

TITEL

Psoriasis vulgaris

Mehr als nur eine Hauterkrankung

Von Marc Alexander Radtke, Katharina Herberger, Nadine Franzke und Matthias Augustin / Zwei bis drei Prozent der Bevölkerung der westlichen Industrieländer leiden an Psoriasis. Damit ist sie eine der häufigsten Hauterkrankungen. Doch die Psoriasis geht auch mit zahlreichen Begleiterkrankungen einher.



Die Komorbiditäten reichen von Gelenkmanifestationen bis hin zu kardiovaskulären Komplikationen. Die Psoriasis wird somit in den Formenkreis der Systemerkrankungen eingeordnet und auch als solche therapiert. Mehr denn je ist es erforderlich, aktiv nach Komorbiditäten zu fahnden, um diese im Patienten- und Therapiemanagement zu berücksichtigen. Nur so lassen sich auch Medikamenten-Interaktionen ausschließen.

Individuelle Auslösefaktoren

Die Psoriasis ist eine gutartige, genetisch determinierte, chronisch rezidivierende Erkrankung, die mit der Ausbildung erythemato-squamöser Plaques sowie einer meist silbrig glänzenden Schuppung einhergeht. Sie beginnt häufig im frühen Erwachsenenalter; jedoch sind auch Erstmanifestationen im Kindesalter und bei älteren Erwachsenen zu beobachten. Die Einjahres-Prävalenz in Deutschland beträgt 2,1 Prozent (1, 2). Circa 1,6 Millionen Personen (Männer und Frauen etwa gleich häufig) sind betroffen; über 90 Prozent weisen einen chronischen Verlauf auf.

Epidemiologisch lässt sich eine Typ-1-Psoriasis mit einer Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr mit meist positiver Familienanamnese und deutlicher genetischer Kopplung zu den Klassen „Human leucocyte antigen“ (HLA)-Cw6 und -DR7 von einer Typ-2-Psoriasis mit einer Erstmanifestation jenseits des 40. Lebensjahres und einem Gipfel in der 6. Lebensdekade unterscheiden. HLA sind spezifische Gewebsantigene, die, verantwortlich für viele Erkrankungen, zur Diagnose herangezogen werden. Die psoriatische Entzündungsreaktion wird von einer komplexen kutanen Immunreaktion getragen, in der aktivierte T-Lymphozyten mit Th1- und Th17-Muster (T-Zellen vom T-Helfer-Zelltyp) und entsprechenden Zytokinprofilen eine zentrale Rolle spielen.



Durch spezifische, wahrscheinlich bakterielle Antigene kommt es nach Prozessierung durch Antigen-präsentierende Zellen zur Aktivierung von T-Zellen, die nach Interaktion im Lymphknoten in die Haut zurückwandern und dort über die Ausschüttung von Mediatoren und Zytokinen wie TNF- α , Interferon- γ oder Interleukinen unter anderem Keratinozyten, Endothelzellen und Fibroblasten stimulieren. Durch weitere Induktion proinflammatorischer Moleküle und Einwanderung von Entzündungszellen in die Haut wird eine Entzündungskaskade aufgebaut, die zur Entstehung entzündlicher psoriatischer Läsionen führt.

Nicht auf die Haut beschränkt: Eine Psoriasis kann sich auch an den Gelenken manifestieren.

Foto: Superbild

Als erbliche Dispositionskrankheit ist die Typ-1-Psoriasis genetisch verankert, während die Manifestation häufig von exogenen Faktoren abhängt. Zu den häufigen Auslösern gehören akute und chronische Infekte wie Entzündungen der oberen Luftwege, der Nasennebenhöhlen oder Bronchitiden. Ebenso können akute Virusinfektionen für einen Schub prädisponierend sein.

Auch Medikamente können als Auslöser oder Trigger fungieren. Hierzu gehören Betablocker, ACE-Hemmer, Herzmedikamente (Chinidin), Lithium, Antibiotika (Tetracycline), aber auch Antimalariamittel wie Chloroquin. Veränderungen im Hormonsystem können sich sowohl positiv als auch negativ auswirken: Bei Schilddrüsenerkrankungen oder in der Schwangerschaft kann sich das Hautbild verschlechtern oder verbessern. Pubertät und Menopause sind häufig Zeitpunkte, in denen eine Psoriasis neu auftritt oder sich eine bestehende Schuppenflechte verändert. Bei jedem Patienten können individuelle Auslösefaktoren zum Tragen kommen, sodass eine ausführliche Anamnese und Fokussuche zum diagnostischen Standard gehören.



Abbildung 1: Chronisch stationäre Plaque-Psoriasis

Klinische Manifestationen

Die Hautveränderungen sind gekennzeichnet durch die drei Charakteristika Erythem (Rötung), Desquamation (Schuppung) und Induration (Verdickung der Haut). Die Schuppung kann stark variieren oder kaum vorhanden sein; die Schuppen können wie dicke pflastersteinartige Platten aufliegen.

