

# Psoriasisupdate: Künftiges Therapieziel ist «absolute Beschwerdefreiheit»



Dr. med. Dr. sc. nat. Alexander Navarini, Oberarzt i.V.

**Interview mit Dr. med. Dr. sc. nat. Alexander Navarini, Dermatologische Klinik des Universitätsspitals Zürich**

*Mit den heutigen Therapiemöglichkeiten ist man dem anzustrebenden Ziel der absoluten Beschwerde- und Symptommfreiheit bei Patienten mit Plaquesoriasis so nahe wie noch nie. Wir sprachen mit dem Psoriasis-spezialisten Dr. med. Alexander Navarini über diesbezügliche Strategien, die Einführung zeiteffizienterer Therapiekonzepte, die zentrale Rolle des Hausarztes bei Komorbiditäten sowie die Kriterien bei der Wahl des geeigneten Biologics bei Schwerbetroffenen, die zusätzlich von einer Lokalbehandlung profitieren können.*

*Wie hoch ist etwa der Anteil der Psoriatiker in der Bevölkerung, und wie häufig sind Patienten nur leicht beziehungsweise schwer betroffen?*

**Dr. med. Dr. sc. nat. Alexander Navarini:**

Etwa 2 bis 3 Prozent der kaukasischen Bevölkerung ist von Psoriasis betroffen. In asiatischen und afrikanischen Ländern tritt sie genetisch und klimatisch bedingt viel weniger auf. Etwa ein Fünftel der Patienten sind schwer betroffen und benötigen eine Photo- und/oder eine systemische Therapie.

*Welche Patienten sehen Sie in Ihrer Psoriasis-sprechstunde?*

**Navarini:** In unserer Sprechstunde behandeln wir meistens Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis, weniger häufig behandeln wir leichtere Fälle. Wir führen fast keine Erstkonsultationen durch, sondern behandeln Patienten, die uns von Hausärzten oder niedergelassenen Fachärzten zugewiesen wurden. Wir unterstützen die Kollegen in der Entscheidungsfindung sowie Therapieeinleitung und übernehmen auf Wunsch die Behandlung problematischer Psoriasisfälle.

*Bei welchem Schweregrad werden welche therapeutischen Massnahmen ergriffen? Wie lauten die Kriterien, die den Einsatz systemischer Therapien erforderlich machen?*

**Navarini:** Eine leichte Psoriasis wird lokal behandelt, ein schwerer Krankheitsverlauf macht eine Photo- und Systemtherapie erforderlich (Abbildung 1). Als

