

Psoriasis: Konzepte, Strategien und Therapieziele

G. Wozel, M. Aringer

Einleitung

Die letzten Jahre haben unser Bild der Psoriasis verändert. Noch immer steht die wesentliche Beteiligung der Haut mit der damit zwangsläufig verbundenen mehr oder minder sichtbaren „Offenlegung“ der Erkrankung für die Umwelt im Vordergrund. Dazu kommt neu, dass die entzündliche Systemerkrankung Psoriasis wie andere systemische Entzündungskrankheiten einen (unter mehreren) kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Das bedeutet einen Paradigmenwechsel, weil systemische Therapien vermutlich deutlich häufiger indiziert sind, als man früher dachte. Diese Therapien haben gleichzeitig durch die Einführung mehrerer sehr wirksamer sog. Biological Response Modifiers erhebliche Verstärkung erfahren, sodass auch für schwerste Formen der Erkrankung und der damit bei jedem fünften Patienten verbundenen Arthritis heute wirksame Therapien zur Verfügung stehen. Neuere Therapieansätze geben wieder tiefere Einblicke in die Immunpathogenese der Erkrankung, sodass die Psoriasis regelrecht zur Modellerkrankung für T-Zell-vermittelte Pathogenese geworden ist. Daraus ergeben sich für die nahe Zukunft weitere Therapieansätze.

Gerade vor diesem Hintergrund, dass die „Hauterkrankung“ Psoriasis heute als gut behandelbare Systemerkrankung wahrgenommen werden muss, ist es bedrückend, dass aktuelle Versorgungsdaten für Deutschland gegenwärtig eine definitive medizinische Unterversorgung zeigen [Augustin, M.; Reich, K.; Radtke, M.A.; et al., 2007; Augustin, M.; Krüger, K.; Radtke, M.A.; et al., 2008]. So werden sowohl konventionelle Systemtherapeutika als auch Biologicals nicht im erforderlichen Ausmaß eingesetzt. Angesichts dieser Disproportion ist es notwendig, das Krankheitsbild in Form einer Übersicht erneut

zu besprechen und die heute verfügbaren Therapiemöglichkeiten und -ziele darzustellen.

Epidemiologie

Die Psoriasis gehört mit einer Prävalenz von 2 bis 3 Prozent in Europa zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen in der Dermatologie. Weltweit bestehen große Häufigkeitsunterschiede, wobei dafür genetische Faktoren (zum Beispiel bestimmte Indianerstämme) oder Ernährungsgewohnheiten (Schutz durch ungesättigte Fettsäuren in der Kaltwasserfisch-Ernährung der Eskimos) verantwortlich gemacht werden. Für die Stadt Dresden weist eine Studie an der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus mit Unterstützung des BMBF eine Punktprävalenz von exakt 2,71% aus [Eiermann, S.; Barth, J.; Wozel, G., 1995] und liegt damit genau im Bereich der Angaben anderer Autoren [Brandrup, F.; Green, A., 1981; Farber, E. M.; Nall, L., 1998; Christophers, E., 2001]. In Deutschland leiden somit etwa 2 Millionen Patienten an Psoriasis. Aus epidemiologischer Sicht lassen sich in Europa häufigkeitsstatistisch zwei unterschiedliche Psoriasisstypen unterscheiden [Henseler, T.; Christophers, E., 1985]. Der Typ 1 ist durch positive Familienanamnese, frühes Manifestationsalter (< 40. Lebensjahr) und in der Regel schwereren klinischen Verlauf charakterisiert. Es findet sich zudem eine starke Assoziation zu HLA Cw 6, Dr 7, B13 oder B17. Die Unterschiede zu Typ 2 sind in Tab. 1 aufgeführt.

Pathogenese

Vorstellungen zur Pathogenese der Psoriasis waren über Jahrzehnte Gegenstand teils kontroverser wissenschaftlicher Auseinandersetzungen und wandelnder Anschauungen [Schön, M. P.; Boehncke, W. H., 2005]. Auch unser heutiges Pathogeneseverständnis ist aller Voraussicht nach inkomplett. Standen in den 70er Jahren die neutrophilen Granulozyten und deren Akkumulation durch Lipidmediatoren (zum Beispiel Leukotrien B4) oder später durch Interleukine (zum Beispiel B. IL-8) im

Zentrum der Forschung, war unter anderem die erfolgreiche Einführung von Ciclosporin A in die Therapie der Psoriasis ein Kreuz- und Angelpunkt für einen Wechsel in der pathogenetischen Betrachtungsweise. Weitere Meilensteine waren die Nutzung von CD4-Antikörpern und Mausmodelle mit genetisch induzierter schwerer kombinierter Immundefizienz (SCID) [Kess, D.; Peters, T.; Zamek, J.; et al., 2003; Nickoloff, B. J.; Bonish, B.; Huang, B. B.; et al., 2000; Nickoloff, B. J. u. Nestle, F. O., 2004]. Somit gibt es solide Hinweise, dass die Psoriasis eine T-Zell-vermittelte Immunerkrankung darstellt und damit zu einer Familie von pathogenetisch ähnlichen chronischen Erkrankungen, zu denen sonst unter anderem chronische Polyarthritis/ rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew oder Morbus Crohn zählen. Die Gemeinsamkeiten dieser Erkrankungen haben zur Präzisierung des Ausdrucks immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) geführt.

