

## Internationale Psoriasis-Konferenz

# Therapieerfolg bei Psoriasis neu definiert

Zum fünften Mal organisierte die International Federation of Psoriasis Associations (IFPA) die «World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference». Besonderes Kennzeichen dieses Meetings ist der interdisziplinäre Wissensaustausch zwischen Dermatologen, Rheumatologen, Grundlagenforschern und Patientenorganisationen. Die interdisziplinären Sessions vermitteln einen umfassenden Überblick über die neuesten Erkenntnisse zu Biomarkern und Psoriasisdiagnostik, zur Bedeutung von Genetik und Umweltfaktoren sowie zu den neuen Therapieansätzen und den damit erreichbaren Behandlungserfolgen. Eine zentrale Frage lautete: Was sind heute die Behandlungsziele?

Über tausend Delegierte aus der ganzen Welt waren nach Stockholm zu diesem Meeting gekommen. In seiner Eröffnungsrede wies IFPA-Präsident Prof. Lars Ettarp aus Stockholm, Schweden, auf die enormen Wissens- und Therapiefortschritte der letzten Dekade hin: «Besser denn je verstehen wir die Komplexität der Erkrankung sowie die Wege, über die auch ihre Komorbiditäten die Betroffenen auf vielfache Weise beeinträchtigen können.» Alle drei Jahre führe daher die IFPA Dermatologen, Rheumatologen und weitere an der Betreuung von Psoriasispatienten involvierte Gesundheitsexperten und Patientenvertreter bei dieser interdisziplinären Konferenz zusammen.

### Immunologie der Psoriasis: Melanozyten als Zielzellen einer spezifischen Autoimmunreaktion

Die immunologischen Mechanismen, die der Entwicklung einer Psoriasis zugrunde liegen, werden heute immer besser verstanden. Wie Prof. Jörg Prinz aus München, Deutschland, erörterte, sieht die Psoriasis auf den ersten Blick wie das Ergebnis einer entfesselten Keratinisierung aus. Dennoch wurde auch schon frühzeitig in der Erforschung der Pathogenese erkannt, dass auch T-Zellen eine Rolle spielen müssen – so zum Beispiel durch die «Übertragung» wie auch «Heilung» einer Psoriasis über eine allogene Knochenmarkstransplantation (1,2), das Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin, verschiedene T-Zell-abhängige Effekte oder auch die klonale T-Zell-Vermehrung in psoriatischen Hautläsionen (3). Inzwischen ist das Wissen um die Pathogenese konkreter – und so sind es heute verschiedene zielgerichtete Therapien zur Hemmung des T-17-Signalwegs, die sich als besonders effektiv erwiesen haben und dadurch die Bedeutung dieses Signalwegs untermauern konnten (4).

Anhaltspunkte zur Pathogenese lieferte auch die Beobachtung der erblichen Prädisposition. Insgesamt sind heute über 60 Genloci identifiziert, die zu dieser Prädisposition beitragen können und nahezu alle ihre Funktion im Bereich der angeborenen und erworbe-

nen Immunantwort haben, berichtete Prinz. Allerdings ist ihr Beitrag zur Risikoerhöhung mit einem Anteil von 20 bis 30 Prozent grossenteils schwach – mit einer Ausnahme: Als Hauptrisikogen zum Erwerb einer Psoriasis wurde das HLA-Klasse-1-Allel HLA-C\*06:02 identifiziert.

Das von diesem Allel kodierte HLA-Klasse-1-Molekül hat die Aufgabe, zytoplasmatische Peptidantigene an die T-Zell-Rezeptoren von CD8-positiven T-Zellen zu präsentieren. Die bisher wenig beachteten CD8-positiven Zellen spielen, wie man inzwischen erkannt hat, eine wichtige Rolle bei der Psoriasis, und das Allel HLA-C\*06:02 fördert eine spezifische Autoimmunantwort dieser Zellen gegen Melanozyten. Die Melanozyten sind somit die spezifischen Zielzellen der zellulären Autoimmunreaktion bei der Psoriasis (5).

Als Nächstes wurde nach der immunogenen Peptidstruktur gesucht, welche die Autoimmunreaktion induziert, und dabei das ADAMTS-like protein 5 (ADAMTSL5) identifiziert. Neben diesem von Melanozyten produzierten Peptid können auch kreuzreaktive Peptide aus der Umgebung die spezifische Autoimmunreaktion gegen Melanozyten triggern, erläuterte Prinz weiter. Das erklärt den Beitrag von Umweltfaktoren zur Entwicklung einer Psoriasis (6). Diese Erkenntnisse erlauben eine neue Sicht auf die Psoriasispathogenese.