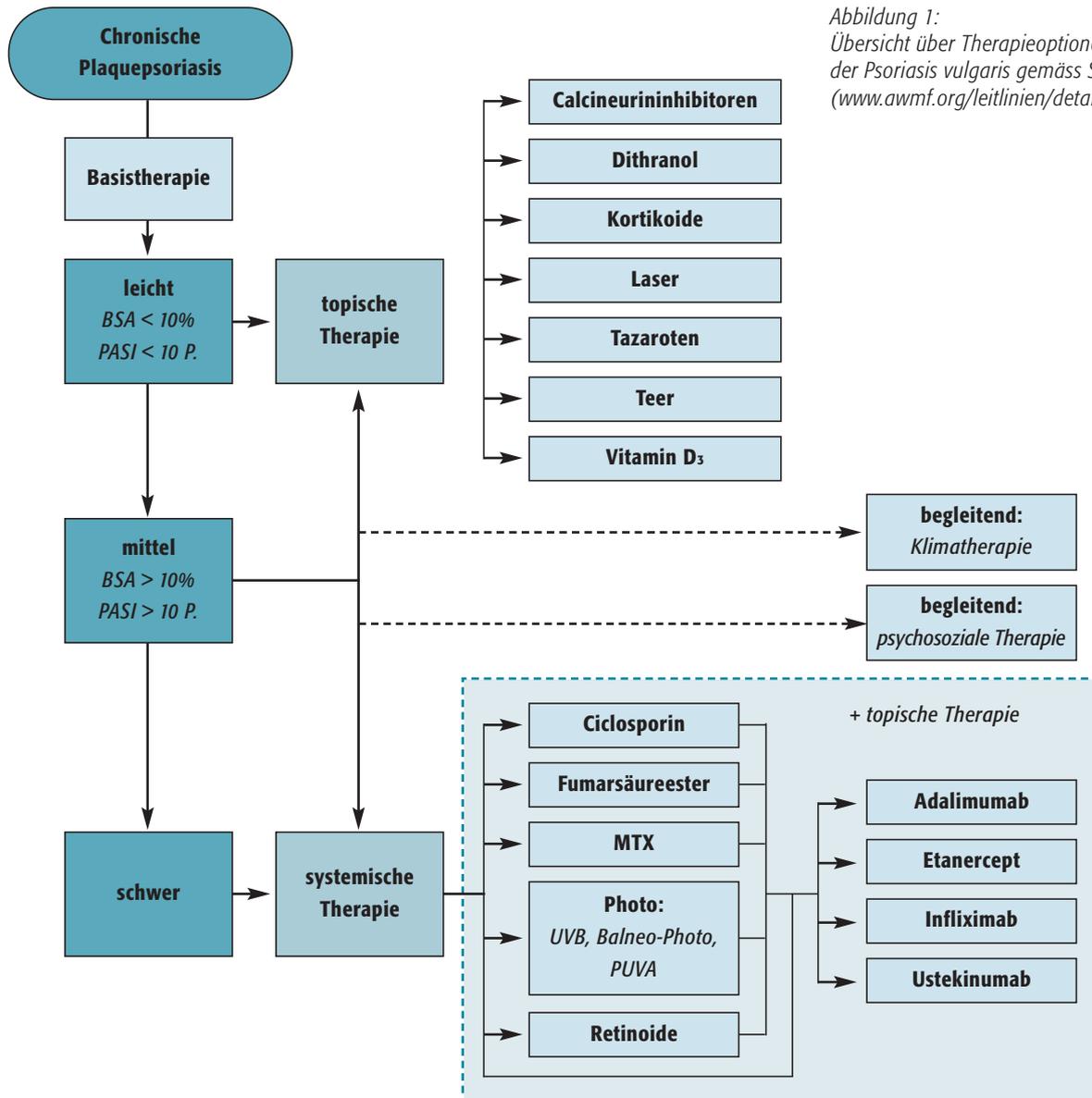


Abbildung 1:  
Übersicht über Therapieoptionen  
der Psoriasis vulgaris gemäss S3-Leitlinien  
([www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-001.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-001.html))

Kriterien für die Schwere der Erkrankung wird der Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) sowie der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) herangezogen, der die Ausprägung der Symptome und die Lokalisation berücksichtigt. Zusätzlich wird die krankheitsspezifische Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) mit einbezogen. Eine leichte Psoriasis wird definiert als  $BSA \leq 10\%$  und  $PASI \leq 10$ . Bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis liegen einer bis alle Werte über 10 Prozent.

Wenn die Lokalthherapie zur Kontrolle der Psoriasis nicht genügt, wird mithilfe der genannten Parameter die Indikation einer zusätzlichen Phototherapie gestellt. Ein Wechsel auf eine Systemtherapie erfolgt erst dann, wenn die Phototherapie nicht zum erwünschten Erfolg geführt hat. Wenn alle Therapieoptionen versagt haben, kommen schliesslich Biologics zum Zug. Heute besteht der Trend, dass

gerne nach Versagen der Phototherapie ein Biologic eingesetzt wird. Aber die Richtlinien verlangen, dass vorher eine klassische Systemtherapie getestet werden muss, was aus pharmakoökonomischer Sicht natürlich sinnvoll ist.