Abb. 1 stellt schematisch und vereinfacht dieses Pathogenesemodell vor, das die verschiedenen therapeutischen Angriffspunkte didaktisch gut erklären kann. Die Haut stellt durch den Bestand an unterschiedlichen Antigen-präsentierenden Zellen (APG), den T-Lymphozyten und bestimmten Effektorzellen ein kutanes Immunsystem dar. Die APG erkennen (bei Psoriasis bisher nicht definierte) Antigene in der Haut, wandern über afferente Lymphgefäße in den zugehörigen Lymphknoten und präsentieren dort immunologisch naiven (CD45RA+) T-Zellen das Antigen. Mittels Signalübertragung zwischen APG und T-Zellen werden letztere aktiviert und beispielsweise zur verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen (zum Beispiel cutaneous lymphocyte-associated antigen, CLA) angeregt. Diese

Tab. 1: Charakteristik von Typ 1 und Typ 2 der Psoriasis [Henseler, T. u. Christophers, E., 1985]

Kriterium	Typ 1	Typ 2
Häufigkeit	60 – 70%	30 – 40%
Familienanamnese	gewöhnlich positiv	selten positiv
Alter bei Beginn	< 40. Lebensjahr	> 40. Lebensjahr
HLA-Assoziation	Cw6, B13, B17	selten
Klinischer Verlauf	meist schwer	gewöhnlich leicht

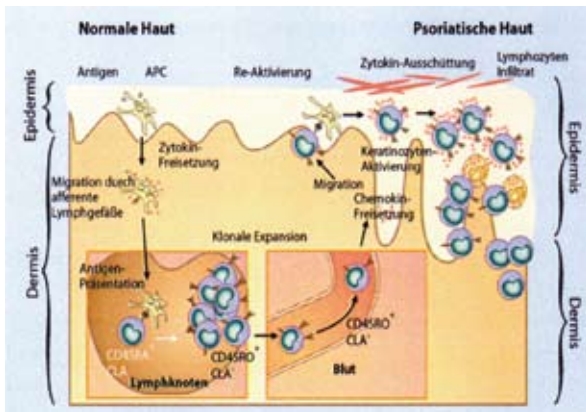


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Modells der Immunpathogenese der Psoriasis (modifiziert nach Lowes, M. A. et al., 2004)

nunmehr antigen-spezifischen Lymphozyten – wandern über das Blutgefäßsystem wieder in die Haut. Durch co-stimulatorische Interaktionen unter anderem mit Keratinozyten und APG wird eine Kaskade pro-entzündlicher Vorgänge mit Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen wie TNF α , Interferon γ , Interleukin-2, Interleukin-8 und Interleukin-11 unter anderem ausgelöst. Durch Aktivierung sekundärer Mechanismen wie der Arachidonsäurekaskade werden weitere Entzündungszellen angelockt, unter anderem neutrophile Granulozyten, woraus letztlich das charakteristische histomorphologische Bild der Psoriasis resultiert. Therapeutisch können deshalb auf sehr verschiedenen Ebenen des dargestellten Pathogeneseweges Targets gefunden werden (zum Beispiel B. T-Zell-Inhibitoren, TNF α -Antagonisten) [Gottlieb, A. B., 2003; Lowes, M. A.; Lew, W.; Krueger, J. G.; et al., 2004; Ludwig, R.; Schön, M. P., 2005]. Neueste experimentelle Untersuchungen verschieben den Akzent der

Immunregulation der Psoriasis auf das Zusammenspiel von besonderen Subpopulationen antigen-präsentierender Zellen – C11c+ TNF α -iNOS-produzierender dendritischer Zellen (TIP-DCs) im Konzert mit der erst seit wenigen Jahren bekannten Th17-Subpopulation der Helfer-T-Zellen und den heterodimären Zytokinen IL-12 und IL-23 [Trinchieri, G.; Pflanz, S.; Kastelein, R. A., 2003]. Damit sind aktuell beide Zytokine als therapeutische Targets interessant geworden (zum Beispiel durch Nutzung entsprechender IL-12p40 Antikörper wie Ustekinumab oder ABT874) [Gottlieb, A. B.; Cooper, K. D.; McCormick, T. S.; et al., 2007; Krueger, G. G.; Langley, R. G.; Leonardi, C.; et al., 2007; Kimball, A. B.; Gordon, K. B.; Langley, R. G.; et al., 2008].