Je nach Manifestation und Ausbreitung unterscheidet man diverse Formen der Psoriasis, die individuell sehr unterschiedlich verlaufen können (3). Zu den klassischen Prädilektionsstellen gehören die Streckseiten der Gelenke und Extremitäten, die distalen Rückenpartien, die Sakralregion, Kopfhaut und Nagelorgane.

Fotos (1-5): Radtke

Die häufigste klinische Manifestationsform ist die chronisch stationäre Psoriasis vom Plaque-Typ (Abbildungen 1 und 2). Häufig nach Infekten zeigt sich die Psoriasis guttata mit kleinen tröpfchenförmigen roten

Papeln mit silbriger Schuppung als akut exanthematische Form. Die Hautveränderungen kommen am gesamten Körper vor und sind häufig Erstmanifestationen bei Kindern oder Jugendlichen. Übergänge in die chronisch stationäre Form werden regelmäßig beobachtet.



Abbildung 2: Ganzkörperbefall bei Plaque-Psoriasis

Eher selten ist die Psoriasis inversa mit starkem Befall der großen Körperfalten wie Achselhöhle (Axilla), Leisten (Inguinalregion), Anal-, Bauch- und Brustfalte. Aufgrund der Okklusion kommen häufig Infektionen mit Hefepilzen oder Corynebakterien hinzu, die als Triggerfaktoren fungieren können und mitbehandelt werden sollten. Die klassischen Prädilektionsstellen bleiben häufig ausgespart. Eine begleitende Adipositas ist bei dieser Form nicht selten.

Die Variante der Psoriasis erythrodermica mit generalisierter Rötung geht häufig mit erheblichen Allgemeinsymptomen einher. Aufgrund der Ähnlichkeit zu anderen Hauterkrankungen ist eine sorgfältige Differenzialdiagnose notwendig, um andere Erkrankungen mit dem Leitsymptom Erythrodermie sicher zu unterscheiden. Die Pustulosis palmoplantaris ist eine eigenständige Erkrankung mit sterilen Pusteln an Händen und Füßen. Diese können das Nagelorgan komplett zerstören und die Funktionsfähigkeit erheblich einschränken.

Die Kopfhaut ist bei circa 40 Prozent der Patienten, oft auch isoliert befallen (4). In der Regel findet man scharf begrenzte, stark schuppene und entzündlich gerötete Herde (Abbildung 3). Die Intensität kann so stark sein, dass die Stellen nach dem Kämmen oder Haarewaschen bluten. Vor allem wenn die Stirn-Haar-Grenze befallen ist, fühlen sich viele Patienten stigmatisiert. In Kombination mit einem seborrhoischen Ekzem der Gesichts- und Kopfhaut zeigt sich der Befall der Stirn-Haar-Grenze häufig auch als »Seborrhiasis«.



Abbildung 3: Psoriasis capitis

Bei 40 bis 60 Prozent der Patienten zeigt sich die psoriatische Entzündungsreaktion im Bereich von Nagelbett und -matrix (Abbildung 4). Bis zu 70 Prozent der Patienten mit einer Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis, PsA) haben auch Nagelveränderungen; diese gelten als bedeutendes diagnostisches Frühsymptom der PsA. Symptome sind die Bildung von Tüpfelnägeln durch punktförmige Entzündungsvorgänge in der Nagelmatrix mit typischer Grübchenbildung, Leukonychien, Nageldystrophien, subunguale Hyperkeratosen, Ölflecken (durch Hyper- und Parakeratose im Nagelbett induzierte gelbliche Eigenfarbtöne) sowie Einblutungen (4).

Die Psoriasis ist aber nicht ausschließlich eine Haut-, sondern vielmehr eine Systemerkrankung. Die PsA weist ähnliche immunologische Pathomechanismen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf (5, 6). Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung leiden Psoriasis-Patienten deutlich häufiger an Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms mit Bluthochdruck, Fettleibigkeit sowie Glucoseregulations- und Fettstoffwechselstörungen, was die kardiovaskuläre Mortalität maßgeblich steigert (8, 9). Das Risiko für einen Herzinfarkt ist bei jungen Psoriasis-Patienten besonders hoch (10). Auch das Risiko eines Schlaganfalls ist bei schwerer Psoriasis erhöht (11).



Abbildung 4: Nagelpsoriasis

Vor diesem Hintergrund müssen Ärzte und Apotheker im Krankheitsmanagement weitreichend umdenken. Hautärzten kommt nicht nur die wichtige Funktion bei der Früherkennung der PsA, sondern auch von metabolischen Komplikationen wie Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus zu. Ebenso sind Wechselwirkungen zwischen antipsoriatischen Systemtherapeutika und der Komedikation der Patienten zu berücksichtigen (12).

Es ist erwiesen, dass Psoriasis-Patienten vermehrt an Depressionen leiden. Etwa ein Fünftel hegt gelegentlich Selbstmordgedanken. Der Bedarf an psychotropen Pharmaka ist erhöht (12). Laut Studien nehmen Patienten mit schwerer Psoriasis 1,5-mal mehr Antidepressiva als die Normalbevölkerung ein (13). Bei Psycholeptika beträgt das Verhältnis 1 : 2,6. Alkoholkonsum und Nikotinabusus sind überdurchschnittlich häufig erhöht (14).