*Welche Lokalbehandlungen haben sich bei leichter bis mittelschwerer Ausprägung der Psoriasis am besten bewährt?*

**Navarini:** Gemäss Stufenschema bildet eine sorgfältige rückfettende Hautpflege die Grundlage der Behandlung. Danach kommen in der Regel lokale Kortikosteroide, welche mit Vitamin-D<sub>3</sub>-Analoga kombiniert werden, zum Einsatz. Die Wirksamkeit von Vitamin-D<sub>3</sub>-Analoga lässt sich durch die Kombination mit Kortikosteroiden erhöhen. Die Verträglichkeit beider Wirkstoffe wird ebenso verbessert. Als weniger wirksame Monotherapie werden Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate bei leichter Psoriasis eingesetzt.

An besonderen Lokalisationen der Psoriasisläsionen, bei welchen keine Kortikosteroide angewendet werden sollten, wie etwa im Gesicht, in Körperfalten oder im Genito-Anal-Bereich, haben sich Calcineurininhibitoren (Protopic®, Elidel®) bewährt, die für das atopische Ekzem zugelassen sind. Ihr Einsatz basiert auf guten klinischen Studien. Weil sie keine atrophogene Wirkung haben, können sie bei dünner Haut eingesetzt werden, insbesondere bei Kindern mit Psoriasis.

Dithranol wird wegen seiner reizenden Wirkung und der Verfärbung der Bekleidung nur im stationären Bereich kombiniert mit Lichttherapie angewendet.

*Die Lokalbehandlung, aber auch die Phototherapie sind sehr zeitaufwendige Methoden. Hat es diesbezüglich in letzter Zeit Verbesserungen gegeben?*

**Navarini:** Weniger zeitaufwendig und letztlich auch für die Compliance sehr förderlich sind effiziente und angenehme Anwendungsformen der Präparate, zum Beispiel in Form eines Gels oder von Schaum. Es ist jetzt ein Gel erhältlich, welches das Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivat Calcipotriol in Kombination mit Betamethason enthält (Daivobet®-Gel), sowie ein Schaumpräparat mit Clobetasol (Clarelux®). Diese beiden Anwendungen werden von den Patienten sehr gut toleriert. Wünschenswert wäre auch ein Spray, den es leider noch nicht gibt. Gel oder Schaum ist schnell aufgetragen, verteilt sich leichter und zieht schneller ein. Fettende Salben hingegen werden oft von Männern wegen der Körperbehaarung nicht besonders geschätzt. Die Salbe kann nicht nur in den Haaren, sondern auch an den Kleidern kleben bleiben.

Die Phototherapie hat viele Nachteile in Bezug auf Zeitaufwand und Weg, der zurückgelegt werden muss. Nur die wenigsten Patienten haben zu Hause eine Behandlungsmöglichkeit, und diese Heimtherapien haben wegen der unkontrollierten Langzeitexposition gewisse Nachteile.

*Erfordert die Psoriasis an der Kopfhaut eine besondere Therapie?*

**Navarini:** Früher wurden sogenannte «Cremekappen» angewendet, bei welchen der ganze Kopf mit einer Betamethasoncreme eingeschmiert und der Verband über Nacht belassen wurde. Damit wurde eine gute Wirksamkeit erzielt. Auch wenn eine Baumwollkappe angezogen wurde, bleiben Abriebreste auf der Bettwäsche zurück.

Heute sind aber grosse Fortschritte bei der wirksamen Therapie der Kopfhautpsoriasis gemacht worden. Zum einen ist ein Gel mit der Kombination aus Calcipotriol und Betamethason (Xamiol®) erhältlich, das man über Nacht oder einige Stunden einwirken lassen kann. Zum anderen gibt es ein clobetasolhaltiges Shampoo (Clobex®), das ein Kortikosteroid der stärksten Klasse enthält und über 15 Minuten auf der Kopfhaut belassen und dann ausgewaschen wird.