Klinische Manifestationen

Am häufigsten tritt die Psoriasis vulgaris als chronisch-stationäre Form auf (Synonym: chronische Plaque-Psoriasis) Tab. 2. Das klinische Bild wird durch stabile erythemato-squamöse Plaques unterschiedlicher Größe geprägt, die nummulär, gyriert oder landkartenähnlich (sogenannte Psoriasis geographica bei letzterem Befallmuster) erscheinen können. Prädisloktionsstellen sind Streckseiten der Extremitäten, behaarter Kopf, Sakralregion sowie der Stamm mit meist partiellem Befall. Diese Form ist unbehandelt durch eine lange Bestandsdauer ohne wesentliche entzündliche Randaktivität der Läsionen gekennzeichnet. Die inverse Form (Psoriasis inversa) ist quasi das Negativbild des Befallmusters der chronisch-stationären

Psoriasis; es dominieren gerötete Herde typischerweise an intertriginösen Regionen – Inguinalfalten, Rima ani, submammär, Beugeseiten der Extremitäten oder Hand- und Fußflächen. Durch die überwiegend okkludierten Körperfalten resultieren klinisch meist flächenhafte, homogene, stärker gerötete, teils mazerierte, scharf begrenzte Läsionen ohne stärkere Schuppung. Extrem seltene Verläufe sind unter dem Begriff Psoriasis verrucosa bekannt, die durch flächenhafte, dicke, warzenähnliche Hautveränderungen betont an den Dorsalflächen der Hände und Füße charakterisiert sind [Lochno, M.; Vitez, L.; Wozel, G., 2007]. Die akut-exanthematische Psoriasis tritt vordergründig bei jüngeren Patienten auf, die dem Psoriasis-Typ 1 zuzuordnen sind. Sie zeigt einen hohen Eruptionsdruck der psoriatischen Läsionen (klinisch zum Beispiel Psoriasis punctata). und überwiegend eine Stammbetonung. Als Triggerfaktoren sind bei dieser Form häufig Infekte der oberen Atemwege einschließlich Streptokokkenangina zu beobachten. Nagelbefall (Onychopathia psoriatica) bei Psoriasis ist relativ häufig, bei Psoriasis-Arthritis bis 80 Prozent. Seltener wird eine ausschließliche Nagelpsoriasis beobachtet. Klinisch äußern sich die charakteristischen Nagelstigmata als Tüpfelnägel (grübenförmige Einziehung der Nagelplatte), Ölfleck-Phänomen (kleine gelb-bräunliche, scharf begrenzte Flecken unter der Nagelplatte) und partielle bzw. komplette Zerstörung der Nagelplatte mit resultierender Onychodystrophie (sogenannter Krümelnagel mit aufgehobener Transparenz der Nagelplatte). Es können funktionelle Störungen, Schmerzen und erhebliche kosmetische Beeinträchtigungen bestehen, die teils berufliche Konsequenzen haben. Die psoriatische Erythrodermie ist ein schweres Krankheitsbild, das stationäre Aufnahme in einer dermatologischen Klinik erforderlich macht. Klinisch ist das gesamte Integument stark entzündlich gerötet, schuppig, teils trocken, teils exsudativ. Die Lymphknoten sind in der Regel partiell oder generalisiert angeschwollen.

Tab. 2: Klinische Manifestationsformen der Psoriasis

Chronisch-stationärer Typ	bevorzugt: Streckseitenbefall, behaarter Kopf, Sakralregion
Psoriasis verrucosa (Sonderform d. chronisch-stationären Typs)	Flächenhaft, warzenähnliche Hautveränderungen, akzentuiert an den Dorsalflächen der Hände und Füße
Akut-exanthematischer Typ	häufig als Psoriasis guttata, bei Kindern u. Jugendlichen, häufig infektgetriggert
Psoriasis inversa	Beugeseitenbefall, häufig mit Mazeration
Nagel-Psoriasis	Tüpfelnägel, Ölfleck-Phänomen, Nageldystrophie, 80% bei Psoriasis-Arthritis
Psoriatische Erythrodermie	schweres Krankheitsbild mit generalisiertem Befall und Allgemeinsymptomen
Psoriasis pustulosa	schwere pustulöse Krankheitsbilder, lokalisiert oder generalisiert
Psoriasis-Arthritis	Befall des Knochen-/Gelenkapparates axial/ peripher, meist Hautläsionen, Assoziation mit Nagelbeteiligung

Es bestehen erhebliches Krankheitsgefühl, teilweise Fieber verbunden mit Wärme- und Eiweißverlust. Die Ursache für die schweren Verläufe bleibt teils unklar; manchmal sind Fehlbehandlungen, Sonnenbrände oder Absetzen von Systemtherapeutika ursächlich anzuschuldigen.

Die Psoriasis pustulosa ist ein Oberbegriff für verschiedene pustulöse psoriatische Manifestationen, von denen zwei umschriebene (Psoriasis pustulosa palmo-plantaris Königsbeck-Barber und Acrodermatitis continua Hallopeau) und zwei generalisierte Formen (Psoriasis pustulosa generalisata von Zumbusch und Impetigo herpetiformis) abgegrenzt werden. Alle pustulösen Psoriasis-Formen sind grundsätzlich als schwer einzuschätzen. Teilweise sind hier Biologicals, insbesondere TNF α -Antagonisten, therapeutisch außerordentlich effektiv [Wozel, G.; Vitez, L., 2008].

