

SYMPOSIUMSBERICHT

Cutting Edge in Psoriasis 2005

Anlässlich des Psoriasis-Symposiums vom 22. Januar in Zürich präsentierten namhafte Referenten ein Update zur Psoriasis und zu ihren Behandlungsmöglichkeiten. Nun können Psoriasispatienten, die mit topischen und etablierten systemischen Therapien kein zufrieden stellendes Resultat erreicht haben, mit der Zulassung des Biologikums Alefacept (Amevive®) in der Schweiz von einem Wirkstoff profitieren, der gezielt in die Immunpathogenese der Erkrankung eingreift.

Die Psoriasis vulgaris betrifft etwa 2 Prozent der Bevölkerung westlicher Industrienationen, wobei die Prävalenz in der Schweiz mit rund 140 000 Psoriatikern 1,8 Prozent entspricht. Zum Auftakt der Fortbildung sprach *Prof. P. Itin*, Kantonsspital Aarau, über die verschiedenen klinischen Phänotypen und Subtypen der Psoriasis. Mit fast 90 Prozent ist die Plaque-Psoriasis vulgaris weitaus am häufigsten vertreten. Aufgrund der genetischen Disposition und des Erstmanifestationsalters lassen sich klinisch zwei Subtypen der

Psoriasis vulgaris unterscheiden. Zwei Drittel der Patienten weisen Psoriasis vom Typ I auf, welcher durch einen schweren Krankheitsverlauf mit früher Manifestation (zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr) sowie eine hohe familiäre Belastung und häufige Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen (HLA-Cw6, B13 und B57) gekennzeichnet ist. Die genetische Prädisposition ist polygen und beinhaltet verschiedene mit Psoriasis assoziierte Genorte, die für Entzündung und Immunität bedeutend sind. Genlokalisierungen wurden bisher auf mehreren Chromosomen nachgewiesen, wobei das Chromosom 6 für die Erkrankung hauptverantwortlich zu sein scheint. Die Typ-II-Psoriasis beginnt meist in der fünften oder sechsten Dekade, ist nicht mit den genannten HLA-Molekülen assoziiert, verläuft in der Regel milder und mit anderen klinischen Symptomen.

Diagnose, Differenzialdiagnose und klassische Therapieformen

Prof. G. Burg, UniversitätsSpital Zürich, zeigte die ganze Palette der klinischen Psoriasisvarianten auf. Viele Hauterkrankungen weisen klinisch und histologisch Ähnlichkeiten mit der Psoriasis auf. Dazu gehören zum Beispiel Ekzemerkrankungen, Pilzinfektionen oder Pityriasis rubra pilaris. Um eine Diagnose zu sichern, sollten zum Nachweis neben der Klinik histologische Untersuchungen beigezogen werden.

Nach den Ausführungen von *Prof. R. Panizzon*, Universitätsspital Lausanne, erfolgt die Psoriasisstherapie stufenweise. Bei leichten bis mittelschweren Krankheitsbildern werden neben der Keratolyse Kortikosteroide, Anthraline, Teerpräparate, topische Retinoide und Vitamin-D3-Analoga angewendet. Genügen diese nicht, kommt die Fototherapie mit Schmalspektrum-UVB (Wellenlänge 311 nm)

In dieser Rubrik veröffentlichen wir Beiträge der Pharmazeutischen und Kosmetik-Industrie. Die Verantwortung trägt der Autor respektive die Firma.