*Psoriasis vulgaris ist häufig mit weiteren Erkrankungen assoziiert. Welche Komorbiditäten müssen im Therapiemanagement mit berücksichtigt werden? Und welche Rolle spielt der Hausarzt dabei?*

**Navarini:** Bei stark betroffenen Psoriasispatienten sind Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus, M. Crohn und auch psychische Probleme relativ häufig (Abbildung 2). Der Hausarzt spielt bei der Abklärung und

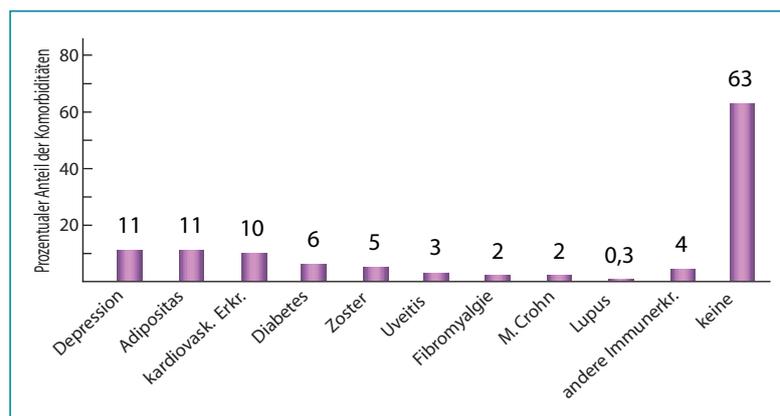


Abbildung 2: Häufigkeit der Komorbiditäten bei Psoriasis

Überwachung dieser Komorbiditäten eine zentrale Rolle. In Absprache mit ihm konzentriere ich mich auf eine an die Komorbiditäten angepasste System- oder eine Biologicstherapie. Bei bereits vorliegender Niereninsuffizienz oder arterieller Hypertonie wird auf Cyclosporin eher verzichtet, und unter anderem bei Leberproblemen kein Methotrexat eingesetzt. Im Falle von Tuberkulose beziehungsweise vor deren Behandlung sollten auch keine Biologics verwendet werden und bei Hepatitis B schliesslich weder Biologics noch andere Immunsuppressiva.

Die Ursache vieler psychischer Probleme ist meistens bei der Psoriasis-erkrankung selbst zu suchen. Wenn bei Patienten die Behandlung erfolgreich ist und praktisch keine Plaques mehr vorhanden sind, verbessert sich ihr psychischer Zustand fast immer. Eine psychologische Mitbetreuung ist auf jeden Fall eine gute Option. Aber viel zentraler ist es, eine gute Abheilung der Psoriasis zu erzielen.

Tabelle (Empfehlungen nach A. Navarini):

**Welches ist das beste Biologic für Patienten mit schwerer Plaquesoriasis?**

	<b>Adalimumab</b>	<b>Infliximab</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Ustekinumab</b>
Unabhängige Erwachsene	First Line	Second Line	First Line	in Diskussion
Behandlungsunterbruch vorgesehen	-	-	++	-
Übergewichtiger Patient	+	+++	+	++
Kind	+	+	+++	-
Fokus auf schnelle Besserung	++	+++	-	++
Wirksamkeit als wichtigster Faktor	++	+++	-	++
Sicherheit als wichtigster Faktor	++	+	++	+
Kurze biologische Halbwertszeit	-	-	+	---
Psoriasisarthritis	+	+	+	(+)

*Verbessern sich die Komorbiditäten unter Biologics?*

**Navarini:** In Bezug auf die Komorbiditäten hat man keine ersichtlichen Erfolge nachweisen können. Nur bei der Psoriasisarthritis können sowohl die Haut als auch die Gelenke von einer Therapie mit TNF-Alpha-Antagonisten profitieren. Ob die Biologics einen günstigen Effekt bei kardiovaskulären Risiken und beim metabolischen Syndrom haben, dazu gibt es keine Daten, oder ein solcher muss erst noch gezeigt werden. Es gibt im Gegenteil sogar Studien, die besagen, dass sich unter TNF- $\alpha$ -Antagonisten das Gewicht erhöht.

