

# Psoriasis

## Grundlagen des modernen Therapiemanagements

Die Psoriasis ist eine immer noch unheilbare chronische Hauterkrankung, die das Leben der Betroffenen in vielfältiger Weise beeinträchtigt. Den Ärzten steht heute immerhin ein grosses Arsenal an therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung, von den traditionellen Substanzen bis hin zu den innovativen «Biologics». Alan Menter und Christopher E.M. Griffiths geben im «Lancet» einen Überblick über das Management der Schuppenflechte.

### LANCET

Die Psoriasis ist mit einer Prävalenz von etwa 2 Prozent eine recht häufige und zudem oft stark belastende Krankheit. Patienten mit Schuppenflechte sehen ihre Lebensqualität ähnlich eingeschränkt wie Diabetiker, Krebskranke oder Infarktpatienten. Eine Untersuchung zeigt, dass die Mehrheit wegen der Therapie(ergebnisse) frustriert ist. Eine grosse Herausforderung also, die Behandlung des Psoriasis-kranken. Eines schicken die «Lancet»-Autoren voraus: Die Therapie muss gerade bei dieser Erkrankung immer individuell zugeschnitten sein. Das ergibt sich zum einen aus der je unterschiedlichen Krankheitsausprägung. Aber auch die Frage, wie sehr der Patient leidet, beeinflusst die Therapieentscheidung und natürlich der Schweregrad, wobei etwa eine Psoriasisarthritis einen besonders schweren Verlauf anzeigt. Zu berücksichtigen sind immer auch Trigger: Liegt eine Infektion vor? Werden andere Medikamente eingenommen? Hat der Patient besonderen Stress auszuhalten? Eine evidenzbasierte Therapie ist nach Meinung der Autoren anzustreben, allerdings nicht rundum möglich. Es gibt eine

## Merksätze

- Das Management der Psoriasis ist noch immer eine Mischung aus Kunst und Wissenschaft. Wichtig ist, dass der Behandlungsplan individuell zugeschnitten ist.
- Topische Medikamente kommen bei leichter Psoriasis, aber auch bei hartnäckigen Läsionen zum Einsatz.
- Bei mittlerer Krankheitsausprägung ist die Phototherapie eine häufige und wirksame Massnahme.
- Bei schwerer Krankheit sind Photochemotherapie und systemische Therapie gefragt.

Reihe von Behandlungen, die zum Teil seit Jahrzehnten zum Einsatz kommen, die nie nach den heutigen Standards geprüft wurden. Auch bestehen weiterhin landestypische Vorlieben: Während in den USA bevorzugt topische Steroide eingesetzt werden, behandeln in Europa einige klinische Zentren primär immer noch gern mit Dithranol (Cignolin); Ciclosporin wird speziell in Italien oft eingesetzt, Fumarsäure spielt in Deutschland noch eine grössere Rolle. In Grossbritannien werden viele Psoriatiker vom Allgemeinarzt behandelt, in vielen anderen Ländern ist eher der Dermatologe zuständig. In einem Punkt scheint jedoch Einhelligkeit zu bestehen: In schweren Fällen, auch ohne Gelenkbeteiligung, sollte früher an eine systemische Therapie gedacht werden. Eine Therapie-Erhebung aus Deutschland hat gezeigt, dass nicht einmal die Hälfte der Patienten mit schwerer Hautsymptomatik systemisch behandelt werden, bei Patienten mit Psoriasisarthritis sieht es nicht viel besser aus.

### Allgemeine Behandlungsprinzipien

Wie bei jeder chronischen und letztlich nicht heilbaren Erkrankung ist eine intensive und ausführliche Aufklärung und Beratung sehr wichtig. Patienten sollen über die genetischen Faktoren und mögliche schädigende Umwelteinflüsse aufgeklärt werden. Exazerbationsfaktoren wie etwas Stress und exzessiver