Es gibt darüber hinaus charakteristische Psoriasisstigmata, die vor allem bei der chronisch-stationären Form beobachtet werden, jedoch nicht obligat nachweisbar sind. Sie sollen angesichts der medizin-historischen Bedeutung erwähnt werden. Durch Kratzen lassen sich von einem Psoriasisherd wie von einer Paraffinkerze mehrere lamelläre Schuppen abstreifen, die vorher nicht sichtbar waren (sog. Kerzenfleckphänomen). Wird an gleicher Stelle diese mechanische Reizung fortgesetzt, werden die blutgestauten Kapillaren im hochliegenden Papillarkörper eröffnet (sogenannte Auspitz-Phänomen oder Phänomen der punktförmigen Blutung). Schließlich ist die Psoriasis in etwa der Hälfte der Fälle durch ein positives Koebner-Phänomen (isomorpher Reizeffekt) gekennzeichnet. An den mechanisch irritierten Stellen entwickelt sich nach ca. 10 bis 14 Tagen ein neuer Psoriasisherd, der allerdings nicht einer „Alles oder Nichts“-Regel folgt [Kalayciyan, A.; Aydemir, E. H.; Kotogyan, A., 2007].

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis zeigt meist gleichzeitig charakteristische Haut-, Nagel- und Gelenkveränderungen

(Abb. 2). Die klinisch typische Arthritis kann aber auch den Hauterscheinungen voran gehen und in Einzelfällen ohne solche auftreten. Die Begriffe „Psoriasis-Arthropathie“ oder „Arthropathia psoriatica“ entstammen einem Zeitalter, in dem die Brisanz des Krankheitsbildes unterschätzt wurde. Heute sollten diese Begriffe aus dem klinischen Sprachgebrauch gestrichen werden, zumal sie die potentielle Schwere in die Nähe von mehr „belanglosen“ oder „vorübergehenden“ „Pathien“ stellt – mit teils verheerenden Konsequenzen für betroffene Patienten. Die Psoriasis-Arthritis beginnt nicht im Gelenk, sondern periartikulär. De facto werden Enthesiopathien auch bei einer hohen Zahl (noch) asymptomatischer Psoriasispatienten gefunden [Gisondi, P.; Tinazzi, I.; El-Dalati, G.; 2008]. Radiologisch finden sich nicht nur Erosionen und Gelenkdestruktion, sondern auch Knochenzuwachs (Abb. 3). Typischer Weise ist die Psoriasis-Arthritis Rheumafaktor-negativ (seronegativ) und auch Anti-CCP-Antikörper-negativ. Positive Antikörper müssen daher zur Frage führen, ob zufällig Psoriasis und rheumatoide Arthritis vorliegen. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis betrifft die Psoriasis-Arthritis auch distale Interphalangealgelenke und führt nicht selten zum Bild der Daktylitis, die aus einer Kombination von Arthritis und Tendovaginitis erklärbar ist. Der Gelenkbefall kann reihenförmig (zum Beispiel alle distale Interphalangealgelenke) auftreten, oder es können einzelne Strahlen (zum Beispiel kompletter 2. und 3. Finger, evtl. mit Handgelenkbeteiligung) betroffen sein. Etwa ein Viertel der Patienten leidet unter nächtlichen Rückenschmerzen bei einseitiger Sakroiliitis.



Abb. 2: Charakteristischer Phänotyp bei einer Patientin mit schwerer Psoriasis-Arthritis

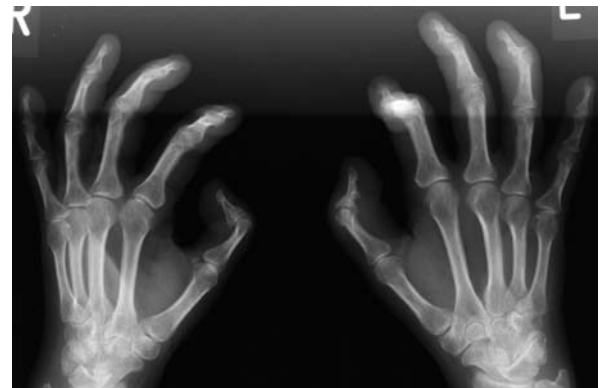


Abb. 3: charakteristische Knochen bei Gelenkveränderungen bei Psoriasis-Arthritis

Ausprägung von Haut- und Gelenkbefall korrelieren häufig schlecht. In einem hohen Prozentsatz (ca. 80 Prozent) ist aber ein Nagelbefall bei Psoriasis-Arthritis zu beobachten. Da die Manifestationen beider Kompartimente nicht zwingend miteinander einhergehen und der Befall von Knochen- und Gelenkapparat sehr unterschiedliche Muster zeigen kann, sind Klassifikationssysteme und diagnostische Kriterien gegenwärtig intensiv in wissenschaftlicher Bearbeitung. In den letzten Jahren wurden eine Reihe neuer Klassifikationskriterien für die Psoriasis-Arthritis vorgeschla-

Tab. 3: CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) -Set für die Klassifikation der Psoriasisarthritis (bei bereits gesicherter Synovitis). Bei zumindest 3 Punkten 98,7% Spezifität, 91,4 % Sensitivität im Vergleich zu anderen Arthritiden (Taylor-W, Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-2673).

1. Psoriasis	– derzeit nachweisbar (2 Punkte) – Psoriasis in der Vorgeschichte des Patienten – Familienanamnese positiv
2. Psoriatische Nagelveränderungen	– aktuell nachweisbar
3. Rheumafaktor negativ	
4. Daktylitis	– aktuell nachweisbar – rheumatologisch bestätigt in der Vorgeschichte
5. Radiographisch Knochenzuwachs	– juxtaartikulär in Röntgenaufnahmen Hände/Vorfüße

gen [Taylor W., 2006], die aber alle den wesentlichen Schritt der sicheren Diagnose einer Synovitis voraussetzen. Insbesondere die CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis)-Kriterien sind wegen ihrer Einfachheit erfolgreich (Tabelle 3) und offenbar auch bei früher Psoriasisarthritis geeignet, die Erkrankung gegen andere Arthritiden abzugrenzen [Taylor, W.; Gladman, D.; Helliwell, P.; et al., 2006; Chandran, V.; Schentag, C.T.; Gladman, D., 2007].