Als assoziierte inflammatorische Arthritis ist die PsA von entzündlichen Veränderungen auch der gelenknahen Ansätze von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln (Enthesitis), von Gelenken (Synovitis), Knochen und Knochenmark (Ostitis, Osteomyelitis) sowie des periostalen Gewebes (Periostitis) geprägt (15-19). Aufgrund ihrer klinischen und serologischen Eigenschaften wird sie zu den seronegativen Spondarthritisiden gezählt (20). Die Abgrenzung der PsA von anderen (Spond-)Arthritisiden ergibt sich aus der klinischen Manifestation, der Assoziation mit Psoriasis und möglicherweise auch immunologischen Charakteristika (21, 22).

Bei der entzündlichen Beteiligung von Entesen, Knochen und Gelenken beobachtet man bei der PsA proliferative Veränderungen wie Verkalkungen und Hyperostosen bis hin zur knöchernen Gelenkversteifung (Ankylose), aber auch erosive Veränderungen und Knochendestruktion. Im Krankheitsverlauf sind bei mehr als 40 Prozent der PsA-Patienten

fünf oder mehr Gelenke betroffen; bei bis zu 20 Prozent kommt es zu einer progressiven Zerstörung betroffener Gelenke.

Nach neueren Untersuchungen leiden mehr als 20 Prozent der Psoriasis-Patienten an einer PsA (23, 24). Bei acht von zehn treten die Hautsymptome vor den Gelenkmanifestationen auf. Bei jeweils circa 10 Prozent treten die Symptome zeitgleich auf oder die Gelenke erkranken vor der Haut (Abbildung 5).



Abbildung 5: Gelenkmanifestation (Psoriasis-Arthritis)

Lebensqualität beeinträchtigt

Ein Drittel der Patienten erleidet schwere Einbußen an Lebensqualität (24). Diese sind durch körperliche, aber auch psychische Symptome bedingt: gestörte Persönlichkeitsentfaltung und berufliche Entwicklung, Mangel an sozialen Kontakten, Minderung des Selbstwertgefühls, Hilflosigkeit und Erschöpfung (26-31). Nur ein Viertel der Patienten ist zufrieden mit dem Therapieerfolg. Die Noncompliance liegt bei 40 Prozent. Die Schwere des Krankheitsverlaufs korreliert mit der Behandlungsdauer und dem Risiko, den Arbeitsplatz zu verlieren.

Grundlage der Psoriasis-Versorgung in Deutschland ist die 2006 publizierte S3-Leitlinie der AWMF (32). Zur Erfassung der Versorgungssituation wurden 2005 und 2007 zwei deutschlandweite Versorgungsstudien mit mehr als 3500 Patienten durchgeführt (25, 33). 2007 wurden bundesweit in 142 dermatologischen Praxen und Kliniken die bedeutsamen Qualitätsindikatoren der Psoriasis-Versorgung und Daten zu früheren Therapien, klinischen Merkmalen der Erkrankung, einer möglichen Gelenkmanifestation sowie Begleiterkrankungen erfasst (34). Zwar hatten sich die Indikatoren der Versorgungsqualität nach Einführung der S3-Leitlinie im Vergleich zu 2005 deutlich gebessert, jedoch klagte ein bedeutender Teil der Patienten nach wie vor über hohe Einbußen an Lebensqualität (35).

Die Versorgung ist auch unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten sehr bedeutend (36). Eine 2005 publizierte Studie in Deutschland untersuchte die direkten und indirekten Kosten einer Psoriasis-Therapie. Pro Patient und Jahr entstanden dem Gesundheitssystem 864 Euro Kosten; davon entfielen 60 Prozent auf verschreibungspflichtige Medikamente und 22 Prozent auf stationäre Behandlungen. Die Patienten selbst mussten 596 Euro jährlich für rezeptfreie Medikamente und Hilfsmittel bezahlen. Indirekte Kosten betragen 1440 Euro (37).

Eine weitere in Deutschland vor der Zulassung der Biologicals durchgeführte retrospektive »Cost-of-illness«-Studie ermittelte Gesamtkosten in Höhe von 6709 Euro jährlich, von denen 2299 Euro für die stationäre Behandlung, 2014 Euro für Medikamente, 1039 Euro für indirekte Kosten sowie 794 Euro vom Patienten selbst ausgegeben wurden. Je schwerer die Erkrankung, umso höher waren die Kosten. Für die leichte bis mittelschwere Form fehlen diese Daten bislang (38).

Optionen zur topischen Therapie

Eine dauerhafte Heilung der Schuppenflechte ist derzeit nicht möglich. Jedoch können die Krankheitszeichen so weit unterdrückt werden, dass der Patient über lange Zeit symptomfrei bleibt.

Zur medikamentösen Behandlung gibt es heute eine Vielzahl an topischen und systemischen Präparaten. Pathophysiologisch stehen bei der systemischen Therapie die Hemmung der T-Zell-Aktivierung und/oder Extravasation, die direkte Zytokinblockade mit TNF- α -Antagonisten oder IL-12/IL-23p40-Antikörpern sowie die Hemmung der Keratinozytenproliferation im Vordergrund.