### «Treat to target» setzt sich durch – aber was ist das optimale Target?

In der Therapie der Psoriasis wurden gerade in den letzten Jahren mehrere neue und effektive Optionen eingeführt. Doch gerade auch wegen der grossen Auswahl besteht ein Bedarf der Professionalisierung, betonte Prof. Peter van de Kerkhof aus Nijmegen, Niederlande. Um hier zu einheitlich hohen Standards zu gelangen, müssen noch verschiedene Herausforderungen bewältigt werden.

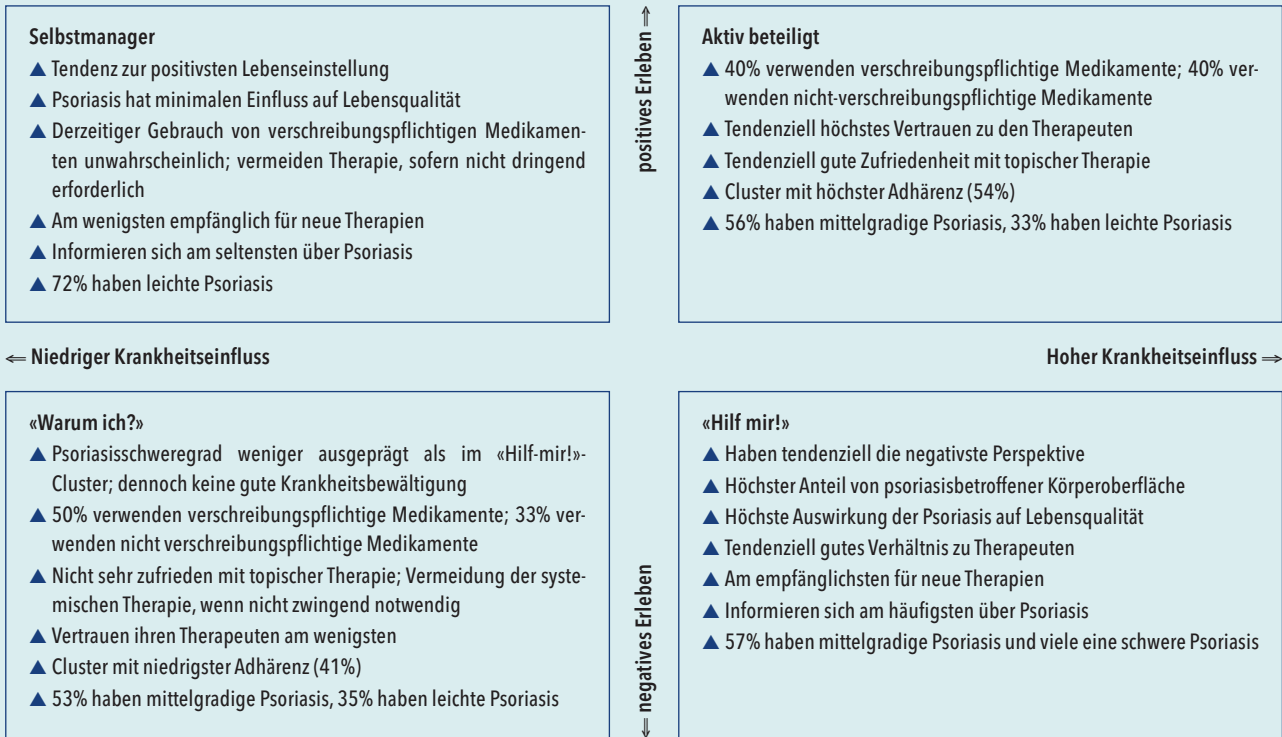
Unter dem Schlagwort «Treat to target» wird heute eine Therapiestrategie propagiert, die sich an klar

Kasten:

### Patienten-Typisierung soll Adhärenz verbessern

Psoriasispatienten haben unterschiedliche Bedürfnisse und Erwartungen, betonte Prof. Anthony Bewley aus London (UK) auf einem Satellitensymposium von Leo Pharma bei der IFPA-Konferenz. Durch entsprechende Forschungen wurden die Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis bestimmt und so vier verschiedene typische Patientenprofile herausgearbeitet (siehe *Abbildung*). Diese verschiedenen Typen haben unterschiedliche Bedürfnisse, was die Therapieziele und die medizinische Betreuung betrifft. Die Identifikation des Patiententyps und das Verständnis seiner Bedürfnisse können helfen, die Therapieadhärenz zu erhöhen, betonte Bewley. Dabei ist zu beachten, dass ein Patient im Laufe der Erkrankung auch seinen Patiententyp verändern kann. Insgesamt soll die Anpassung des Managements an das aktuelle Patientenprofil dazu beitragen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