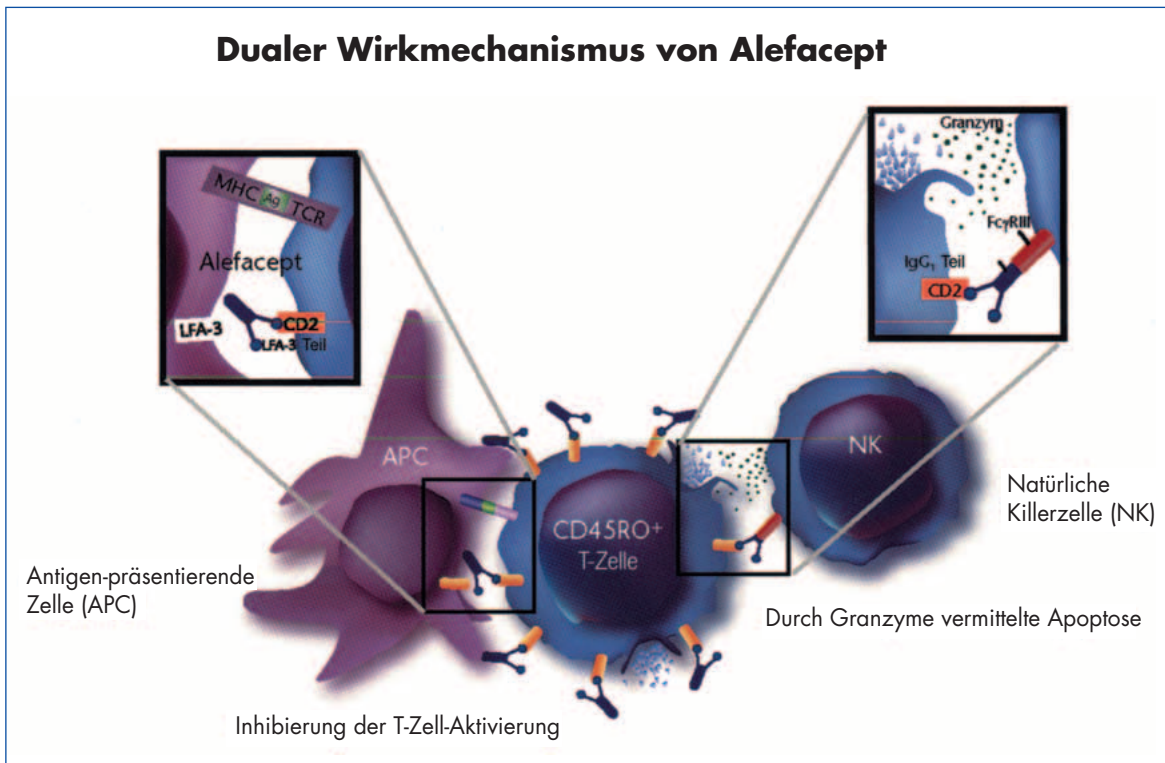


Abbildung 1: Alefacept blockiert die Aktivierung von T-Zellen und initiiert die Apoptose.

oder UV-A-Strahlung in Kombination mit Lichtsensibilisatoren wie Psoralen (PUVA) zum Einsatz. Der Referent wies darauf hin, dass Kombinationstherapien topischer Antipsoriatika sowohl untereinander, als auch mit UV-Licht oder mit systemischen Präparaten wirksamer sind als die jeweiligen

Monotherapien. Bei mittelschwerer bis sehr schwerer Ausprägung der Schuppenflechte stehen systemische Therapeutika zur Verfügung. Hierzu zählen Retinoide oder immunsupprimierende Wirkstoffe wie Cyclosporin und Methotrexat, bei welchen mit erheblichen Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Neue, topisch anwendbare Macrolactam-Immunsuppressiva (Tacrolimus und Pimecrolimus), die für die Neurodermitisbehandlung zugelassen sind, zeigen ebenso eine antipsoriatische Wirkung. Panizzon betonte auch die Bedeutung der Psychotherapie. Besonders bei einer Langzeitbehandlung weisen Standardtherapien, so Dr. K.-D. Loske, Kantonsspital St. Gallen, oftmals eine Reihe von Nachteilen auf wie Langzeittoxizität, Medikamenteninteraktionen, Wirksamkeitsverlust, Kontraindikationen, Unverträglichkeit und Nebenwirkungen sowie Therapieaufwand. Meist ist die Verbesserung der Lebensqualität der Psoriasispatienten ungenügend. Aus diesen Gründen besteht ein grosser Bedarf an neuen Therapieansätzen, insbesondere für schwere Psoriasis, die effektiv und sicher sind.