*Welche Biologics stehen heute für die schwere Psoriasis zur Verfügung, und worin unterscheiden sie sich?*

**Navarini:** Für die Psoriasis stehen Zytokin-antagonisten zur Verfügung, die sich entweder gegen den Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) (Adalimumab/Humira®; Etanercept/Enbrel®; Infliximab/Remicade®) oder gegen IL-12/23 (Ustekinumab/Stelara®) richten. Den Zytokinen IL-12 und IL-23 wird eine zentrale Rolle bei der Differenzierung und Ausbreitung von Th1- und Th17-Zellen zugeschrieben. Diese setzen ihrerseits die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  in Gang, welche für die Entstehung und Unterhaltung der Entzündungsreaktion bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis von grosser Bedeutung sind.

TNF- $\alpha$ -Antagonisten sind auch für die Psoriasisarthritis zugelassen und werden wöchentlich subkutan (Etanercept), alle zwei Wochen (Adalimumab) oder alle acht Wochen als Infusion (Infliximab) verabreicht. Patienten unter Ustekinumab erhalten in der Erhaltungsphase alle zwölf Wochen eine Injektion.

*Was sind die Erfahrungen bezüglich Nebenwirkungen?*

**Navarini:** Publierte Vier-Jahres-Daten zeigen, dass eine Behandlung mit Ustekinumab nicht mit

einer erhöhten Anzahl von Infektionen einhergeht. Auch ist die Tumorraten nicht erhöht. Kardiovaskuläre Probleme entsprachen zwar der erwarteten Inzidenz, die bisherigen Ergebnisse, insbesondere in der Anfangsphase der Therapie, werden aber noch unter Experten diskutiert. Weitere Daten zu grösseren Patientenkollektiven werden mehr Aufschluss über die Langzeitsicherheit geben.

Bei den in der Schweiz zugelassenen TNF- $\alpha$ -Antagonisten kann auf langjährige Erfahrung zurückgegriffen werden. Vor der Therapie müssen Infektionen, insbesondere Tuberkulose, ausgeschlossen werden. An das vermehrte Auftreten von schweren Infektionen muss gedacht werden. Inwieweit ein leicht erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Melanoms besteht, ist fraglich. Nicht nur bei chronischen Infektionen, sondern auch bei Herzinsuffizienz dürfen TNF- $\alpha$ -Antagonisten nicht eingesetzt werden.

*Gibt es Kriterien dafür, welche Patienten von welchen Biologics profitieren können?*

**Navarini:** Hierzu verweise ich auf eine Tabelle, die ich an den «Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen», welche vom 15. bis 18. Juni 2011 stattfanden, präsentiert habe. Darin habe ich aufgrund meiner persönlichen Erfahrungen die Einsatzkriterien von Biologics dargelegt.

*Können Patienten, die nicht auf einen der TNF- $\alpha$ -Antagonisten ansprechen, trotzdem von einem anderen TNF- $\alpha$ -Hemmer profitieren?*

**Navarini:** Es gibt keine Daten, die zeigen, dass Patienten gegenüber einer Blockade des Botenstoffs TNF- $\alpha$  selbst resistent werden. Hingegen können sie gegen das Medikament resistent werden. Patienten, die mit den Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern behandelt wurden (Infliximab oder Adalimumab), können durch die Immunabwehr gegen das Medikament resistent werden. In diesen Fällen kann der Wechsel auf das



Abbildung 3: Patient A vor und nach der Behandlung mit Adalimumab



Abbildung 4: Patient B vor und nach der Behandlung mit Phototherapie

nicht vom Immunsystem neutralisierbare Etanercept geprüft werden. Wenn keine Psoriasisarthritis im Spiel ist, stellt die Therapie mit Ustekinumab eine weitere Option dar. Bei den TNF- $\alpha$ -Antagonisten müssen gemäss den Richtlinien des Bundesamtes für Gesundheit in erster Linie Adalimumab oder Etanercept eingesetzt werden. Bei Therapieversagen kommt in zweiter Linie Infliximab zum Einsatz, welches aufgrund seiner Wirkungsstärke die höchste Ansprechrate aufweist. Ustekinumab hingegen ist ein First-Line-Medikament.