Psoriasis vulgaris im Rumpfbereich

Alkohol- und Nikotinkonsum sowie bestimmte Medikamente sollten vermieden werden. Besondere Aufmerksamkeit gilt es auf Streptokokkeninfekte zu richten, besonders bei jüngeren Patienten. Hydratation mit Emollienzien ist angesichts der trockenen Haut wichtig. Nicht zuletzt kommt es darauf an, mit dem Patienten einen Behandlungsplan aufzustellen, der die Erwartungen des einzelnen und seine persönliche Lebenssituation in den Mittelpunkt stellt (z.B. die Frage, ob eine Schwangerschaft erwünscht ist). Daneben spielen heute natürlich auch Kosten-Nutzen-Überlegungen eine immer stärkere Rolle. Keinesfalls vernachlässigt werden sollte die psychologische Seite der Hauterkrankung, mahnen die Autoren. Eine kognitive Verhaltenstherapie kann eine ergänzende Massnahme sein, die bei manchen Patienten zu einem besseren Behandlungsergebnis beitragen kann.

### Die topische Therapie

Die topische Monotherapie ist weiterhin eine Hauptsäule der Behandlung, vor allem wenn die Psoriasis nur an wenigen Körperstellen in Erscheinung tritt. Dass topische Medikamente wirksam sind, steht ausser Frage, allerdings ist das Auftragen zeitaufwändig und die Compliance deshalb oft problematisch. Deshalb ist es entscheidend, den Behandlungsplan möglichst einfach zu gestalten und mit dem Patienten abzustimmen.

#### Topische Kortikosteroide

sind die am meisten verschriebenen Substanzen weltweit. Ihr grosser Vorteil: Sie wirken rasch und sind leicht anzuwenden. Der Wirkungsgrad, aber auch die Nebenwirkungen hängen von der Potenz des verwendeten Steroids ab. Bis heute, so die Autoren, lassen sich kaum Aussagen über die Tachyphylaxie von Kortisonpräparaten machen, da die meisten Studien dafür zu kurz sind. Sicher ist, dass bei intensiver Therapie sowohl lokale als auch systemische Nebenwirkungen auftreten, wie Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae und Morbus Cushing. Subklinische Hautverdünnung tritt offenbar bei vielen Patienten nach mehr als 4 Wochen auf, insbesondere nach Anwendung hoch potenter Steroide. Deshalb gilt die Regel: möglichst nicht länger als 2 Wochen behandeln und nicht öfter als zweimal täglich auftragen. Gesicht und intertriginöse Räume sind ganz auszusparen.

Um die Nebenwirkungen zu reduzieren, gibt es spezielle Anwendungsstrategien. Beispiele dafür: nur am Wochenende oder in Kombination mit nichtsteroidalen Substanzen anwenden, rascher Wechsel auf ein weniger potentes Steroid, sobald die Therapie anschlägt. Immerhin zeigte eine Studie mit Betamethason dipropionat – ein hoch potentes Steroid – dass es, nur einmal pro Woche aufgetragen, bei 60 Prozent der Patienten über einen Zeitraum bis zu sechs Monaten wirksam und sicher war.

#### Vitamin-D<sub>3</sub>-Analoga

sind heutzutage Erstlinienmedikamente bei der Plaque-Psoriasis. Sie hemmen die Proliferation unter anderem von Keratocyten sowie deren Differenzierung. Vitamin-D-Analoga werden allein oder in Kombination eingesetzt. Die klinischen Effekte treten in der Regel langsamer ein als unter Steroiden, aufgrund der besseren Langzeitsicherheit sind sie aber sehr wertvolle Medikamente. Zu den Substanzen gehören Calcitriol, der aktive Metabolit des Vitamin D, sowie seine synthetischen Nachfahren Tacalcitol und Calcipotriol. Die Substanzen sind als Creme, Lotion und Salbe erhältlich und werden ein- bis zweimal täglich aufgetragen. Tacalcitol soll gegenüber Calcitriol den Vorteil besitzen, dass es nur einmal täglich angewendet werden muss. Allerdings zeigt eine neue Studie, dass Calcipotriol Creme, einmal täglich angewendet, einen vergleichbaren Wirkungsgrad besitzt. Calcipotriol wird andererseits eine bessere Verträglichkeit attestiert bei Anwendung auf leicht irrtierbarer Haut, etwa

im Gesicht. Zwei aktuelle Reviews kommen zu dem Schluss, dass Calcipotriol etwas wirksamer scheint als Calcitriol und Tacalcitol und ähnlich wirksam wie ein potentes topisches Steroid, aber schwächer als ein ultrapotent. Ein theoretischer Vorteil besteht in dem sehr begrenzten Effekt auf die Kalziumhomöostase. In klinischen Studien über einen Zeitraum bis zu einem Jahr haben sich aber alle Vitamin-D-Analoga als sicher erwiesen.