Mehr als 95 Prozent der Patienten in dermatologischer Behandlung erhalten Topika (Tabelle 1; 39, 40), zum Teil kombiniert mit einer systemischen Therapie oder einer Lichtbehandlung. Über viele Jahre hinweg war die Behandlung mit topischen Steroiden gängiger Standard.

Tabelle 1: Topische Substanzen für die Therapie der Psoriasis (1)

Substanz	Zubereitung
Harnstoff (Urea)	standardisierte Rezepturen (5 bis 10 Prozent)
Salicylsäure	standardisierte Rezepturen (3 bis 5 Prozent)
Anthralin (Dithranol, Cignolin)	standardisierte Rezepturen (0,05 bis 2 Prozent), für Kurzzeittherapie maximal 4 Prozent
Topische Glucocorticoide	Diverse Wirkstoffklassen
Vitamin D3 und -Analoga, Kombinationspräparate	Calcipotriol, Tacalcitol, Calcitriol, Calcipotriol + Beta-methasondipropionat (als fixe Kombination)
Topische Retinoide*	Tazaroten (0,05 und 0,1 Prozent)
Calcineurin-Inhibitoren (off label)	Pimecrolimus (1 Prozent), Tacrolimus (0,03- und 0,1 Prozent)

*) Fertigarzneimittel seit November 2007 in Deutschland nicht mehr im Handel; verordnungsfähig über internationale Apotheken

Je nach Hautbefund und Entzündungsintensität werden mittelstarke bis starke Glucocorticoide (Klasse II bis IV) eingesetzt. Die Wirksamkeit und die vergleichsweise schnelle Ansprechrates sind limitiert durch die vermehrte Tendenz zum Rebound nach Therapieende sowie durch das atrophogene Potenzial und die Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Die Therapie mit topischen Glucocorticoiden der Klasse III (Betamethasondipropionat zweimal täglich) führt bei etwa der Hälfte der Patienten zur deutlichen Verbesserung oder vollständigen Abheilung der Hautläsionen. Mit Glucocorticoiden der Klasse IV (Clobetasol-17-propionat zweimal täglich) wird in den meisten Studien ein solcher Therapieerfolg bei 68 bis 89 Prozent der Patienten beobachtet.

Die Entwicklung nicht steroidaler topischer Antipsoriatika (Vitamin-D₃-Analoga) bedeutete einen Meilenstein. Die hohe Wirksamkeit bei vergleichsweise geringem Nebenwirkungsspektrum wurde in zahlreichen randomisierten Studien bewiesen. Insbesondere die fixe Kombination aus Glucocorticoiden und Vitamin-D₃-Analoga hat sich als effizient, nebenwirkungsarm und gut praktikierbar etabliert und ermöglicht nach initialem Ansprechen und Stabilisierung des Befunds eine Reduktion der Behandlung mit topischen Steroiden (41). Ein Hauptteil der antipsoriatischen Wirkung liegt in der Hemmung der Keratinozytenproliferation und einer Erhöhung der Zelldifferenzierung. Daneben zeigen sich auch immunmodulatorische Effekte.

Calcipotriol wird zu Beginn täglich zweimal, dann ein- bis zweimal, Tacalcitol einmal und Calcitriol zweimal dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen. Bei Calcipotriol ist zu beachten, dass nicht mehr als 15 g täglich und nicht mehr als 100 g wöchentlich Creme oder Salbe auf maximal 30 Prozent der Körperoberfläche appliziert werden. Für Tacalcitol gilt als tägliche Höchstmenge 10 g auf etwa 15 bis 20 Prozent der Körperoberfläche. Eine Langzeittherapie mit Calcipotriol sollte bevorzugt intermittierend erfolgen.

Dithranol (Anthranol, Cignolin) als synthetisches Teerderivat war bis in die frühen 80er-Jahre in Europa das am meisten verwendete Lokalthérapeutikum bei Psoriasis vulgaris. Aufgrund seiner hautirritierenden und färbenden Effekte wurde es zunehmend verdrängt. Nach wie vor kommt die Dithranol-Therapie, mit Ausnahme der Kurzkontakttherapie, insbesondere stationär zum Einsatz. Die gleichzeitige topische Anwendung von Salicylsäure oder Harnstoff verstärkt über eine bessere Absorption die Wirkung von Dithranol-Cremes. Die gleichzeitige Verabreichung von fotosensibilisierenden Medikamenten kann deren fotosensibilisierende Wirkung verstärken.

Eine Dithranol-Creme sollte wegen der irritativen Wirkung mittels Fingerling oder Handschuh aufgetragen, aber nicht im Gesicht und rund um die Augen eingesetzt werden. Die Therapie

erfolgt meist über vier bis acht Wochen. Erhaltungs- oder Langzeittherapien sind nicht praktikabel und bieten keine Vorteile.

