

## Unerwarteter Rückschlag nach gutem Therapieerfolg

# **Paradoxe Psoriasis als Nebenwirkung von Anti-TNF-Therapien**

Als «paradoxe Psoriasis» werden psoriasiforme Hautläsionen bezeichnet, die sich trotz initialem Ansprechen auf die Anti-TNF-Behandlung unter dieser Therapie entwickeln. Prof. Michel Gilliet aus Lausanne, dem es mit seiner Arbeitsgruppe gelungen ist, die Pathogenese der paradoxen Psoriasis aufzuklären, berichtete aus erster Hand über das pathogenetische Konzept und über das Management dieser Nebenwirkung von Anti-TNF-Biologika.

Bei 5 Prozent der Patienten, die mit Anti-TNF-Medikamenten behandelt werden, kommt es zur paradoxen Psoriasis. Mit allen Anti-TNF-Medikamenten kann dieser unerwünschte Effekt auftreten, unabhängig von der behandelten Erkrankung (Psoriasis, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, Spondylarthritis). Die psoriasisartigen Läsionen erscheinen oft an den Handflächen, Fusssohlen oder in der behaarten Kopfhaut und können pustulös sein. Nach Absetzen des Anti-TNF-Medikamentes können die Hautläsionen noch bis sechs Monate bestehen bleiben, doch kommt es später nie mehr zu einem Rezidiv dieser unerwünschten Wirkung, wenn keine Anti-TNF-Biologika mehr verwendet werden.

### Pathogenese der paradoxen Psoriasis

Als charakteristische Auffälligkeit kommen bei paradoxer Psoriasis die beiden Zytokine Interferon-alpha und Interferon-beta, die zu den Typ-1-Interferonen gehören, in stark erhöhter Konzentration vor. Im Körper gebe es einen bestimmten Zelltyp, der rund 100-mal mehr dieser beiden Zytokine bilden könne als je-

der andere Zelltyp, so der Referent. Es handelt sich dabei um plasmazytoide dendritische Zellen (pDC), die als «antivirale Zellen» virale DNA und RNA mit den Toll-like-Rezeptoren 7 und 9 (TLR7/9) detektieren können. Als Reaktion auf die TLR-Aktivierung bilden diese Zellen Interferon-alpha in grosser Menge (antivirale Reaktion). In der Dermis von Patienten mit paradoxer Psoriasis ist eine massive Ansammlung von pDC auffindbar. Bei der Aktivierung der pDC sind zwei Phasen zu unterscheiden: Zuerst wird Interferon-alpha gebildet, dann wird TNF-alpha produziert, das in einer autokrinen Schleife die Zellen zur Ausreifung stimuliert. Ausgereifte dendritische Zellen sind nicht mehr fähig, Interferon-alpha zu bilden. Anti-TNF-Medikamente blockieren TNF-alpha der autokrinen Schleife mit dem Resultat, dass die pDC nicht zu reifen dendritischen Zellen ausdifferenzieren können und im Modus der Interferon-alpha-Produktion steckenbleiben, sodass sehr hohe Interferon-alpha-Spiegel entstehen. Durch Anti-TNF-Biologika wird die Balance, in der sich Interferon-alpha und TNF-alpha normalerweise befinden, gestört, Interferon-alpha prädominiert, und der Phänotyp der paradoxen Psoriasis entsteht. TNF-Blocker verhindern überdies die Aktivierung konventioneller dendritischer Zellen und blockieren dadurch die Stimulierung von T-Zellen. Während bei der Plaquesoriasis pathogenetisch bedeutsame CD8-T-Lymphozyten in der Epidermis in grosser Zahl anzutreffen sind, fehlen solche Zellen bei der paradoxen Psoriasis fast völlig. Anders als die T-Zell-abhängige Plaquesoriasis, die ein «Krankheitsgedächtnis» aufweist, ist die Interferon-alpha-getriebene paradoxe Psoriasis T-Zell-unabhängig und ohne «Krankheitsgedächtnis».

### Management bei paradoxer Psoriasis

Die paradoxe Psoriasis kann durch Stopp der Anti-TNF-Therapie und durch Beeinflussung plasmazytoider dendritischer Zellen behandelt werden (*Tabelle*). Topische Steroide hemmen die Funktion der pDC.

Tabelle:

#### **Therapie der paradoxen Psoriasis**

<b>Moderate bis schwere paradoxe Psoriasis</b>	<b>Leichte paradoxe Psoriasis</b>
Anti-TNF-Behandlung absetzen	Anti-TNF-Behandlung kann weitergeführt werden
Topische Therapie der Hautläsionen mit Kortikosteroiden plus systemische Therapie mit Ciclosporin, Acitretin (pustulöse paradoxe Psoriasis), Methotrexat; UV-Fototherapie	Topische Therapie der Hautläsionen mit Kortikosteroiden, evtl. in Kombination mit systemischer Therapie (Acitretin bei pustulöser paradoxer Psoriasis)
Bei Psoriasis Wechsel zu anderem Biologikum: Anti-IL-12/23-Therapie oder Anti-IL-17-Therapie	

(nach Michel Gilliet)

UV-Fototherapie bewirkt eine Depletion der pDC in der Haut. Ciclosporin hemmt die Fähigkeit von pDC, Interferon-alpha zu bilden. Derzeit werden zur Beeinflussung der pDC auch gezielt wirksame Medikamente entwickelt (Anti-BDCA2, Anti-ILT-7). Mit Inhibitoren von TLR7/9 (z.B. IMO-8400) wird zudem versucht, den Antrieb zur Interferon-alpha-Produktion zu hemmen. Auch Hemmsubstanzen des Interferonsignals befinden sich in Entwicklung, zum Beispiel Sifalimumab (Anti-Interferon-alpha) und Anifrolumab (Anti-Interferon-Rezeptor). ▲

#### Alfred Lienhard

Quelle: Joint EADV/AAD Session beim 26. Kongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 15. September 2017 in Genf.

## kurz & bündig

- ▲ Bei der paradoxen Psoriasis handelt es sich nicht um eine Krankheit, sondern um eine Nebenwirkung, die bei Behandlungen mit allen Anti-TNF-Biologika vorkommen kann.
- ▲ Anders als die Psoriasis entsteht eine paradoxe Psoriasis unabhängig von T-Zellen. Weil ein immunologisches Gedächtnis fehlt, kommen bei betroffenen Patienten keine Rezidive vor, wenn keine Anti-TNF-Medikamente mehr verwendet werden.
- ▲ Bei Fällen mit moderater bis schwerer paradoxer Psoriasis wird empfohlen, Anti-TNF-Biologika abzusetzen und die Hautläsionen topisch und systemisch zu behandeln. Zur Weiterbehandlung der Psoriasis als Grundkrankheit können Biologika mit anderem Wirkmechanismus eingesetzt werden.