Allerdings können bei bis zu jedem dritten Patienten an den aufgetragenen Stellen Irritationen auftreten, wie etwa Pruritus, Brennen, Ödem, Trockenheit und Erythem. Diese Effekte lassen im Laufe der Behandlungszeit oft (etwas) nach. Obwohl klinisch relevante Hyperkalzämie und Parathormon-Suppression selten vorkommen, empfehlen manche Autoren die Bestimmung von Serum-Kalzium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Ein unzweifelhafter Vorteil der Vitamin-D-Analoga ist ihre gute Kombinierbarkeit. Sie helfen damit, die Dosis der Partnersubstanz zu reduzieren, und verbessern letztlich das Nutzen-Risiko-Verhältnis. Vitamin-D-Analoga können beispielsweise mit Steroiden kombiniert werden, wobei diese am Morgen und die Vitamin-D-Analoga am Abend angewendet werden. Nach einem anderen Regime, das sich als langfristig nützlich erwiesen hat, werden Psoriatiker an den Wochentagen mit Calcipotriol, am Wochenende dann mit einem potenten Kortikosteroid behandelt. Grosse und gut konzipierte Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass eine Salbe, die Calcipotriol und Bethametason enthält und einmal täglich angewendet wird, bessere Ergebnisse erbringt als die Anwendung als Einzelsubstanz.

### **Tazaroten**

ist das einzige topische Retinoid, das für die Plaque-Psoriasis erhältlich ist. Als Gel und Creme wird es einmal am Tag appliziert, zumeist zur Nacht. Tazaroten ist aber auf sich allein gestellt nur mässig wirksam, weshalb es oft kombiniert wird, etwa mit Vitamin-D-Analoga oder mittelstark bis stark wirksamen Steroiden. Tazaroten ist nach den persönlichen Erfahrungen der Autoren etwas weniger wirksam und schlechter verträglich als Calcipotriol. Wegen seiner teratogenen Wirkung darf es nicht in der Schwangerschaft verabreicht werden. Und auch bei Frauen im gebärfähigen Alter soll es höchstens auf einzelnen Plaques aufgetragen werden. Irritationen können minimiert werden durch Verschreibung als Creme, durch Wahl einer geringen Konzentration, durch kurze Kontaktzeit (bis 1 Stunde) und alternierende Applikation und Kombination mit einem milden Steroid am Morgen.

### **Tacrolimus/Pimecrolimus**

sind Calcineurin-Inhibitoren und verursachen im Gegensatz zu Steroiden keine Hautatrophie. Die Wirksamkeit ist aber begrenzt, ausser unter Okklusion und auf dünner Haut, also den Intertriginärräumen und Genitalien. Momentan wird versucht, die Penetrationsfähigkeit der Substanzen zu erhöhen und folglich deren Wirksamkeit.

### **Dithranol**

gehört seit über 80 Jahren zum therapeutischen Arsenal. Die Substanz ist zweifelsfrei sehr (rasch) wirksam, wenn es den Kortikosteroiden auch leicht unterlegen ist. Sein Nachteil liegt darin, dass es die Haut irritiert und rot färbt, kommt Dithranol mit Kleidung in Kontakt, verfärbt sich diese braun. Deshalb wird es heute praktisch nur in der stationären Therapie eingesetzt. Dort wird es in hohen Dosen mit kurzer Verweildauer eingesetzt. In 4 bis 6 Wochen ist die Psoriasis meistens abgeheilt. Fragt man allerdings die Patienten nach ihren Vorlieben, wie in einer Untersuchung geschehen, wird Calcitriol klar bevorzugt. In der Studie traten Hautirritationen bei 5 Prozent unter Calcitriol und bei 75 Prozent unter Dithranol auf.