Zur Reduktion der Schuppenbildung hat sich drei- bis fünfprozentige Salicylsäure in unterschiedlichen Öl- und Vaseline- oder spezifischen Creme- und Salbengrundlagen bewährt. An Regionen mit stärkerer Schuppung und geringer Hautempfindlichkeit kann die Salicylsäure-Konzentration bis zu zehn Prozent erhöht werden.

Die rückfettende Behandlung mit Harnstoff und wirkstofffreien Grundlagen ist essenzieller Teil der Psoriasis-Therapie. Im Vordergrund steht die Wiederherstellung der Hautbarriere. Wichtig ist, die Therapie stets dem wechselnden Hautstatus anzupassen.

Tazaroten wurde als Gel (0,05 und 0,1 Prozent) 1997 in Deutschland zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris zugelassen. Es ist ein potentes Aretinoid der 3. Generation. Die Wirkung tritt rasch nach Behandlungsbeginn ein und hält bis zwölf Wochen nach deren Ende an. Sie beruht nach derzeitigem Verständnis auf einer Entzündungshemmung und einer Verminderung der epidermalen Proliferation. Aufgrund einer möglichen Hautreizung empfiehlt sich, mit einer geringen Konzentration (0,05 Prozent) zu beginnen. Bei guter Verträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit kann man nach einer bis zwei Wochen auf die höhere Dosis übergehen. Das Präparat wird als dünner Film exakt auf die betroffenen Hautareale (nicht mehr als 10 Prozent der Körperoberfläche) aufgetragen. Das Fertigarzneimittel ist seit November 2007 nicht mehr in Deutschland erhältlich, kann aber über internationale Apotheken bezogen werden.



Etliche topische Antipsoriatika können als Nebeneffekte Hautbrennen und -jucken auslösen.

Foto: Superbild

0,03 und 0,1 Prozent, Pimecrolimus als einprozentige Creme erhältlich. Unerwünschte Wirkungen sind Brennen und Hautreizungen.

Kurzweiliges und energiereiches UV-Licht wirkt immunsuppressiv auf die Haut. Der Effekt stellt sich eine bis drei Wochen nach Beginn der Therapie ein, die im Allgemeinen mit gemischtem UV-A- und UV-B-Licht erfolgt. Notwendig sind mindestens 15 bis 20, zum Teil auch mehr Sitzungen (etwa drei- bis fünfmal wöchentlich). Bei ausgeprägten Psoriasis-Formen kommt die PUVA-Therapie (Psoralen plus UV-A) zum Einsatz. Als lichtsensibilisierender Stoff wird Psoralen eingenommen oder topisch appliziert. Oberstes Ziel ist eine möglichst geringe Lebenszeitbelastung, da ein erhöhtes Hautkrebsrisiko erwiesen ist.

Systemische Therapie

Die mittelschwere bis schwere Psoriasis erfordert meist eine systemische Therapie, zum Beispiel mit Fumarsäureester, Ciclosporin A, Methotrexat oder Acitretin (Tabelle 2). Dabei müssen mögliche Kontraindikationen, Interaktionen und Unverträglichkeiten insbesondere in der Langzeittherapie beachtet werden.

Tabelle 2: Systemtherapeutika zur Therapie der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis



Calcineurin-Inhibitoren sind zur Behandlung des atopischen Ekzems zugelassen. Bei Psoriasis werden sie in begründeten Einzelfällen off-label verordnet. Insbesondere bei Läsionen im Gesicht, den Intertriginen und im Anogenital-Bereich, wo ein steroidsparender Effekt gewünscht ist, ist die Wirksamkeit belegt. Die Wirkstärke der Calcineurin-Inhibitoren ähnelt der eines Klasse-II-Corticoids. Zwei Wirkstoffe sind in Deutschland verfügbar: Tacrolimus und Pimecrolimus. Tacrolimus ist als Salbe in den Konzentrationen

Substanz	Dosierung	zugelassen für Psoriasis vulgaris	zugelassen für Psoriasis-Arthritis
Fumarsäureester	nach Schema	+	-
Methotrexat	15 bis 25 mg/Woche p.o., s.c., i.m., i.v.	+	+
Ciclosporin A	3 bis 5 mg/kg KG p.o.	+	(+)
Acitretin	30 mg initial, danach in Abhängigkeit vom Verlauf, p.o.	(+)	-
Leflunomid	20 mg/Tag p.o., später auch 10 mg/Tag, p.o.	-	+
Sulfasalazin	einschleichend 2 bis 3 g/Tag, p.o.	-	(+)
Etanercept	initial 2 x 50 mg/Woche s.c., nach 12 Wochen 50 mg/Woche s.c.	+	+
Infliximab	5 mg/kg KG als Infusion am Tag 0, nach zwei, sechs und dann alle acht Wochen	+	+
Adalimumab	initial 2 x 40 mg s.c., Erhaltungsdosis 40 mg alle zwei Wochen s.c.	+	+
Golimumab	1 x monatlich 50 mg	-	+
Ustekinumab	Körpergewicht bis 100 kg: initial 45 mg (über 100 kg: 90 mg) s.c. am Tag 0 und nach vier Wochen; Erhaltungstherapie 45 mg alle drei Monate	+	-

Zur innerlichen Therapie stehen Präparate zur Verfügung, für die hinreichende Erfahrungen zur Wirkweise bei Schuppenflechte vorliegen, die aber primär nicht gezielt für diese Indikation entwickelt wurden. Hierzu gehören Methotrexat und Ciclosporin.