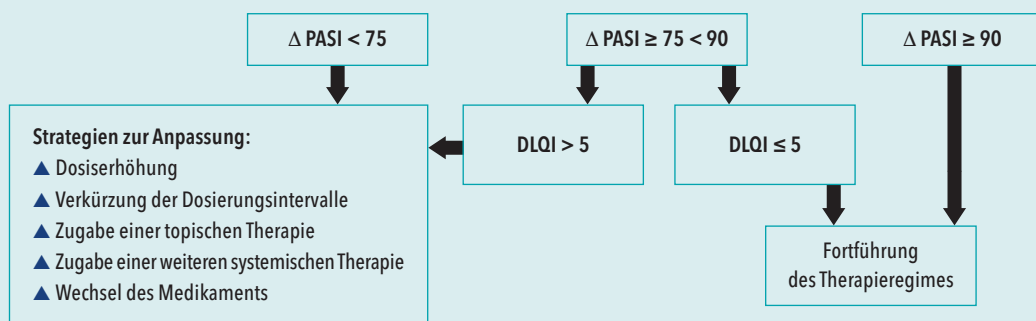
### Die vier Patientenprofile der Psoriasis und ihre Charakteristika



Quelle: Vortrag Bewley

Abbildung:

### Vorschlag neuer Zielwerte bei Psoriasis



DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index

Quelle: Algorithmus nach Mrowietz et al. (7) mit geänderten Zielwerten

definierten Zielen orientiert. Wird das Ziel nicht erreicht, sollte die Therapie intensiviert werden; erst bei Erreichen des Ziels sollte eine Reduktion der Therapie erwogen werden. Eine solche zielorientierte Therapie benötigt allerdings ein klares Therapieziel, eine Möglichkeit der

Messbarkeit, ob das Ziel erreicht wurde, sowie verfügbare Therapieoptionen, um dieses Ziel auch erreichen zu können, erläuterte van de Kerkhof. Er stellte deshalb auch die Frage, ob ein solches generalisierbares Ziel im Falle der Psoriasis überhaupt denkbar ist.

Dabei ist es nicht nur die Heterogenität der Psoriasis, die eine Zieldefinition erschwert, sondern auch das unterschiedliche Spektrum an Komorbiditäten, die bei einer optimalen Therapie mit berücksichtigt werden sollten: So weisen beispielsweise etwa 30 Prozent der Patienten mit Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis auf. Weitere Erkrankungen, bei denen eine Assoziation mit Psoriasis beschrieben wurde, sind kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren, aber auch Morbus Crohn, Angsterkrankungen, Depression und Schlafstörungen. Auch für diese Komorbiditäten sollten die Dermatologen sensibilisiert werden, forderte van de Kerkhof: «Wir müssen viel tiefer als in der Haut behandeln.»

Eine wichtige Frage bei der Zieldefinition ist die nach den Wünschen der Patienten. Hierzu präsentierte van de Kerkhof die Ergebnisse einer noch unpublizierten aktuellen dänischen Befragung. Diese zeigte, dass das zentrale Thema, das 14 von 15 Patienten als das ultimative Therapieziel nannten, die vollständige Klärung der Haut von Psoriasisereffloreszenzen war. Erst bei den sekundären Zielen, deren Beseitigung gewünscht wurde, ergaben sich Unterschiede zwischen den Befragten – hier wurden genannt: körperliche Symptome, Stigmatisierung, Einflüsse auf Alltagsaktivitäten, Beeinträchtigungen durch die Therapie, soziale und psychische Probleme.

Dank der neuen und besonders effektiven Therapieoptionen, die in den letzten Jahren hinzukamen, sind diese Ziele heute durchaus realistisch, betonte van de Kerkhof: «Heute haben wir die Möglichkeiten der Krankheitskontrolle auf einem sehr hohen Level.» Deshalb sei es auch an der Zeit, die Messlatte für die Therapieziele, die heute bei einem PASI  $\geq 75$  liegt (7), höherzuschrauben. Van de Kerkhof plädierte stattdessen für einen PASI-Zielwert von 90 (siehe *Abbildung*). Die nächste Stufe, die heute durchaus machbar erscheine, ist für ihn die proaktive Therapie, um zukünftige Psoriasiserschübe zu verhindern und so einen anhaltenden Zustand der Gesundheit für die Patienten zu ermöglichen. **Adela Zatecky ▲**

#### Referenzen:

1. Gardembas-Pain M et al.: Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990; 126(11): 1523.
2. Eedy DJ et al.: Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990; 300(6729): 908.
3. Menssen A et al.: Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 1995; 15(155): 4078-4083.
4. Girolomoni G et al.: The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(10): 1616-1626.
5. Arakawa AK et al.: Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med* 2015; 212(13): 2203-2212.
6. Sewell AK et al.: Why must T cells be cross-reactive? *Nat Rev Immunol* 2012; 12(9): 669-677.
7. Mrowietz U et al.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1-10.