## **Phototherapie**

### **Breitband- und Schmalspektrum-UV-B**

Natürliches Sonnenlicht wird seit Jahrhunderten in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. Das Tote Meer ist der ideale Ort für Patienten, weil dort ein einzigartiges UV-Spektrum vorherrscht. Leider halten die dort eingetretenen Therapieerfolge oft nicht lange vor. Die wirksamste Wellenlänge beträgt übrigens 311–313 nm. Das weiss man seit Jahrzehnten, aber erst seit kurzem sind Geräte auf dem Markt, die auf dieses Schmalspektrum fokussieren. Narrow-band- und Breitband-UV-B werden gern mit Tazaroten, mit Vitamin-D-Analoga oder auch systemisch wirksamen Medikamenten kombiniert.

Die UV-B-Lichttherapie beginnt man initial 2- bis 3-mal pro Woche, wobei die Dosis langsam gesteigert wird. Zunächst wird die individuelle minimale Erythemdosis anhand des Hauttyps festgelegt. Augenschutz, Sonnenschutzcremes für das Gesicht und ein Schutz der Genitalien sind Pflicht. Langzeitstudien, unter ihnen ein 25-Jahres-Follow up an der Mayo Clinic, haben gezeigt, dass Patienten, die einer Kombinationsbehandlung aus UV-Licht und Steinkohlenteer ausgesetzt waren, keine signifikant erhöhte Hautkrebsrate aufweisen.

### **PUVA-Polychemotherapie**

Mit zunehmender Wellenlänge nimmt die biologische Aktivität der UV-Strahlen ab. Die Lichttherapie mit UV-A (315–400 nm) ist jedoch in Kombination mit dem Photosensitizer Psoralen (8-Methoxy-Psoralen oder 5-Methoxy-Psoralen) ausgesprochen wirksam mit oft lang anhaltender Remission. Nebenwirkungen sind Nausea, Kopfschmerz, Hautbrennen und die Photosensitivität. Vorzeitige Hautalterung und ein erhöhtes (Nicht-Melanom-)Hautkrebsrisiko sind besonders bei hellhäutigen Patienten zu beachten, wenn sie sich mehr als 250 Behandlungen unterzogen haben. Mit der Einführung von Narrow-band-UV-B, das wohl besser verträglich und für den Patienten angenehmer ist, ist die Bedeutung der PUVA etwas gesunken.

## **Systemische Therapien**

Bei schwerem Verlauf kommt man nicht um eine systemische Therapie herum. Neben Methotrexat, das schon seit über 3 Jahrzehnten eingesetzt wird, sind in den letzten Jahren die «Biologics» als Therapiealternativen neu hinzugekommen.



Links: Psoriasis en plaques: Die typischen erythematösen Plaques sind von silbrigen Schuppen bedeckt.

Rechts: Psoriasis guttata: Kleine Plaques mit typischen Schuppen breiten sich nach einer Streptokokkenpharyngitis rasch aus.

### **Methotrexat**

ist weiterhin der Goldstandard in der Behandlung der Psoriasisarthritis und der resistenten Psoriasis. Eine jüngst erschienene Head-to-head-Studie hat gezeigt, dass es Ciclosporin überlegen ist, während eine andere Studie beide Präparate gleichauf sieht. Methotrexat wird gewöhnlich einmal pro Woche oder in drei Gaben pro Tag verabreicht; nach einer 2,5- bis 5-mg-Testdosis steigert man auf 7,5 bis 22,5 mg pro Woche, je nach klinischem Ansprechen. Folsäure in einer Dosis von 1 bis 5 mg pro Tag muss immer hinzugefügt werden, um eine orale Stomatitis und eine makrozytäre Anämie zu verhindern, ebenso die gastrointestinalen Symptome wie Nausea, Erbrechen und Anorexie. Allerdings kann dadurch die Wirksamkeit von Methotrexat etwas reduziert werden. Wenn die Krankheit stabilisiert ist, wird die Dosis etwa um 2,5 mg pro Monat reduziert. Methotrexat hat potenziell schwere Nebenwirkungen, weshalb ein Monitoring erforderlich ist. Es ist absolut kontraindiziert während der Schwangerschaft, da es teratogen ist. Und auch nach Absetzen der Therapie sollten drei Monate bis zum Eintritt einer Schwangerschaft vergehen. Knochenmarkssuppression ist die häufigste Todesursache bei dieser Therapie. Deshalb ist eine Kontrolle alle 1 bis 3 Monate erforderlich. Eine ganze Reihe von Medikamenten, unter ihnen Sulfonamide, können das Risiko der Knochenmarkssuppression erhöhen.

Eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation unter Methotrexat ist die Pulmonalfibrose, die aber bei Psoriatikern offenbar seltener auftritt als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Dagegen ist die Gefahr etwas grösser, bei langfristiger Anwendung an einer Leberfibrose oder -zirrhose zu erkranken. Neue Richtlinien verlangen eine Leberbiopsie nach einer kumulativen Methotrexatdosis von 1,5 g. Neuerdings kann durch Bestimmung des Typ-II-Prokollagens im Serum eine Leberfibrose offenbar zuverlässig angezeigt werden. Auf diese Weise lassen sich Leberbiopsien angeblich ersetzen.

Während Methotrexat gut mit Ciclosporin kombiniert werden kann, ist die Kombination mit einem TNF-alpha-Blocker noch nicht hinreichend evaluiert, meinen die Autoren.

### **Retinoide**

Oral verabreichte Retinoide, also Vitamin-A-Derivate, werden seit zwei Jahrzehnten benutzt. Sie normalisieren die Keratocytenproliferation und -differenzierung. Die dritte Retinoidgeneration bildet das Acitretin, das üblicherweise in einer Dosis von 10 bis 25 mg begonnen, sodann entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit angepasst wird. Isotretinoin, das bei Akne verwendet wird, hat bei Psoriasis keine Bedeutung, weil es zu schwach wirkt. Systemische Retinoide sind besonders bei erythrodermatischen und pustulösen Formen ein Gewinn. Da sie nicht immunsup-

pressiv sind, kommen sie auch bei Kindern in Betracht, ebenso bei HIV-Infizierten und Krebskranken. Retinoide sind exzellente Kombinationspräparate, meinen die «Lancet»-Autoren. Werden sie etwa mit UV-B oder PUVA eingesetzt, können die Dosierungen heruntergefahren werden, und es sind weniger Sitzungen nötig. Damit wird letztlich auch das Hautkrebsrisiko gesenkt. Systemische Retinoide sollten mit äusserster Vorsicht bei Frauen im gebärfähigen Alter gegeben werden, da sie teratogen sind. Frauen unter Acitretin sollten auf eine Schwangerschaft verzichten, und das noch 2 Jahre nach Absetzen der Therapie. In den USA gelten sogar 3 Jahre als Richtwert. Eine systemische Retinoidintoxikation verhält sich klinisch wie eine Hypervitaminose A. Mukokutane Nebenwirkungen sind häufig: Hauttrockenheit, Konjunktivitis und auch Haarverlust. Andere Nebenwirkungen sind Osteoporose, Triglyzeridämie. Selten kann unter der Therapie ein Pseudotumor cerebri oder eine Retinoid-Hepatitis auftreten.

### **Ciclosporin**

ist geeignet für die Kurzzeittherapie und sehr wirksam bei schwerer Psoriasis vulgaris und bei Psoriasis pustulosa, etwas weniger bei Psoriasis-Arthritis. Die Substanz ist immunsuppressiv, indem sie die durch Calcineurin initiierte T-Zell-Aktivierung bremst, daneben hat es aber auch direkte Wirkungen auf die Keratinozyten.

Ciclosporin ist reserviert für individuelle Fälle mit schwerer Entzündung oder sonst resistentem Verlauf. Die empfohlene Initialdosis beträgt 2,5 mg/kg KG pro Tag, obwohl man bei starker Krankheitsaktivität nach Meinung der Autoren auch höher einsteigen kann. Die Behandlung sollte nach Möglichkeit nicht länger als 12 Wochen erfolgen. Meist kommt es in dieser Zeit zu einer Remission. Mit einer Dosis von etwa 3 g/kg täglich kann der Therapieerfolg aufrechterhalten werden.





Die lokalen Papeln im oberen Rumpfbereich konnten mit gleichzeitiger topischer Therapie erfolgreich behandelt werden.