Ciclosporin A wird seit 1983 in der Transplantationsmedizin eingesetzt und ist seit 1993 für die Intervalltherapie (Kurzzeit-/Induktionstherapie) und kontinuierliche Langzeittherapie der Psoriasis zugelassen. Es führt über eine Immunsuppression durch Hemmung der T-Zell-Aktivierung und verminderte Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren zu einem Rückgang der Hautsymptome. Je nach Dosis erreichen 50 bis 70 Prozent der Patienten, die täglich 2,5 bis maximal 5 mg/kg KG einnehmen, nach durchschnittlich zwölf Wochen eine partielle Remission um 75 Prozent (entsprechend Psoriasis Area and Severity Index, PASI 75) und etwa 30 bis 50 Prozent eine komplette Remission (PASI 90). In Schwangerschaft und Stillzeit ist Ciclosporin kontraindiziert.

Eine Kombination mit topischen Präparaten ist möglich und häufig auch sinnvoll, da dies ohne Wirkungsverlust zu Einsparungen der Ciclosporin-Dosis führen kann. Die Kombination mit einer Lichttherapie verbietet sich.

Ciclosporin ist vor allem zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris Erwachsener zu empfehlen, die mit einer topischen und/oder Lichttherapie nicht ausreichend behandelt werden können. Hier hat es ein vertretbares Nutzen-Risiko-Verhältnis. In der Langzeittherapie über ein bis höchstens zwei Jahren ist grundsätzlich auf zunehmende Toxizität und eventuelle Abnahme der Wirksamkeit zu achten.

Methotrexat (MTX) gehört zu den ersten Immunsuppressiva in der Behandlung schwerer Entzündungen. Das Präparat wurde zunächst für die Behandlung von Neoplasmen entwickelt, da es die Vermehrung von sich schnell teilenden Zellen wie Tumorzellen hemmt. Die Wirksamkeit der Folsäure-Antagonisten wurde 1951 erstmals beschrieben. 1991 wurde MTX in Deutschland für die schwere Psoriasis zugelassen. Kontraindikationen ergeben sich insbesondere durch die Hepato- und Nephrotoxizität, Knochenmarkssuppression sowie

andere schwere Nebenwirkungen.

Die MTX-Therapie wird meist mit 5 bis 15 mg/Woche begonnen und dann individuell dosiert. Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt bei 5 bis 22,5 mg/Woche. Ein klinischer Wirkungseintritt ist bei Ansprechen nach vier bis sechs Wochen zu beobachten. Sechs von zehn Patienten erreichen nach 16 Wochen einen PASI 75.

Fumarsäureester sind Verbindungen der Fumarsäure, eines Stoffwechselprodukts des menschlichen Körpers. Sie wurden 1995 für die Psoriasis-Therapie in Deutschland zugelassen und werden als Peroralia nach einem etablierten Dosisschema langsam hochdosiert. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 1,2 g/d, ist jedoch zur effektiven Therapie nicht immer erforderlich. Limitierend sind häufige gastrointestinale Nebenwirkungen und der intermittierende Flush, was zur Dosisreduktion oder zum vorzeitigen Therapieabbruch zwingen kann. Ziel ist es, eine individuelle Dosierung zu finden, mit der die Hautsymptome effektiv behandelt werden können, ohne starke Nebenwirkungen zu erzeugen. Bereits nach sechs Wochen kann ein Ansprechen der Haut beobachtet werden. 50 bis 70 Prozent der Patienten erreichen am Ende der Induktionsphase (16 Wochen) einen PASI 75.

Fumarsäureester sind als Induktionstherapie und auch in der Langzeittherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis bei Erwachsenen zu empfehlen. Eine Kombination mit topischen Medikamenten ist auch hier sinnvoll.

Der Wirkstoff Acitretin gehört in die Gruppe der Vitamin-A-Abkömmlinge (Retinoide). Die therapeutische Wirkung ist schwächer als bei anderen systemisch eingesetzten Medikamenten. Insbesondere bei pustulösen Formen ist das Präparat wirksam. Zu Beginn der peroralen Therapie wird meist höher dosiert, im Verlauf wird die Dosis dann auf ein Minimum reduziert. Ein deutliches Ansprechen ist meist erst nach vier bis acht Wochen zu verzeichnen. Häufig trocknen Haut und Schleimhäute übermäßig aus, und es kommt zu Spannungsgefühl und Juckreiz. Oft wird Acitretin kombiniert, zum Beispiel mit der Phototherapie. Als Monotherapie sind systemische Retinoide nur bedingt zu empfehlen; sie sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingesetzt werden.

