



Psoriasis – eine interdisziplinäre Herausforderung

Am Donnerstag, dem 29. März 2007, fand eine von der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich organisierte Fortbildungsveranstaltung statt, an der fünf Referenten aus verschiedenen Perspektiven über die Psoriasis und deren Behandlung berichteten.

Psoriasis aus der Sicht der Medizingeschichte

Nach den Ausführungen von *Dr. med. Michael Geiges, Zürich*, scheint die Psoriasis eine seit langem bekannte Erkrankung zu sein, die sich aber medizinisch nur schwer zurückverfolgen lässt. Obwohl retrospektiv keine eindeutigen Aussagen möglich sind, könnte es sich bei der in geschichtlichen Überlieferungen beschriebenen plötzlich auftretenden und wieder abklingenden Form von Ausschlag um Psoriasis handeln. So litt beispielsweise der aramäische Feldhauptmann Naaman an einem Ausschlag, der durch das von Elisa verordnete Bad im Jordan schnell geheilt wurde. In einer der berühmtesten biblischen Geschichten wird Hiob als Prüfung des Teufels von Ausschlag befallen, der jedoch dank seiner standhaften Gottestreue wieder abklingt. Des Weiteren beschreibt Hartmann von Aue im Jahr 1195 die Geschichte des armen Heinrich, dessen

plötzlich aufgetretener Ausschlag nach der Abkehr von seiner gotteslästernden Haltung geheilt wird.

In den medizinischen Berichten werden die Begriffe «Psoriasis» beziehungsweise «Psoria» schon sehr lange verwendet, und auch Beschreibungen von Erkrankungen, bei denen es sich um die Psoriasis handeln könnte, finden sich bereits bei Hippokrates. Eine Aufzählung von Hautveränderungen wie Rötung oder Schuppung, die eindeutig der Psoriasis zugeordnet werden können, erfolgte zu Beginn unserer Zeitrechnung durch den römischen Arzt Cornelius Celsus. In der arabischen Literatur finden sich ebenfalls Berichte über Erkrankungen, bei denen es sich um die Psoriasis handeln könnte. Allerdings muss die retrospektive Zuordnung solcher Krankheitsbilder zurückhaltend erfolgen, weil damals zur Diagnose einer Erkrankung andersartige Konzepte wie beispielsweise die Lehre der Säfte und die Sternkonstellationen herangezogen wurden. Die überlieferten Bilder lassen ebenfalls keine eindeutige Zuordnung der Psoriasis zu, da sie anstelle von morphologischen Darstellungen der Hautveränderungen lediglich symbolische Darstellungen der Erkrankungen zeigen.

Die Medizingeschichte zeigt den hohen Stellenwert von Hauterkrankungen, die beispielsweise in der Bibel als Gottesstrafe für moralische Verfehlungen angesehen wurden. Das dritte Buch von Moses diente als Basis für die 1517 im «Feldtbuch der Wundtartzney» beschriebene «Besehung der Uussetzige», wobei Geistliche aufgrund der Hautveränderungen entschieden, welche Menschen aus der Gesellschaft ausgeschlossen werden oder im Falle einer Heilung wieder in die Gesellschaft zurück-

kehren durften. Diese Beurteilung der Aussätzigen wurde 1551 an ein Gremium von Ärzten und Politikern übertragen, die bis 1780 über die Spitaleinweisung von Patienten entschieden.

In der Fachliteratur finden sich die ersten Beschreibungen der Psoriasis im 1776 erschienenen, von Joseph Jakob Plenck verfassten Dermatologiebuch, in welchem die Hautkrankheiten anhand morphologischer Kriterien eingeteilt wurden. Die klinische Einteilung der verschiedenen Psoriasisformen gemäss den heutigen Kriterien begann 1798 mit dem Buch von Robert Willan und wurde von Ferdinand von Hebra und anschliessend von dessen Schüler und Schwiegersohn Moritz Kaposi weitergeführt, welche sämtliche klinischen Phänomene der Psoriasis beschrieben und mit entsprechenden Bildern dokumentierten.