Anders als Methotrexat ist Ciclosporin weder teratogen noch myelosuppressiv, dafür jedoch nierentoxisch. Es kann ausserdem zu Hypertonie führen. Bei PUVA-Patienten, die Ciclosporin einnehmen, ist das Hautkrebsrisiko erhöht (ausgenommen Melanom). Die Substanz kann zum Anstieg von Laborwerten führen (Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hyperlipidämie), eine Hypertrichose, Gaumenhyperplasie, gastrointestinale und neurologische Schäden verursachen. Wenn das Serumkreatinin über 30 Prozent über den Ausgangswert steigt, sollte die Dosis gesenkt werden. Früh auftretende Hypertonie wird am besten mit Kalziumantagonisten (die womöglich vor Nierenschädigung schützen), Thiaziden oder ACE-Hemmer behandelt. Normalerweise wird Ciclosporin in Kombination oder im Wechsel mit anderen Substanzen wie Methotrexat, Fumarsäure, Sulfasalazin oder «Biologics» eingesetzt.

### **Fumarsäure**

Ist ebenfalls ein «altes» Medikament, das in Europa seit 40 Jahren eingesetzt wird, heute nur noch in Deutschland, wo es auch entdeckt wurde. Nach verschiedenen Reviews ist es hoch wirksam – annähernd wie Ciclosporin und Methotrexat. Hinzu kommt, dass es keine schwerwiegenden Nebenwirkungen hervorruft. Dafür können sehr unangenehme gastrointestinale Symptome, Krämpfe, Diarrhö, Flush und Pruritus auftreten. Alle diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

### **«Biologics»**

Die Erkenntnis, dass es sich bei der Psoriasis um eine entzündliche Immunerkrankung handelt, hat zur Entwicklung von Substanzen geführt, die unter dem Begriff «Biologics» oder «biologic response modifiers» zusammengefasst werden. Es handelt sich um Moleküle, die natürliche Proteine entweder imitieren oder deren Funktion blockieren, das heisst um lösliche Rezeptoren, Antikörper oder Fusionsmoleküle. Die Moleküle greifen gezielt zelluläre Strukturen an und beeinflussen bestimmte krankheitsbestimmende Signalwege. Sie können auf diese Weise proinflammatorische Zytokine hemmen, T-Effektorzellen eliminieren und eine veränderte Immunantwort induzieren.

Der tatsächliche Platz der einzelnen «Biologics» ist momentan noch nicht genau definiert, da bislang noch keine entsprechenden Vergleichsstudien mit traditionellen Therapien vorliegen.

### **T-Zell-Medikamente**

#### *Alefacept*

war die erste biologische Substanz, die speziell für die Psoriasis entwickelt wurde. Es handelt sich um einen Antikörper, der die T-Zell-Aktivierung und -Proliferation durch Bindung an CD2-Moleküle auf den T-Zellen hemmt. Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist die Apoptose bestimmter Memory-T-Zellen, die für die Unterhaltung der Krankheitsaktivität verantwortlich gemacht werden. 20 Prozent der Patienten erzielen einen PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index), das heisst eine 75-prozentige Reduktion der Krankheitsaktivität bzw. -ausdehnung. Die i.v.- oder i.m.-Injektionen erfolgen wöchentlich, ein Behandlungszyklus dauert 12 Wochen. Zuweilen kann durch diese Therapie eine langdauernde Remission erzielt werden. Toxische Effekte wie bei den Retinoiden, Methotrexat oder Ciclo-

### **Was bringt die Zukunft?**

Die Autoren gehen davon aus, dass in den nächsten zehn Jahren weitere spezifische biologische Therapien entwickelt werden. Anti-Interleukin-12/13-Substanzen haben beispielsweise bereits viel versprechende Resultate in Phase-II- und -III-Studien gezeigt – mit signifikanter Besserung der Symptomatik nach einer einzigen subkutanen Injektion. Zudem wird erwartet, dass es künftig gelingen wird, bestimmte biologische Medikamente oral statt durch Injektion zu applizieren.

Als sehr vielversprechend bezeichnen die Autoren die Entwicklung eines neuen Fumarsäurepräparats mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat. Es soll weniger toxisch sein als die bisherigen Fumarate.