Biologicals in zweiter Linie

Zeigt die Standardtherapie keine ausreichenden Erfolge sowie bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen, kommen die Biologicals zum Zug: die TNF- α -Blocker Etanercept, Infliximab, Adalimumab und Golimumab sowie der Interleukin-12/Interleukin-23 (IL-12/23)-Antikörper Ustekinumab. Die Biologicals haben in der Zweitlinien-Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris sowie der Psoriasis-Arthritis inzwischen einen hohen Stellenwert.

Kriterien für den Einsatz sind vor allem der klinische Schweregrad und hier nicht nur der PASI, sondern auch der Body-Surface-Area-Parameter (BSA) sowie die Lebensqualität der Patienten (43). Die Biologicals sollen die T-Zell-Aktivierung hemmen, aktivierte T-Zellen eliminieren, die Lymphozyten-Extravasation blockieren, proinflammatorische Zytokine abfangen und schließlich die Immunabweichung normalisieren (44).

Biologicals zeigen sehr gute Erfolge bei sonst therapieresistenten Verläufen. Obwohl nicht Therapeutika der ersten Wahl, werden sie für die Behandlung von „High-need-Patienten“ ausdrücklich empfohlen. Die TNF- α -Blocker wurden sowohl bei der Psoriasis als auch bei der PsA in zahlreichen qualitativ hochwertigen Studien untersucht (45-52). Sie sind für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen, wenn alle anderen verfügbaren und zugelassenen Systemtherapeutika einschließlich MTX und Ciclosporin nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder aufgrund von Vorerkrankungen oder Interaktionen nicht eingenommen werden können.

Angriff am TNF- α

Etanercept ist ein Fusionsprotein aus zwei p75-Anteilen des TNF-Rezeptors, die an den Fc-Teil eines humanen IgG1-Immunglobulins gekoppelt sind. Es wird subkutan zweimal oder einmal wöchentlich im Abstand von drei bis vier Tagen in einer Gesamtdosis von 50 mg/Woche appliziert (Tabelle 2). Mehr als 70 Prozent der Patienten erreichen in der Erhaltungstherapie eine 75-prozentige Verbesserung des Befunds, gemessen am PASI.

Als einziges Systemtherapeutikum ist Etanercept zur Therapie der juvenilen Psoriasis ab dem

vollendeten achten Lebensjahr zugelassen.

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der vermutlich sowohl freies als auch membran- und rezeptorgebundenes TNF- α bindet und antagonisiert. Bei vielen Patienten verbessert sich der Hautbefund bereits in der zweiten Woche signifikant. Mehr als 80 Prozent der mit Infliximab behandelten Patienten erreichten nach zwölf Wochen einen PASI 75.

Adalimumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der freies TNF- α bindet und inaktiviert. Mehr als 75 Prozent der Patienten erreichen nach zwölfwöchiger Therapie eine 75-prozentige Verbesserung des Hautbefunds.

Der neueste TNF- α -Antagonist ist Golimumab, das im November 2009 auf den deutschen Markt kam. Es wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde unter anderem für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen. Der Antikörper wird subkutan nur einmal monatlich (50 mg) verabreicht. Indikation ist die aktive oder fortschreitende Psoriasis-Arthritis, wenn andere Behandlungen unzureichend angesprochen haben. Eine Kombination mit MTX ist ebenso wie die Monotherapie möglich.

Kontraindikationen für den Einsatz von TNF-Antagonisten sind akute oder chronische Infektionen, insbesondere eine latente Tuberkulose, da es bei der Blockade von TNF- α zu einem Wegfall des protektiven stabilisierenden Effekts auf die Tuberkulose-Granulome kommen kann und mit TNF- α ein bedeutender Faktor in der »Kontrolle« der Tuberkulose gehemmt wird (53). Bei einer latenten Tuberkulose ist zunächst eine Prophylaxe mit Isoniazid nach den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts angezeigt, die in aller Regel über neun Monate fortgeführt werden sollte. Die Therapie mit TNF-Antagonisten kann vier Wochen nach Beginn der Prophylaxe eingeleitet werden.

Weitere Kontraindikationen sind Herzinsuffizienz der Stadien NYHA III und IV, Schwangerschaft und Stillzeit. Erhöhte Vorsicht ist geboten bei hämatologischen Veränderungen wie Leuko- und Thrombozytopenie sowie demyelinisierenden Prozessen und Neoplasien in der Vorgeschichte. Vor und während der Therapie sind Infektionen sicher auszuschließen.

Vor allem bei einer Gelenkbeteiligung (PsA) sind die TNF- α -Antagonisten zu bevorzugen, da sie sowohl bei der Psoriasis als auch der Gelenkentzündung eine gut belegte Wirksamkeit haben. Grundsätzlich gibt es für die Reihenfolge der Antikörper und Fusionsproteine keine Vorgaben. Für die Wahl des Biologikums sind die Vortherapien, Begleiterkrankungen und -medikationen, Compliance des Patienten und individuelle Therapieziele von Bedeutung.