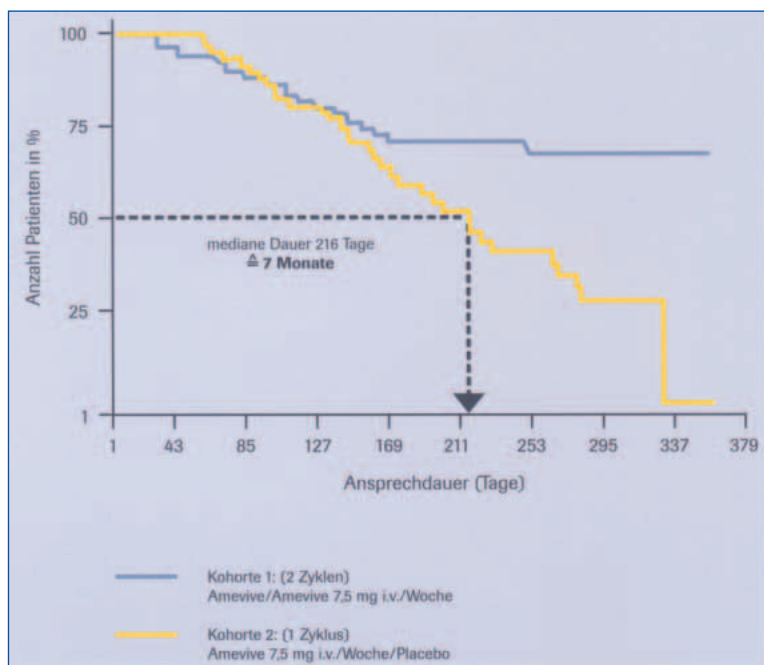


Abbildung 2: Wirkung über die Therapie hinaus: Bei Respondern (Rückgang des PASI um mindestens 75 Prozent) 7 Monate Therapiefreiheit nach dem ersten Zyklus. Nach wiederholter Therapie war die Therapiefreiheit länger als nach einmaliger Therapie.

Lebensqualität

Nach Prof. A.Y. Finlay, Universität Cardiff, UK, fühlten sich Psoriatiker gemäss einer europäischen Studie mit über 600 Befragten ebenso stark beeinträchtigt wie Patienten mit anderen schweren Erkrankungen wie Arthritis, Bluthochdruck oder

Diabetes. 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 psoriasispezifischen Messtechniken wie Psoriasis Area and Severity Index (PAS-Index) auch dermatologiespezifische Fragebögen wie der Dermatology Life Quality Index (DLQI). Als Mass für schwere Psoriasis wurde eine «Zehner-Regel» verwendet: Betroffenes Areal > 10 Prozent der Hautoberfläche entspricht PASI > 10 oder DLQI > 10. Im Vergleich der Auswirkung von Therapien auf die Lebensqualität zeigte sich, dass alle Biologika, die heute zur Behandlung gegen chronische Psoriasis-Plaques verwendet werden (Infliximab, Alefacept, Etanercept, Efalizumab), gegenüber Placebo eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität brachten.

Wirkungsweise der Biologika

PD Dr. Frank O. Nestlé, UniversitätsSpital Zürich, äusserte sich zu den grossen Fortschritten im Verständnis der Immunopathogenese der Psoriasis. Nicht nur die Keratinozytenproliferation, welche den Verhornungsprozess beschleunigt und zur Plaquebildung führt, spielt dabei eine Rolle, sondern auch aktivierte Gedächtnis-T-Zell-Typen, die spezifische Zytokinmuster bilden und ihrerseits Lymphozyten aktivieren. Diese Erkenntnisse haben zur Entwicklung neuer, potenter Medikamente in der Psoriasis-Therapie geführt. Unter Biologika versteht man biotechnisch hergestellte Proteine, welche spezifisch das pro-entzündliche Zytokin Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) blockieren oder die T-Zell-Aktivierung, -Rekrutierung oder -Proliferation hemmen.