Definition des Schweregrades
Zweifelsohne sind die Sonderformen Erythrodermie, pustulöse Psoriasis, (überwiegende) Verläufe der aktiven und progredienten Psoriasis-Arthritis und palmoplantare Psoriasis einer schweren Psoriasis zuzuordnen [Schmitt, J.; Wozel, G., 2005].

Für die häufigste Entität – die chronisch-stationäre Psoriasis – ist die Entscheidung über den Schweregrad durch die therapeutische Einführung der Biologics sowohl akademisch als auch sozialversicherungsrechtlich ausgesprochen relevant geworden, da diese Medikamente für „mittelschwere“ bis „schwere“ chronisch-stationäre Psoriasis geprüft und zugelassen wurden. Die bislang praktizierte überwiegend subjektive Entscheidung wurde vom Gesamteindruck des klinischen Bildes auf den Arzt und den verbal geschilderten Leidensdruck des Patienten festgelegt. Da die auf diesem Wege getroffene Entscheidung weder für Dritte, noch für Sozialversicherungsträger nachvollziehbar ist, geschweige denn den Ansprüchen von Kriterien zur Vergleichbarkeit von Behandlungsergebnissen in Registern bei Studien entspricht, haben sich international folgende Instrumentarien zur Schweregradfestlegung der chronisch-stationären Psoriasis durchgesetzt:

1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)
2. Körperoberflächenbefall in % (sog. 9er Regel)
3. DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein Skalierungssystem, in das zwei Größen, nämlich Ausprä-

gungsgrad der entzündlichen Morphe und Körperoberflächenbefall in Prozent für vier anatomische Regionen (Kopf, Stamm, obere und untere Extremitäten) eingehen. Die Intensität von Rötung, Schuppung und Infiltrat wird für jedes Symptom getrennt auf einer 5er Skala bestimmt (0 = kein Befall, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer, 4 = sehr schwer). Der prozentuale Oberflächenbefall der vier anatomischen Regionen ist definiert nach: 1 = 1 – 9 Prozent, 2 = 10 – 29 Prozent, 3 = 30 – 49 Prozent, 4 = 50 – 69 Prozent, 5 = 70 – 89 Prozent, 6 = 90 – 100 Prozent. Damit variiert der PASI zwischen dem Wert 0 und maximal 72. Da keine Linearität vorhanden ist, besteht eine Redundanz im Skalierungssystem; beispielsweise werden Werte über 35 sehr selten erreicht. Vor diesem Hintergrund und dem festgelegten PASI-Mindestwerten von wenigstens 10 in den Phase III-Zulassungsstudien für die Biologics herrscht gegenwärtig Konsens darüber, dass ein PASI ab dem Wert 10 einer mittelschweren Psoriasis vom chronisch-stationären Plaque-Typ entspricht. Der PASI wurde 1978 durch Fredriksson und Pettersson im Zusammenhang mit der Einführung der Retinoide in die Therapie der Psoriasis erstmals beschrieben und hat sich als häufigstes genutztes Schweregradinstrument, vor allem bei klinischen Studien, etabliert. Vor- und Nachteile sind bekannt [Schmitt, J.; Wozel, G., 2005]. Mit einiger Erfahrung ist der PASI im Alltag unter Praxisbedingungen in wenigen Minuten zu erheben; bei Einsatz von Biologics ist er als *conditio sine qua non* anzusehen.

Der Körperoberflächenbefall berechnet sich nach der bekannten 9er-Regel: Kopf (9 Prozent), Arm (9 Prozent), Stamm 2 x 9 Prozent, Rücken, Stamm Ventralfäche 2 x 9 Prozent, Bein 2 x 9 Prozent, Genitale 1 Prozent (Richtwert: 1 Handfläche des Patienten entspricht 1 Prozent der Körperoberfläche). Auch hier beginnt ab einem Befall von ≥ 10 Prozent die Zuordnung zu dem Prädikat „mittelschwer“.

Spezielle Formen der Erkrankung und spezielle Lokalisationen (zum Beispiel Hände) müssen aber in der Regel viel

schwerer bewertet werden, als das im PASI ausgedrückt wird, weil Patienten mit dort ausgeprägtem Befall oft nicht arbeitsfähig sind und mitunter Verrichtungen des täglichen Lebens nicht durchführen können und teils sogar Gefahr laufen ihren Beruf zu verlieren. Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist ein häufig genutztes validiertes Instrumentarium zur Beurteilung der Lebensqualität [Finlay, A.Y.; Kahn, G.K., 1994]. Er ist einfach zu erheben, da durch den Patienten lediglich zehn Fragen zu beantworten sind (Skala 0 bis 30). Je höher die Werte angesiedelt sind, desto eingeschränkter ist die Lebensqualität. Eine Differenz von fünf Punkten oder mehr wird als statistisch relevant angesehen. Der dargestellte Sachverhalt hat dazu geführt, dass bei Einsatz von Biologics die Bedingungen der sog. 10er Regel erfüllt sein müssen, dass heißt PASI, Körperflächenoberbefall und DLQI sollten einen Wert von mindestens 10 aufweisen.