Interleukin-Blockade

Seit Mitte Februar 2009 ist Ustekinumab auf dem Markt. Der monoklonale Antikörper hemmt selektiv die p40-Untereinheit der Zytokine Interleukin 12/23 und durchbricht dadurch die Stimulation einer T-Zell-getragenen Entzündungsreaktion an der Haut. Das Medikament wird gewichtsadaptiert dosiert (Tabelle 2). Auch hier erreichen mehr als 75 Prozent der Patienten nach 24 Wochen eine 75-prozentige Verbesserung ihres Hautbefunds. Die subkutane Gabe nur vier Mal jährlich macht die Therapie für die Patienten sehr komfortabel. Es empfiehlt sich, den Injektionstermin mit dem quartalsüblichen ärztlichen Besuch zu kombinieren, was die Compliance erhöhen kann.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Biologika die Behandlungserfolge vor allem in der Systemtherapie der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis bedeutend verbessern konnten.

/

Literatur

...bei den Verfassern

Regionale Psoriasisnetze

Zukunftsweisend ist neben der Erforschung neuer Therapien auch die Erhebung klinischer Daten. Daher starteten die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, der Berufsverband der Deutschen Dermatologen und das Kompetenzzentrum

Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm) unter Leitung von Professor Dr. Matthias Augustin das bislang größte Registerprojekt in der Dermatologie in Deutschland: PsoBest soll Langzeitdaten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sammeln (www.psobest.de). Parallele Projekte sind in weiteren elf Staaten der EU und Nordamerikas geplant oder in Umsetzung.

PsoBest wird innerhalb der nächsten vier Jahre 3500 Psoriasis-Patienten einschließen, die mit konventionellen Systemtherapeutika und Biologicals behandelt und über fünf Jahre beobachtet werden sollen. Pro Therapiearm sind jeweils 500 Patienten vorgesehen.

Nach aktuellen Daten werden mindestens 50 Prozent der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis nicht nach dem neuesten Stand der Evidenz und der medizinischen Notwendigkeit versorgt. Um dies zu verbessern, wurden und werden bundesweit in vielen Regionen Deutschlands regionale Psoriasisnetzwerke gegründet. Das Projekt PsoNet begleitet Planung, Gründung und Unterhaltung der Psoriasisnetze (www.psonet.de). Beauftragte Einrichtung für die Projektbegleitung und Evaluation ist das CVderm. Die Gründung weiterer regionaler Netze ist geplant.

Die Autoren

Marc Alexander Radtke studierte Humanmedizin in Hamburg, legte 2003 die Ärztliche Prüfung ab und wurde im selben Jahr promoviert. Seit 2004 ist er als Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), tätig. 2007 folgte die Prüfung zum Facharzt für Dermatologie und Venerologie. Zu seinen Forschungsschwerpunkten gehören die Psoriasis und chronisch entzündliche Hauterkrankungen, Gesundheitsökonomie und Lebensqualitäts- sowie die Versorgungsforschung in der Dermatologie. 2010 wird Dr. Radtke seine kumulative Habilitationsschrift zur Versorgungsforschung am Beispiel der Psoriasis vulgaris einreichen.

Katharina Herberger studierte Medizin an der Universität Hamburg sowie als Aufbaustudiengang Molekularbiologie. 2004 erhielt sie die Approbation und wurde ein Jahr später promoviert. Zunächst als Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des UKE tätig, legte sie 2009 die Prüfung zur Fachärztin für Dermatologie und Venerologie ab. Seit 2009 studiert sie zudem »Aesthetic Laser Medicine« an der Universität Greifswald. Zu ihren Forschungsschwerpunkten gehören chronische Wunden, Gesundheitsökonomie und Lebensqualitäts- und Versorgungsforschung.

Nadine Franzke studierte Medizin in Göttingen, legte 2005 ihre ärztliche Prüfung ab und schloss Anfang 2008 ihre Dissertation ab. 2006/07 war sie als Gastärztin in der Botulinumtoxin-Spezialsprechstunde der Universität Göttingen und ist seit Mai 2007 als Assistenz- und Prüfärztin an der Klinik für Dermatologie und Venerologie, UKE, tätig.

Matthias Augustin studierte Chemie und Medizin, erhielt 1991/92 die Approbation und war ab 1996 als Oberarzt an der Universitäts-Hautklinik Freiburg tätig. Nach der Spezialisierung für das Fach Allergologie leitete er 1998 bis 2003 die dermatologische Abteilung der Klinik St. Urban in Freiburg. Im Jahr 2000 habilitierte er sich. Seit 2004 ist Augustin Professor für Gesundheitsökonomie und Lebensqualitätsforschung am Department für Dermatologie, UKE. Seine Forschungsschwerpunkte sind Psychosomatische Dermatologie, Dermatotherapie und Phytopharmakologie, Pharmakoökonomie und Outcome-Forschung in der Dermatologie.

Für die Autoren:

*Dr. med. Marc Alexander Radtke
Universitätsklinikum
Martinistraße 52
20246 Hamburg
[m.radtke\(at\)uke.de](mailto:m.radtke(at)uke.de)*

■ [Links zum Titelbeitrag](#)

■ [Außerdem in dieser Ausgabe...](#)