Zur Behandlung der Psoriasis, die im Jahr 1531 mit der Anwendung von Theriak begann, wurde im Jahr 1876 erstmals das

Chrysarobin eingesetzt, aus dem die heute bekannten Wirkstoffe Dithranol, Anthralin und Cignolin abgeleitet wurden. Die bereits in der Bibel beschriebene Lichttherapie wurde 1923 erstmals zur Behandlung der Psoriasis angewendet, wobei nach zwei Jahren das Goeckermann-Schema und 1947 die PUVA-Therapie folgte. Im Jahr 1952 wurden die Kortikosteroide und in den Sechzigerjahren die Vitamin-A-Säure-Derivate zur Behandlung der Psoriasis eingeführt, während 1978 mit Cyclosporin das erste Immunsuppressivum und in den Achtzigerjahren schliesslich die heute als Basispräparate bekannten Vitamin-D₃-Analoga zur Anwendung kamen.

Paradigmenwechsel im Management der Psoriasis

Gemäss Dr. med. Conrad Curdin, Zürich, leiden rund 2 bis 3 Prozent der Bevölkerung an der Psoriasis, sodass in der Schweiz ungefähr 150 000 Personen betroffen sind. Die Psoriasis vom Typ I beginnt zumeist in der zweiten Lebensdekade und zeigt vielfach eine positive Familienanamnese und einen schweren Verlauf mit Therapieresistenz, während die Psoriasis vom Typ II in der Regel nach der vierten Lebensdekade auftritt und zumeist leichter verläuft. Bei der Entstehung der Psoriasis spielen neben einer genetischen Prädisposition verschiedene Auslösefaktoren wie Streptokokkeninfekte und andere Infektionskrankheiten, gewisse Medika-

mente, äussere Einflüsse wie extreme klimatische Bedingungen, Trockenheit und Reizungen der Haut, Hautschäden, Verletzungen oder Narben sowie psychische Belastung, übermässiger Alkoholkonsum, Rauchen und Übergewicht eine wichtige Rolle.

Die Psoriasis verläuft in rund 60 Prozent der Fälle leicht und in 18 Prozent der Fälle mittelschwer, und nur bei 7 Prozent der Patienten zeigt die Psoriasis einen schweren Krankheitsverlauf. Die Behandlung

der Psoriasis erfolgt nach einem dem Schweregrad der Erkrankung angepassten Stufenschema, wobei aber auf allen Therapiestufen die Hautpflege zur Verhinderung der Trockenheit und von Reizungen der Haut eine grosse Bedeutung besitzt. Für die medikamentöse Behandlung der leichten Psoriasis stehen verschiedene topisch anwendbare Wirkstoffe zur Verfügung, von denen die Kortikosteroide nach wie vor die wichtigste Behandlungsoption darstellen. Allerdings sollten bei den Kortiko-



Psoriasis vulgaris

steroiden nur Wirkstoffe der Klasse III und IV eingesetzt werden, und die Behandlung sollte wegen des Rezidivrisikos und der Nebenwirkungen nur kurzfristig durchgeführt werden. Für die längerfristige Therapie kommen vor allem die Vitamin-D₃-Analoga Calcipotriol, Calcitriol und Tacalcitol zur Anwendung, während Dithranol und Steinkohlenteer heute eher zurückhaltend eingesetzt werden. Eine wirksame Option für die Behandlung der mittelschweren Psoriasis ist die Phototherapie – teilweise in Kombination mit vorgängigen Salzbädern – sowie die PUVA-Therapie, bei deren Anwendung jedoch die photosensibilisierende Komedikation und das erhöhte Risiko für Hauttumoren berücksichtigt werden müssen. Bei der schweren Psoriasis kann eine systemische Behandlung mit Cyclosporin, Methotrexat, Acitretin oder Fumarsäureester erforderlich werden, die sich aber wegen der oft nur kurzfristig anhaltenden Remission sowie wegen der Leber- und Nierentoxizität und des Infektionsrisikos als problematisch erweist.

Dank den Biologika steht nun erstmals eine Pathogenese-orientierte Behandlung der schweren Psoriasis zur Verfügung, die im Vergleich zur klassischen systemischen Therapie dieselbe oder sogar eine höhere Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerer Organtoxizität besitzt. Dabei führt das rekombinante Fusionsprotein Alefacept zur Elimination der T-Lymphozyten, während der humanisierte monoklonale Antikörper Efalizumab die Aktivie-

rung, Reaktivierung und gleichzeitig auch die Migration der T-Lymphozyten hemmt. Neben diesen auf die T-Lymphozyten wirkenden Präparate stehen mit dem rekombinanten Fusionsprotein Etanercept und den monoklonalen Antikörpern Infliximab und Adalimumab drei Wirkstoffe zur Verfügung, welche den an der Pathogenese der Psoriasis beteiligten Tumor-Nekrose-Faktor- α blockieren.

