Erkenntnissen: «Die Therapie der Psoriasis entspricht nicht der Evidence based Medicine des 21. Jahrhunderts, hier muss noch einiges optimiert werden.»

Psoriasis ist nicht nur mit Arthritis und erhöhten CRP-Spiegeln, sondern auch mit Diabetes, Adipositas, Hypertonie und vor allem einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert. Die

Autoren einer kleinen Fallkontrollstudie haben mittels Computertomografie nachgewiesen, dass koronare Verkalkungen bei Psoriasis nicht nur signifikant häufiger vorkommen, sondern auch wesentlich stärker ausgeprägt sind (4). M.H. Boehncke präsentierte die Resultate einer eigenen Studie an 40 Psoriasispatienten, in der eine signifikante Assoziation zwischen Krankheitsausprägung (PASI) und Insulinsekretion respektive Markern für eine Insulinresistenz nachweisbar war.

Nur eine systemische Therapie kann an der Wurzel der systemischen Psoriasis-erkrankung – der Entzündung – ansetzen. Die Komorbiditäten schränken den Einsatz der konventionellen systemischen Therapien allerdings erheblich ein. Die Blockade eines zentralen Mediators im Entzündungsprozess, des Tumornekrosefaktors alpha (TNF-alpha), ist allerdings ein sehr vielversprechender Behandlungsansatz. Erste Studienergebnisse zeigen, dass Biologika, insbesondere die TNF-alpha-Hemmer, nicht nur die Hautläsionen zur Abheilung bringen, sondern auch einen präventiven Effekt auf mit Psoriasis assoziierte Komorbiditäten haben könnten (5). Was dem Patienten bei jeder Psoriasis-therapie dringend ans Herz gelegt werden sollte, ist die Vermeidung respektive intensive

Behandlung aller beeinflussbaren zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Systemische Therapie für eine systemische Krankheit

Professor G. Stingl hat die Bedeutung einzelner Möglichkeiten systemischer Behandlung (inklusive PUVA und UV-B-Behandlung) in seinem Referat kurz erläutert.

PUVA und UV-B

PUVA: Hauptsächlich wird ein antiproliferativer Effekt für den klinischen Erfolg der Verabreichung von 8-Methoxyypsoralen und der Bestrahlung mit UV-A-Licht verantwortlich gemacht. Die Behandlung erfolgt zwei- bis viermal pro Woche. Der Patient kann mit einer Clearance (Verschwinden der Läsionen) von 70 bis 90 Prozent rechnen. Nebenwirkungen sind Nausea, okuläre Reaktionen und ein erhöhtes Hautkrebsrisiko durch die Bestrahlung.

UV-B: UV-B steigert die T-Zell-Apoptose und aktiviert immunsuppressive Zytokine. Die Anzahl Behandlungen beträgt 15 bis 20 Sitzungen, zwei- bis dreimal pro Woche. Die zu erwartende Clearance liegt bei 63 bis 80 Prozent. Nebenwirkungen beruhen auf der fototoxischen Wirkung (Erythem und Hautkrebsrisiko).

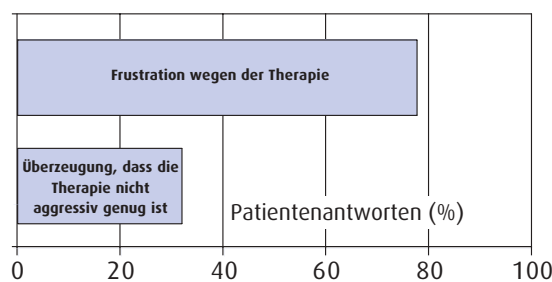


Abbildung 1: Frustration aufgrund der bisherigen Therapie

Antiproliferative Substanzen

Retinoide werden vor allem bei pustulärer und erythrodermalen Psoriasis eingesetzt, und dort meist nur in Kombination mit anderen Substanzen oder als Erhaltungstherapie. Die Dosierung beträgt

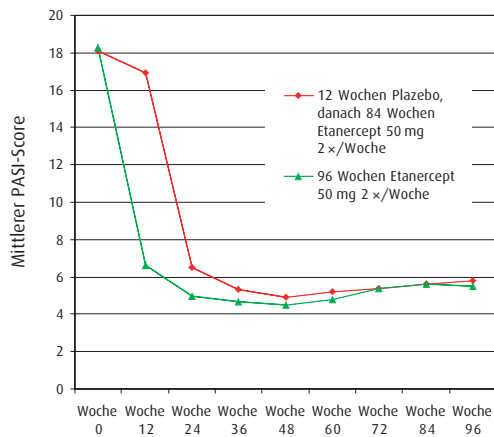


Abbildung 2: Langzeit-Verbesserung des PASI unter Etanercept

25 bis 50 mg pro Tag. Unerwünschte Effekte sind: Teratogenität, Hepatotoxizität, Hyperlipidämie, mukokutane Toxizität und Haarverlust.

Methotrexat kann einmal pro Woche in einer Dosierung von 5 bis 20 mg verabreicht werden. Ein PASI75 (Verbesserung des PASI um mindestens 75%) kann bei rund 60 Prozent erwartet werden. Trotz der bekannten Nebenwirkungen wie Hämato- und Hepatotoxizität sowie erhöhtes Infektions- und Lungenerkrankungsrisiko erachtet der Referent *Methotrexat* als sichere und effektive Therapiealternative, welche zum Beispiel auch mit Biologika kombiniert werden kann.