Fortschritte dürften auch die pharmakogenetischen Kenntnisse bringen. Polymorphismen der Thymidilat-Synthetase, eines Schlüsselenzyms des Methotrexat-Metabolismus, könnten dann Vorhersagen über den zu erwartenden Therapieerfolg und über Nebenwirkungen erlauben.

Ein besonderes Interesse der Forscher gilt momentan der Angiogenese bei Psoriasis. Hier erwarten die Autoren, dass Substanzen entwickelt werden, die zum Beispiel auf vaskuläre Wachstumsfaktoren wirken.

Auch die Technik bietet offenbar Neuerungen. Bestimmte Lasergeräte können bei hartnäckigen Plaques bereits mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Eine Mahnung geben die Autoren aber mit auf den Weg: Die Anwendung neuer Behandlungsformen kann niemals die individuelle Betreuung ersetzen. Immer gilt es, die Erwartungen und die jeweilige Situation des Patienten zu bedenken und zu diskutieren.

Tabelle:

**Im Text erwähnte Medikamente (Auswahl)**

Wirkstoff	Handelsname
Acitretin	Neotigason
Adalimumab	Humira
Alefazep	Amevive
Calcitriol	Silkis
Calcipitriol	Daivonex
Calcipitriol+Betamethason	Daivobet
Efalizumab	Raptiva
Infliximab	Remicade
Tacalcitol	Curatoderm
Tazaroten	Zorac

sporin sind offenbar nicht zu befürchten, das Nebenwirkungspotenzial scheint recht gering.

*Efalizumab*

ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der dafür sorgt, dass weniger zirkulierende T-Zellen in die Haut eindringen kön-

nen. Die Substanz wird wöchentlich subkutan injiziert in einer Dosis von 0,7 mg/kg initial und im Anschluss dann 1 mg/kg. Die therapeutische Ausbeute ist etwas höher als bei Alefacept: 47 Prozent erreichen den PASI 75 nach 24 Wochen Therapie. Die häufigsten kurzzeitig auftretenden Nebenwirkungen sind ein flushartiges Syndrom, das in den ersten 2 Wochen auftritt, organotoxische Effekte sind selten, namentlich Thrombozytämie und hämolytische Anämie. Deshalb ist ein Thrombozytenmonitoring erforderlich.

Bis zu 20 Prozent erleiden ein vorübergehendes lokales Aufblammen der Psoriasis, was aber kein grosses Problem darstellt, weil man es topisch therapiert. Bei bis zu 5 Prozent kann aber eine generalisierte Entzündung aufflammen. Dann muss das Medikament abgesetzt werden oder aber zusätzlich mit Ciclosporin oder Methotrexat behandelt werden. Efalizumab kann bei Absetzen ein massives Rebound-Phänomen hervorrufen.

*TNF-alpha-Hemmer*

werden bei Psoriasis im Gegensatz zu M. Crohn oder rheumatoider Arthritis bislang nicht so oft eingesetzt.

*Etanercept*

ist ein rekombinant hergestelltes Fusionsprotein, ein TNF-alpha-Rezeptor-Immunglobulin, das aus zwei TNF-Rezeptoreinheiten gebildet wird. Mit Hilfe von Etanercept kann

zirkulierendes TNF-alpha gebunden und inaktiviert werden. Die Substanz ist sehr wirksam bei Psoriasisarthritis. Nach 12 Wochen können bis zu 85 Prozent der Patienten mit einer Linderung ihrer Beschwerden rechnen. Auch radiologisch wird das Fortschreiten gebremst. Etanercept mildert als erwünschte Nebenwirkung Müdigkeit und depressive Stimmung.

#### *Infliximab*

ist ein chimärer monoklonaler Antikörper. Infliximab bindet spezifisch sowohl freies als auch membrangebundenes TNF-alpha und induziert die Lyse von TNF-alpha exprimierenden Zellen. Die Substanz wird mittels Infusion intravenös verabreicht. 4 von 5 Patienten erreichen schon nach 10 Wochen und drei Infusionen einen PASI 75. In einer grossen in Europa und den USA durchgeführten Phase-II-Studie erreichten 61 Prozent einen PASI 75 und 45 Prozent einen PASI 90 nach einem Jahr Erhaltungstherapie.