Die Psoriasis stellt für die Patienten eine beträchtliche physische und psychische Belastung dar, deren Ausmass mit der Belastung durch Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, Arthritis, Hypertonie, Depressionen und Krebserkrankungen vergleichbar ist. Die durch die Psoriasis bedingte psychische Belastung ergibt sich aus dem Gefühl der Peinlichkeit und der Unattraktivität sowie der ständigen Angst, die Erkrankung könnte sich verschlechtern. Ausserdem ist ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit der Behandlung unzufrieden, was letztlich einer der Gründe sein dürfte, dass die meisten Psoriatiker immer wieder Versuche mit alternativen Therapien unternehmen.

Psychologische Aspekte der Psoriasis

Die aus der Slowakei stammende Psychologin *Irena Brezna* hat die Auswirkungen der Psoriasis auf die Psyche der Betroffenen anhand zahlreicher Interviews untersucht und die gewonnenen Erkenntnisse in ihrer Erzählung «Die Schuppenhaut» literarisch verarbeitet. Aus den einzelnen Geschichten werden die Gefühle, Unsicherheiten und Ängste spürbar, welche die Psoriasis bei den Betroffenen auslöst. Darüber hinaus wird aber auch der unterschiedliche Umgang der Psoriatiker mit ihrer Erkrankung ersichtlich und die gelegentlich verzweifelten Versuche, die Exazerbationen der Psoriasis einzudämmen oder zu verhindern. Ein weiterer Aspekt des Buches ist der Einfluss der Psoriasis auf die zwischenmenschlichen Beziehungen, die durch das Schamgefühl der Betroffenen oder die Ablehnung der Mitmenschen aus Angst vor einer Ansteckung geprägt sind. Die psychischen Auswirkungen der Psoriasis werden in dieser Erzählung anhand einer fiktiven Liebesgeschichte einer jungen Psychologin und eines Psoriatikers beschrieben, wobei die Erkrankung als Metapher für eine verhinderte Liebesfähigkeit mythische Dimensionen annimmt.

Psoriasis-Komorbiditäten

Nach den Ausführungen von *PD Dr. med. Thomas Kündig, Zürich*, zeigt die Psoriasis ein ganzes Spektrum von klinischen Erscheinungsformen, wobei

aber für gewisse Symptome die Assoziation mit der Psoriasis nicht gesichert ist. Die generalisierte pustulöse Psoriasis, welche nur selten auftritt und durch verschiedene Faktoren wie Lithium, lokale Irritationen, Absetzen systemischer Kortikosteroide oder Hypokalzämie ausgelöst werden kann, ist nicht als eigenständiges Krankheitsbild abgrenzbar und gehört demnach in das Spektrum der Psoriasis. Demgegenüber kann die Pustulosis palmoplantaris, bei der gemäss einer schwedischen Studie nur in 7 Prozent der Fälle eine koexistierende Psoriasis und nur in 24 Prozent der Fälle eine positive Familienanamnese vorliegt und keine psoriasisassoziierten Genotypen vorhanden sind, von den üblichen Psoriasisformen abgegrenzt werden und ist daher eher als Komorbidität der Psoriasis einzustufen. Bei der Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau, die nur selten in andere Psoriasisformen oder in die generalisierte pustulöse Psoriasis übergeht, ist nicht klar, ob es sich um eine Komorbidität oder um eine besondere Psoriasisform handelt.

Die Psoriasisarthritis kommt bei Patienten mit einer Psoriasis im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung mit einer erhöhten Prävalenz von ungefähr 5 bis 30 Prozent vor, wobei gewisse Psoriasisformen wie beispielsweise die Nagelpsoriasis stärker zum Gelenkbefall neigen. Die distalen Formen der Psoriasisarthritis sind in 20 Prozent der Fälle und die axialen Formen in 70 Prozent der Fälle mit HLA-B27 assoziiert, weshalb es sich bei der Psoriasisarthritis vermutlich um eine Komorbidität handelt.