Immunsuppressiva

Ciclosporin A (Sandimmun® oder Generika) ist in einer Dosierung von 2,5 mg pro kg Körpergewicht und Tag ein potentes Medikament zur Behandlung der Psoriasis. Einen PASI75 erreichen mehr als 70 Prozent der Patienten. Der Einsatz wird allerdings durch die breite Immunsuppression mit den Folgen von Infektionen und Malignomen sowie durch die Nephrotoxizität und die Hypertoniebegünstigung wesentlich eingeschränkt. Vorsicht erfordern zudem Medikamenteninteraktionen.

Fumarinsäure kommt vor allem in Deutschland ab und zu zur Anwendung. Vor allem gastrointestinale Toxizität, aber auch Flush, Leukopenie, Lymphopenie und Eosinophilie limitieren die Anwendung.

Immunmodulatoren

Biologika sind Proteine und haben weniger Nebenwirkungen als klassische systemische Therapien. Der Unterschied zwischen den Biologika und den Immunsuppressiva besteht darin, dass eine Immunsuppression nicht generell, sondern spezifisch erfolgt. Dem klinischen Einsatz von Biologika und insbesondere von TNF-alpha-Hemmern war ein eigenes Referat gewidmet (siehe nächster Abschnitt).

Zum Abschluss seines Vortrags hat G. Stingl noch eine sehr aktuelle und hochinteressante Hypothese zur Pathogenese der Psoriasis vorgestellt: Diese vermutet in der Psoriasis eine Folge einer weiteren Autoimmunkrankheit nach einer Infektion mit hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A – neben akutem rheumatischem Fieber, rheumatischer Herzklappenkrankung, Glomerulonephritis und Sydenham-Chorea.

Zum Abschluss seines Vortrags hat G. Stingl noch eine sehr aktuelle und hochinteressante Hypothese zur Pathogenese der Psoriasis vorgestellt: Diese vermutet in der Psoriasis eine Folge einer weiteren Autoimmunkrankheit nach einer Infektion mit hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A – neben akutem rheumatischem Fieber, rheumatischer Herzklappenkrankung, Glomerulonephritis und Sydenham-Chorea.

Biologika – individuelle Wahl für jeden Psoriasispatienten

Mit den Biologika steht eine Wirkstoffklasse zur Verfügung, welche das Management der Psoriasis wesentlich verbessern kann.

Verschiedene Biologika, und insbesondere die TNF-alpha-Hemmer, unterscheiden sich in ihrer Struktur und ihrem Wirkungsmechanismus. Während zum Beispiel Infliximab (Remicade®) die monomere und trimere Form des löslichen TNF bindet, zielt Etanercept (Enbrel®) spezifisch auf die trimere Form ab. Die Infliximab-TNF-Komplexe sind stabil, die Etanercept-TNF-Komplexe können dissoziieren und damit lokal bioaktiven TNF zur Verfügung stellen. Je nach Erscheinungsbild der Plaquesoriasis muss die Wahl der optimalen Therapie erfolgen; die Experten sprechen von einer «patient based therapy».

Etanercept, in einer Dosierung von 25 oder 50 mg täglich, hat sich als sehr effektiv zur Behandlung der Psoriasis erwiesen. Ein PASI75 konnte unter 50 mg Etanercept bei 49 Prozent der Patienten erreicht werden (6). Ein grosser Vorteil

von Etanercept ist die fehlende Abschwächung der Wirksamkeit bei erneuter Therapie (7). Eine Antikörperbildung tritt bei lediglich 3 Prozent aller Patienten auf, und dies ohne Verlust der biologischen Aktivität (8). Das Sicherheitsprofil der TNF-alpha-Hemmer lässt eine intermittierende oder sogar langzeitige Anwendung zu (9, 10). Die Langzeiteffektivität von Etanercept bezüglich PASI-Verbesserung illustriert *Abbildung 2* (11).

Gemäss Guidelines der britischen Dermatologengesellschaft wird Etanercept zur Behandlung der Psoriasis als First-line-TNF-alpha-Blocker empfohlen (12). Zum Abschluss präsentierte Prof. A. Gianetti noch 5 Fälle, welche am klinischen Beispiel illustrierten, dass Etanercept in verschiedensten Situationen, auch nach Rezidiv oder nach erfolglosem Einsatz früherer Biologika, eine gut verträgliche und effektive Therapiealternative zur Behandlung der moderaten bis schweren Psoriasis ist. ■

*Dr. med. Daniel Desalmand,
Mediscope Knowledge Center,
Zürich*

Referenzen:

- de Rie MA et al. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 341-349.
- Krueger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-284.
- Augustin, Krueger, Radtke, Reich. Survey in German dermatology private practices. Submitted.
- Ludwig RJ et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156: 271-276.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-1119.
- Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *NEJM* 2003; 349: 2014-2022.
- Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 9-17.
- Etanercept EU SmPC, January 2007.
- Elewski B et al. Poster presented at the winter meeting AAD 2006 in San Francisco, USA.
- Tyring S et al. Poster presented at the summer meeting AAD 2006 in Chicago, USA.
- Tyring S et al. A 96-Week Phase 3 Study of Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Twice Weekly in Patients With Psoriasis. Abstract P-1115, EADV 2007, Vienna.
- Smith CH et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-497.

Interessenlage: Die Berichterstattung erfolgte mit Unterstützung der Firma Wyeth.