Für die Psoriasis-Arthritis sind bei peripherer Arthritis mehrere betroffene Gelenke und Zeichen eines destruierenden Verlaufes Alarmsignale. Für die Beurteilung der Sakroiliitis wird zum Teil der für den Morbus Bechterew entwickelte BASDAI – ein simpler, auf konkreten Fragen an den Patienten beruhender Score – in Analogie verwendet.

Triggerfaktoren, Co-Morbidität, Lebensqualität

Unabhängig von genetischen Faktoren, zum Beispiel die Suszeptibilitätsregion auf Chromosom 6p21.3 (PSORS 1) [Capon, F.; Trembath, R.C.; Barker, J.N., 2004], zeigen klinische Erfahrungen, dass durch bestimmte Triggerfaktoren die Schuppenflechte ausgelöst oder unterhalten werden kann bzw. therapeutisch schwieriger zu führen ist. Einige dieser Faktoren sind in Tabelle 4 aufgeführt. Im Therapiekonzept sollte deshalb möglichst eine Ausschaltung dieser angestrebt werden; ein Sachverhalt, der in der Praxis zugegebenermaßen nicht immer umzusetzen ist, zum Beispiel wenn für bestimmte Herz-erkrankungen β -Blocker oder bei

Tab. 4: Exogene Triggerfaktoren der Psoriasis (Auswahl)

Physikalische Traumen/mechanische Reize (Koebner-Phänomen)	z. B. Sonnenbrand, Operationen
Medikamente	z. B. Lithium, β -Blocker, Interferon, Antimalariamittel)
Infekte	z. B. Streptokokkenangina
Psychische Belastungssituationen	z. B. Konflikte

manisch-depressiver Erkrankung eine Therapie mit Lithium absolut angezeigt sind. Darüber hinaus zeigen zahlreiche epidemiologische Studien neueren Datums, dass Psoriasis-Patienten und Psoriasis-Arthritis-Patienten eine statistisch signifikant höhere Assoziation mit metabolischen Störungen wie Diabetes mellitus, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Arteriosklerose usw. aufweisen [Gelfand, J. M.; Neimann, A. L.; Shin, D. B.; et al., 2006; Gisondi, P.; Tessari, G.; Conti, A.; et al., 2007; Ludwig, R. J.; Herzog, C.; Rostock, A.; et al., 2007; Malerba, M.; Gisondi, P.; Radaeli, A.; et al., 2006; Neimann, A. L.; Shin, D. B.; Wang, X.; et al., 2006] (Tam-LS Rheumatology (Oxford) 2008; April 9, epub). Konsekutiv sind sowohl kardiovaskuläres Risiko als auch Mortalität bei Psoriasispatienten erhöht. Wie viel von dieser Co-Morbidität kausal auf den chronischen Entzündungszustand bei Psoriasis zurückgeführt werden kann und wie viel (indirekt) auf sekundäres Risikoverhalten (zum Beispiel körperliche Inaktivität, Rauchen, Alkoholgenuss) wird gegenwärtig intensiv untersucht.

Obwohl auch Langzeittherapien der Psoriasis mit konventionellen systemischen Immunsuppressiva und/oder den verschiedenen UV-Therapieformen kumulativ über die Zeitachse gesehen zu Risiken führen können, liegen zunehmend wissenschaftliche Ergebnisse vor, die eine direkte Schädigung des Gefäßendothels durch den Entzündungsstatus (nicht adäquat behandelte) Psoriasis zeigen. Ähnlich den Verhältnissen bei der rheumatoiden Arthritis können durch zirkulierende proentzündliche Zytokine Endothelzellen aktiviert und geschädigt werden, was zur endothelialen Dysfunktion mit all ihren Folgen beiträgt [Creamer, D.; Allen, M. H.; Groves, R. W.; et al., 1996; Crea-

mer, D.; Allen, M. H.; Jaggar, R.; et al., 2002; Herbrig, K.; Haensel, S.; Oelschlaegel, U.; et al., 2006]. In diesem Kontext wurde noch in den 90er Jahren das vaskuläre Endothel als inaktives Gewebe angesehen. Untersuchungen der letzten Jahre konnten hingegen das Gefäßendothel als ausgesprochen „aktiv“ charakterisieren [Marsden, P. A.; Goligorsky, M. S.; Brenner, B. M., 1991]. Zusätzlich konnten im peripheren Blut aus dem Knochenmark entstammende endotheliale Progenitorzellen (EPC) identifiziert werden, die für den Erhalt eines funktionsfähigen Endothels verantwortlich zeichnen [Asahara, T.; Murohara, T.; Sullivan, A.; et al., 1997]. Aktuelle experimentelle Untersuchungen zeigen beispielsweise bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine reduzierte Zahl von EPC sowie eine eingeschränkte Migrationsaktivität der EPC [Herbrig, K.; Haensel, S.; Oelschlaegel, U.; et al., 2006]. Diese Befunde seien als Beispiele aufgeführt. Sie ergänzen aus experimenteller Sicht die erhöhte endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen einschließlich der Psoriasis. Italienische Autoren konnten aktuell nachweisen, dass bei Krankheitsbeginn der Psoriasis keine erhöhte Inzidenz einer Co-Morbidität besteht [Naldi, L.; Chatenoud, L.; Belloni, A.; et al., 2008]. Diese Ergebnisse stützen eine mögliche Kausalität zwischen Psoriasis (Erstereignis) und Co-Morbidität (Folge). Als wichtige Konsequenz ist daraus abzuleiten, dass die Patienten frühzeitig, konsequent, jedoch vor allem effizient betreut werden müssen.