Der Morbus Crohn tritt bei Patienten, die an einer Psoriasis leiden, ungefähr siebenmal häufiger auf als in der allgemeinen Bevölkerung. Die beim Morbus Crohn gehäuft vorkommende CARD-15-Mutation ist an der Stelle 16q21 lokalisiert, wo interessanterweise auch das Psoriasis-Suszeptilitätsgen PSORS9 liegt. Ausserdem sind an der Pathogenese des Morbus Crohn verschiedene Zytokine beteiligt, die auch bei der Entstehung der Psoriasis eine Rolle spielen. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt eine umfangreiche Studie mit über 130 000 Studienteilnehmern, dass bei Psoriatikern das relative Risiko für Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen gegenüber gleichaltrigen Kontrollpersonen signifikant erhöht ist. Im Einklang mit diesem Ergebnis ergab eine zweite Studie für die 127 139 teilnehmenden Psoriatiker im Vergleich zu den Kontrollpersonen ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt, wobei diese Risikozunahme bei jungen Patienten mit einer schweren Psoriasis besonders ausgeprägt war. Die bei Psoriatikern erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Risikofaktoren lässt sich vermutlich auf verschiedene Entzündungsmediatoren zurückführen, die sowohl bei der

Pathogenese der Psoriasis als auch bei den kardiovaskulären Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom eine Rolle spielen. So wird im Fettgewebe eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren wie beispielsweise der Tumor-Nekrose-Faktor- α freigesetzt, welche die Insulinresistenz begünstigen und letztlich zur endothelialen Dysfunktion und Atherosklerose führen. Beim Diabetes mellitus handelt es sich ebenfalls um eine entzündliche Erkrankung, wobei die in den Betainselzellen des Pankreas gefundenen Entzündungsinfiltrate mit denjenigen der psoriatischen Haut verwandt sind. Das Nikotin, für welches auf nahezu allen Körperzellen Rezeptoren vorhanden sind, führt zur Freisetzung einer Vielzahl von entzündlichen Zytokinen und damit zu einer Verstärkung der Risikofaktoren des metabolischen Syndroms. Da die Nikotinrezeptoren auch auf den Immunozyten und Keratozyten vorliegen, verstärkt das Nikotin die Entzündungsreaktion der Haut und die Proliferation der Keratozyten.

Gemäss den Ergebnissen einer US-amerikanischen Studie war bei 153 197 Psoriatikern das Risiko für ein Hodgkin- oder ein Non-Hodgkin-Lymphom sowie für ein kutanes T-Zell-Lymphom gegenüber Kontrollpersonen erhöht, wobei diese Risikozunahme mit dem Schweregrad der Psoriasis korreliert und für das kutane T-Zell-Lymphom am grössten war. Demgegenüber zeigen die Resultate einer einzelnen Studie, dass Psoriatiker im Vergleich zu Kontrollpersonen seltener an einer aktinischen Keratose leiden.

Bei Psoriatikern besteht eine genetische Prädisposition zu einer Überreaktion des TH1-Immunsystems, das für die Abwehr von Bakterien und Viren verantwortlich ist. Da sich aber das TH1- und das TH2-System, welches für die Protektion vor Schleimhautparasiten und Helminthen wichtig ist, gegenseitig hemmen, haben Psoriatiker ein unterdrücktes TH2-System. Aufgrund der überaktiven TH1-Immunantwort leiden Psoriatiker im Vergleich

zu Kontrollpersonen weniger häufig an viralen oder bakteriellen Hauterkrankungen wie Dermophyten-Infektionen, Akne, Condylomata acuminata, Erysipelas, Zoster, Eczema herpeticatum und atopische Dermatitis. Diese Überlegenheit bezüglich der Abwehr von viralen und bakteriellen Infektionen war während der Evolution ein klarer Selektionsvorteil, weil Infektionen während langer Zeit die häufigste Todesursache darstellten. In der heutigen Zeit sind die Infektionskrankheiten jedoch stark zurückgegangen, sodass Personen mit einer verstärkten TH1-Immunantwort wegen des erhöhten Risikos für die Entwicklung einer ganzen Reihe entzündlicher Erkrankungen eher im Nachteil sind.

Psoriasis im Kindesalter

Prof. Dr. Ralph M. Trüeb, Zürich, wies darauf hin, dass 27 Prozent aller Erstmanifestationen der Psoriasis vor dem 16. Lebensjahr, 10 Prozent vor dem 10. Lebensjahr und 2 Prozent sogar vor dem 2. Lebensjahr auftreten. Das Risiko für ein Kind, an Psoriasis zu erkranken, beträgt bei einem betroffenen Elternteil 28 Prozent und bei zwei betroffenen Elternteilen 65 Prozent. Die Auslösefaktoren der Psoriasis sind im Kindesalter ähnlich wie bei den Erwachsenen und umfassen vor allem Infektionen mit Streptokokken, aber auch mit *Candida albicans*, *Pityrosporum ovale* oder HIV, sowie Trauma, Stress und gewisse Medikamente.