*Gibt es auch Vergleichsstudien zu TNF- $\alpha$ - und IL12/IL-23-Hemmern?*

**Navarini:** Es sind kürzlich verschiedene Studien zum Vergleich von IL12/IL-23-Hemmern mit Etanercept erschienen. Etanercept ist das kurzfristig am schwächsten wirkende Biologic. Ustekinumab zeigte eine um 17 Prozent höhere Ansprechrate als Etanercept.

*Hat sich die Lebensqualität von Patienten mit schwerer Psoriasis mit der Einführung der Biologics verbessert?*

**Navarini:** Ja, die Lebensqualität von schwer betroffenen Psoriasispatienten hat sich dank der neuen Wirkstoffe deutlich gebessert. Schwer betroffene Patienten, die unter der Behandlung mit Biologics beschwerdefrei sind, geben die Rückmeldung, dass sich ihr Leben von Grund auf verändert und sich ihre Lebensqualität enorm verbessert hat. In Zukunft wird das anzustrebende Therapieziel bei der Psoriasis die absolute Beschwerdefreiheit und das komplette Abheilen der Plaques sein, nicht mehr nur die Linderung. Bei anderen Dermatosen können wir die Erkrankung nicht gleichermassen unter Kontrolle bringen wie bei der Psoriasis.

*Wird die Lokaltherapie unter Systemtherapie weitergeführt?*

**Navarini:** Liegt eine nicht komplette Abheilung vor, ist das in der Tat der Fall. Es gibt Patienten, die problemlos täglich eine Lokalbehandlung durchführen und diesbezüglich einen guten Informationsstand haben, andere eben fetten sich nicht gerne täglich ein. Neulich haben wir untersucht, ob Patienten unter Systemtherapie eine Lokalbehandlung fortführen. Wir stellen fest, dass viele Patienten, die unter Biologithherapie noch Plaques aufweisen, die topische Behandlung weiterführen. Je mehr Plaques unter Systemtherapie übrig bleiben, desto häufiger tritt dieser Fall ein. Inwieweit Patienten tatsächlich von zusätzlichen Lokalbehandlungen profitieren können, ist zurzeit nicht durch Studien belegt. Die Bedeutung solcher Nachbehandlungen werden wir als Nächstes untersuchen.

*Wie ist die Zusammenarbeit der Dermatologie mit anderen Disziplinen organisiert?*

**Navarini:** In Planung ist derzeit eine gemeinsame Sprechstunde mit den Rheumatologen. Damit soll die bereits bestehende, konstante, informelle Kommunikation ergänzt werden. Welche Abteilung des Universitätsspitals die Psoriasisarthritispatienten betreuen wird, hängt davon ab, ob die Gelenke oder die Haut schwerer betroffen sind. Zudem versuchen wir, den Hausarzt durch enge Zusammenarbeit in die Therapie mit einzubinden. Wir sehen uns als dienstleistende Hautspezialisten, die den Patienten so rasch als möglich zurücküberweisen – viele Psoriater mit Komorbiditäten, die bisher rein dermatologisch betreut wurden, schicken wir sogar aktiv für die Abklärung zum Hausarzt. Somit arbeiten Hausärzte sehr gerne mit uns zusammen. ●

*Die Redaktion dankt Herrn Dr. med. Dr. sc. nat. Alexander Navarini herzlich für das Gespräch.*