Schließlich resultiert bei Psoriasis-Patienten eine nicht unerhebliche Beeinträchtigung der Sexualsphäre (häufig Tabuthema) und im psychosozialen Umfeld sowohl familiär als auch beruflich. Die Einbuße an Lebens-

qualität bzw. psychischer Befindlichkeit ist durch umfangreiche Studien belegt und – überraschender Weise – vergleichbar mit Erkrankungen wie Arthritis, Depression, Myokardinfarkt, chronische Lungenerkrankung oder Diabetes mellitus Typ 2 [Rapp, S.R.; Feldmann, S.R.; Exum, M.L.; et al., 1999; Evers, A.M.W.; Lu, Y.; Duller, P.; et al., 2005; Augustin, M.; Krüger, K.; Radtke, M. A.; et al., 2007].

Therapie

Die Psoriasis ist trotz immenser Fortschritte bislang kausal nicht heilbar. Unabdingbare Therapieziele zur Behandlung einer Psoriasis müssen dennoch die nahezu oder komplette erscheinungsfreie Haut einschließlich der Hautanhangsgebilde (zum Beispiel Nägel) sowie ein Stop des gelenkerstörenden Prozesses und Schmerzfreiheit mit funktioneller Wiederherstellung (bei Psoriasis-Arthritis) sein.

Für die chronisch-stationäre Psoriasis sollte in der Regel nach zwölf Wochen Therapie mindestens eine PASI-Verbesserung um 75 Prozent erzielt werden (sog. PASI-75-Response). Diese Ziele können aus verschiedenen Gründen nicht immer erreicht werden. Aus dem unter Punkt sieben aufgeführten ergibt sich zwangsläufig ein weiterer wichtiger Aspekt eines Therapiezieles: Identifikation von Co-Morbiditäten und Behandlung dieser. Letzteres wird in aller Regel Aufgabe des Hausarztes sein. In Abhängigkeit von Manifestationsform, Ausdehnung, Schwere, Verlauf und Co-Morbidität stehen isoliert drei oder kombinierte Therapieoptionen zur Verfügung:

- Topische Behandlung
- Phototherapieverfahren
- Systemische Behandlung
- Kombinationsverfahren

sowie allgemein unterstützende inklusive rehabilitativer Maßnahmen. Die relevanten konventionellen Medikamente für die topische Therapie sind in Tabelle 5 aufgeführt. Teer und teerhaltige Präparate unterliegen mit Recht seit Juli 2000 der Verschreibungspflicht, um das theoretisch dis-

Tab. 5: Substanzen/Substanzklassen für die topische Therapie der Psoriasis¹⁾

		Beispiele f. Fertigpräparate
Harnstoff (Urea)	5 – 10% in standardisierten Rezepturen	Elacutan®, Nubral®
Salicylsäure	3 – 5% in standardisierten Rezepturen	Psorimed®
Anthralin (Dithranol, Cignolin)	0,05 – 2% in standardisierten Rezepturen maximal 4% für Kurzzeittherapie	Psoradexan®, Psoralon®, Micanol®
Topische Glucocorticosteroide	Referenzsubstanz: Betamethasondipropionat 0,05%	Diprosone®, Diprosalic®
Vit. D ₃ und Vit. D ₃ -Analoge	Calcipotriol, Tacalcitol, Calcitriol	Daivonex®, Curatoderm®, Silkis®
Kombinationspräparate:	Calcipotriol + Betamethasondipropionat	Daivobet®, Psorcutan Beta®, Xamiol®
Topische Retinoide ²⁾	Tazaroten 0,05% und 0,1%	Zorac®
Calcineurininhibitoren ³⁾	Pimecrolimus 1% Tacrolimus 0,03% und 0,1%	Elidel® Protopic®

- 1) Auswahl; mehrere identische Wirkstoffe werden von verschiedenen Herstellern angeboten
 2) seit November 2007 in Deutschland nicht mehr im Handel; verordnungsfähig über internationale Apotheke
 3) unterliegen der sogenannten off-label-Verordnung

Tab. 6: Photo(chemo)therapie der Psoriasis

UVA	(320 – 400 nm)
UVB	(280 – 320 nm)
UVB	(311 nm)
PUVA	- systemisch
PUVA	- Bad
PUVA	- Crème

UVA = langwellige UV-Strahlung
 UVB = mittelwellige UV-Strahlung
 PUVA = Psoralen – UV A – Therapie
 Systemisch = plus 8-Methoxy-psoralen oral
 Bad = plus 8-Methoxy-psoralen im Bad
 Crème = plus 8-Methoxy-psoralen in Crémegrundlage