Die Psoriasis kommt im Säuglings- und Kleinkindesalter hauptsächlich als psoriatische Windeldermatitis, aber auch als Psoriasis im Gesicht und in seltenen Fällen als psoriatische Erythrodermie vor. Im Kindes- und Adoleszentenalter finden sich neben der Plaquesoriasis, welche in dieser Alterskategorie die häufigste Form ist, die eng mit Infektionskrankheiten verknüpfte Psoriasis guttata sowie die bevorzugt an Extremitätenstreckseiten auftretende mikropapulöse Psoriasis, die Kopfhaut- und Nagelpsoriasis und die zumeist als annuläre pustulöse Psoriasis vorkommende Psoriasis pustulosa.

Bei der Behandlung der Psoriasis im Kindesalter müssen neben dem chronischen Verlauf der Erkrankung und der damit verbundenen langfristigen Therapie auch die altersspezifischen Besonderheiten wie die erhöhte Durchlässigkeit und UV-Empfindlichkeit der kindlichen Haut sowie das bei gewissen Medikamenten bestehende Risiko für Langzeitnebenwirkungen und Wachstumshemmung berücksichtigt werden. Ausserdem sind zahlreiche Medikamente, die gegen die Psoriasis im Erwachsenenalter eingesetzt werden, nicht für die Anwendung bei Kindern zugelassen. Nach der Entschuppung, wofür bei Kindern vorzugsweise harnsäurehaltige Cremes

anstatt Salicylsäure eingesetzt werden, kommt in der Mehrzahl der Fälle eine topische Therapie zur Anwendung. Die topische Behandlung erfolgt am häufigsten mit Kortikosteroiden, wobei aber nur Wirkstoffe der Klasse II und in Ausnahmefällen Wirkstoffe der Klasse III eingesetzt werden dürfen. Die topischen Kortikosteroide, die höchstens über eine Zeitdauer von sechs Wochen angewendet werden dürfen, zeigen eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Behandlung mit dem bewährten Steinkohleteer besitzt im Vergleich zu den Kortikosteroiden eine bessere therapeutische Breite und eine anhaltendere Wirkung, wobei sich aber die Geruchsbelästigung, Verfärbung und die Phototoxizität als nachteilig erweisen. Das typischerweise bei der Plaquesoriasis indizierte Dithranol, das bei Kindern ohne Einschränkungen eingesetzt werden kann, hat sich gut bewährt und führt in der Mehrheit der Fälle zu hohen Remissionsraten. Das Vitamin-D₃-Analogon Calcipotriol, welches aufgrund zahlreicher, gut dokumentierter Studien das bei der Psoriasis im Kindesalter am besten untersuchte Lokalthapeutikum ist, zeigt eine ähnliche oder sogar bessere Wirksamkeit als die Kortikosteroide der Klasse II.

Die Phototherapie und Balneophototherapie, die vorteilhafterweise mit topischen Präparaten kombiniert werden, sind einfach anwendbar und erweisen sich bei der Behandlung der Psoriasis von Kindern in vielen Fällen als wirksam. Allerdings muss bei der Indikation zu einer Phototherapie im Kindesalter beachtet werden, dass wegen der höheren UV-Empfindlichkeit der kindlichen Haut ein beträchtliches Risiko für die spätere Entwicklung von UV-induzierten Hauttumoren besteht.

Eine systemische Therapie ist im Kindesalter nur bei schweren Verlaufsformen der Psoriasis und bei der pustulösen Psoriasis indiziert, wobei in erster Linie eine kurzfristige Behandlung mit Cyclosporin A angewendet werden sollte. Methotrexat sollte dagegen nur bei schweren Fällen von Psoriasisarthritis mit drohender Gelenkdestruktion oder allenfalls bei der pustulösen Psoriasis, der psoriatischen Erythrodermie oder der ausgedehnten Plaquesoriasis eingesetzt werden. Die Biologika, welche sich zur Behandlung der mittelschweren und schweren Psoriasis und der Psoriasisarthritis im Erwachsenenalter sehr gut bewährt haben, werden nach ersten Berichten inzwischen auch bei Kindern erfolgreich angewendet. ●

Dr. Gabriella Hänggi