Das erste Biologikum in der Therapie der Psoriasis, für welches ein Wirksamkeitsnachweis zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris erbracht wurde, ist Alefacept (Amevive®). Es handelt sich hierbei um ein dimeres Fusionsprotein aus der Leukozyten-Bindungskomponente LFA-3 (leukocyte function-associated antigen type 3) und einem humanen Fc-Rezeptor des Immunglobulins IgG1. Der LFA-3-Anteil von Alefacept passt genau an die Bindungsstelle CD2 der Gedächtnis-T-Lymphozyten. Wenn solche Gedächtnis-Effektor-Zellen (CD45RO+T-Zellen) mit antigenpräsentierenden Zellen in psoriatischen Läsionen interagieren, werden inflammatorische Zytokine freigesetzt, welche die Entzündungsreaktion verlängern und verstärken. Durch die Bindung an CD2 blockiert Alefacept die Interaktion zwischen LFA-3 und CD2 und die Zell-Zell-Kommunikation kommt zum Erliegen. Die Zahl der pathogenen Memory-Effektor-T-Zellen wird reduziert. Zusätzlich vermag Alefacept die durch Granzyme vermittelte Apoptose der aktivierten CD45RO+T-Zellen zu induzieren (Abbildung 1).

Alefacept (Amevive®) ist am 1. Februar 2005 in die Schweizer Spezialitätenliste aufgenommen worden. Das Präparat ist für folgende Indikation zugelassen: Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen UV-B und PUVA oder eine der folgenden drei systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 12 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen. Maximale Behandlungsdauer: 2 Zyklen à 12 Wochen. Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder dermatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Effektivität und Sicherheit von Alefacept

Prof. W.-H. Boehncke, Goethe-Universität Frankfurt, sprach über die Wirksamkeit und Sicherheit von Alefacept, das zur Behandlung der chronischen, plaqueförmigen Psoriasis kürzlich in der Schweiz zugelassen wurde. Es wird bei Versagen von systemischen Therapien/Lichttherapien oder bei Kontraindikation für diese Behandlungen eingesetzt. Es wird einmal wöchentlich über 12 Wochen intramuskulär verabreicht. Aufgrund einer möglichen Lymphopenie müssen die Helfer-T-Zellen während der Therapie überwacht werden. In kontrollierten klinischen Studien nahm der Schweregrad der Psoriasis bei Patienten der Verumgruppe innerhalb dieser Zeit signifikant ab (Psoriasis Area and Severity Index PASI \geq 50 bei 42 Prozent der Patienten vs. Placebo 18 Prozent zwei Wochen nach Behandlungsende bzw. 57 Prozent zwölf Wochen danach). Auch nach Absetzen der Alefacept-Therapie kam es bei vielen Patienten zu einer lang anhaltenden klinischen Besserung des Krankheitsbildes. Mit einem zweiten Therapiezyklus nach einer Therapiepause von 12 Wochen erreichten 69 Prozent der Patienten eine PASI-Reduktion \geq 50, wobei sich auch die Therapiefreiheit verlängerte (Abbildung 2). Die Verträglichkeit ist generell gut; es besteht kein Hinweis auf das vermehrte Auftreten von Infektionen. Unerwünschte Nebenwirkungen sind selten. Parallel zum klinischen Behandlungserfolg liess sich in der Behandlungsgruppe auch ein Rückgang der Memory-Effektor-T-Lymphozyten demonstrieren. Es wurden bislang keine Fälle von Tachyphylaxie und Rezidiven gefunden.

Dr. K.-D. Loske, Kantonsspital St. Gallen, fasste seine Erfahrungen wie folgt zusammen: Amevive ist effektiv, sicher und praktisch zu handhaben. Es bietet eine nicht mehr wegzudenkende Behandlungsalternative für Patienten mit schwerer Psoriasis, bei welchen etablierte Therapien kontraindiziert sind oder welche auf diese nicht ansprechen. ●

Gisela Stauber und Regula Patscheider