#### *Adalimumab*

ist ein 100-prozentiger humaner TNF-alpha-Antikörper, der selbst subkutan injiziert werden kann – in einer Dosis von 40 mg alle zwei Wochen. Viele Patienten erhalten eine deutlich bessere Lebensqualität, sowohl radiologische Befunde als auch Hautsymptome sind verbessert – wie bei allen TNF-alpha-Hemmern.

In einer 24-Wochen-Studie erzielten 54 Prozent der Patienten einen PASI 75, womit die Substanz zwischen Infliximab und Etanercept rangiert.

#### **Nebenwirkungen**

Die meisten der Daten, die die Verträglichkeit berühren, sind nicht bei Psoriasispatienten erhoben worden, sind aber durchaus nicht ohne Weiteres übertragbar. Immerhin gibt es eine aktuelle Metaanalyse von neun klinischen Studien mit Infliximab und Adalimumab bei Rheumatikern, die zeigt, dass man wachsam sein sollte hinsichtlich ernster Infektion und Krebserkrankungen. Bei allen TNF-alpha-Hemmern sollte in jedem Fall vorab ein Tuberkulosescreening erfolgen. Wichtigere andere Folgeerkrankungen sind bei diesen Medikamenten die Optikusneuritis und die Exazerbation einer Herzinsuffizienz. Die Inzidenz von Infektionen ist wahrscheinlich bei Infliximab und Adalimumab grösser als bei Etanercept. Auch Lebertoxizität sollte beachtet werden. Etwa 5 Prozent haben deutlich erhöhte Leberenzyme, wie eine gerade abgeschlossene Phase-III-Studie gezeigt hat.

Ob TNF-alpha-Hemmer bei Psoriasis wirklich den Krankheitsverlauf modifizieren und sogar vor einem Gelenkbefall schützen, ist letztlich noch nicht sicher. In vielen Ländern gelten strikte Kriterien für den Einsatz der teuren Substanzen. ■

Alan Menter, Christopher E.M. Griffiths: Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 272-284.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren diverse Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie, u.a. zu Amgen, Novo Nordisk, Schering-Plough, Serono, Abbott, UCB Pharma, Novartis, Wyeth und Galderma.

*Uwe Beise*

## LESERZUSCHRIFT

### «DIE FRAGE IST, OB MAN KINDERN EIN WENN AUCH KLEINES LEIDEN DURCH DIE IMPFUNG ZUFÜGEN DARF...»

Zuschrift zum Editorial «Grippe: Impfen wir die Richtigen?» in *ARS MEDICI* 22/07

Wenn ich mich nicht täusche, wurde bereits einmal (eventuell in Infovac) davon berichtet, dass die Impfung von Schulkindern in Japan gegen Grippe dazu führte, dass die Grippetodesfälle bei Senioren zurückgingen. Aber auch wenn die Datenlage für die Empfehlung genügend gut wäre, Kinder zum Schutz der alten Leute gegen Grippe zu impfen, bleiben meines Erachtens zwei Fragen offen, eine medizinische und eine ethische.

Die medizinische Frage, die sich mir stellt, ist, ob eine jährliche Grippeimpfung über viele Jahre in der Kindheit ebenso wie eine jährliche Impfung bei Erwachsenen unschädlich ist. Das müsste erst belegt werden, da die Grippeimpfung hier im Gegensatz zu allen üblichen Impfungen steht, die nicht jährlich wiederholt werden müssen.

Die ethische Frage ist, ob man Kindern ein wenn auch kleines Leiden durch die Impfung zufügen darf (Schmerz bei der Impfung, Angst, eventuell Lokalreaktionen oder leichtes Fieber), wenn sie für sich selber nicht geimpft werden müssten, das heisst wenn die Impfung nur oder vorwiegend der Gesundheit anderer Personen dient. Bei der Rötelnimpfung finde ich das kein Problem, da sie ja normalerweise nicht als Einzelimpfung erfolgt, sondern zusammen mit der Impfung gegen Masern und Mumps, von der jedes Kind profitieren kann, und da die Nebenwirkungen der MMR-Impfung meines Wissens nicht deutlich grösser sind als diejenigen einer reinen MM-Impfung. ■

*Dr. med. Monika Diethelm-Knoepfel, Utzwil*