Jede Photo(chemo)therapie macht die Festlegung des Hauttyps, die Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED) bzw. minimalen phototoxischen Dosis (MPD) und Dosisfestlegung in J/cm² notwendig.

kutierte karzinogene Potential durch unkontrollierte Selbstbehandlung zu mindern. Die Calcineurininhibitoren Tacrolimus (0,03 Prozent und 0,1 Prozent) und Pimecrolimus (1 Prozent) haben kein atrophogenes Potential,

zeigen kein Tachyphylaxie- oder Rebound-Phänomen und können Hautareal-unabhängig eingesetzt werden. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung von sensiblen Problemzonen wie beispielsweise Gesicht, Haaransatz oder Retroaurikularregion. Gegenwärtig unterliegt ihr Einsatz der off-label-Verordnung. Es liegen aktuelle Übersichtsarbeiten über Besonderheiten der Therapie dieser sensiblen Areale vor [Papp, K.; Berth-Jones, J.; Kragballe, K.; et al., 2007, Wozel, G., 2008].

Die wichtigen Photo(chemo)therapieformen, die teilweise einer topischen Behandlung (zum Beispiel UV B), teils einer systemischen Behandlung (zum Beispiel PUVA) zuzuordnen sind, sind in Tabelle 6 aufgeführt. Sie sind an eine apparative und personelle Mindestausstattung sowie ärztliche Erfahrung und deshalb an spezialisierte Zentren bzw. dermatologische Praxen gebunden. Allein die Bestimmung

der minimalen Erythemdosis (MED) oder minimalen phototoxischen Dosis (MPD) und Determination der therapeutischen Dosis in J/cm² erfordert Facharztwissen. Die für mittelschwere bis schwere Formen der Psoriasis vorzugsweise zum Einsatz kommenden systemischen Therapieformen beinhalten die klassischen konventionellen Substanzklassen (Fumarsäureester (zukünftig neu: Dimethylfumarat als Monopräparat), Methotrexat, Ciclosporin, Retinoide (Acitretin)) und die modernen Biologics (Tabellen 7 und 8). Für die Psoriasis-Arthritis wird in erster Linie Methotrexat eingesetzt; Leflunomid und Sulfasalazin wirken auf die Arthritis, haben aber meist keinen genügenden bzw. keinen Effekt auf die Psoriasis selbst. Bei nicht ausreichendem Erfolg werden TNFα-Blocker eingesetzt. Bei Einsatz dieser Systemtherapeutika müssen substanzspezifisch zwingend die Indikationsstellung definitiv geklärt sowie

Tab. 7: Konventionelle Substanzen zur systemischen Pharmakotherapie der Psoriasis und der Psoriasisarthritis (wenn nicht anders erwähnt nur der peripheren Gelenkbeteiligung).

Substanz	Dosierung	zugelassen für	
		Psoriasis vulgaris	Psoriasis-Arthritis
Fumarsäureester ¹⁾ (Fumaderm®)	Dosierung allmählich steigern über Wochen; max. 3 x 2 Tabl.	+	∅
Methotrexat (z.B. Lantarel®, Metex®)	15 – 30 mg/Wo, oral, sc., im., iv.	+	+
Ciclosporin A (z.B. Immunosporin®)	3 – 5 mg/kg Körpergewicht, oral	+	(+)
Acitretin ²⁾ (Neotigason®)	Initial 30 mg/d, danach in Abhängigkeit vom Verlauf, oral	+	∅
Leflunomid (Arava®)	20 mg/d oral	∅	+
Sulfasalazin (z.B. Azulfidine®)	2d – 3 g/ oral	∅	+

- 1) zukünftig als Dimethylfumarat-Monopräparat in verbesserter Galenik verfügbar (Panaclar®)
 2) überwiegend in Kombination mit Photo(chemo)therapie als sogenannte Re-PUVA-Therapie

Tab. 8: Therapie der chronisch-stationären Psoriasis vulgaris und der Psoriasisarthritis (inklusive Formen mit Achsen skelettbeteiligung) mit Biologics

Internationale Freibezeichnung	Handelsname	zugelassen für	
		Psoriasis vulgaris	Psoriasis-Arthritis
Alefacept ¹⁾	Amevive TM	+	∅
Efalizumab	Raptiva [®]	+	∅
Etanercept	Enbrel [®]	+	+
Infliximab	Remicade [®]	+	+
Adalimumab	Humira [®]	+	+

1) zugelassen in USA, Canada, Israel, Schweiz; Zulassung für EU wird geprüft

Voruntersuchungen und regelmäßiges Monitoring während der Therapie garantiert werden.

Die Hinweise der Fachinformationen sind zu beachten. Die verfügbaren Biologics sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Vor Einsatz dieser, müssen – aus verschiedenen Gründen – spezielle Voraussetzungen erfüllt sein, die in entsprechenden Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft bzw der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zusammengefasst sind [Nast, A.; Kopp, I.B.; Augustin, M.; et al., 2006; Manger, B.; Michels, H.; Nüsslein et al., 2007]. Derzeit stehen international zwei T-Zell-Inhibitoren Alefacept (AmeviveTM) und Efalizumab (Raptiva[®]) sowie drei TNF α -Antagonisten Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Adalimumab (Humira[®]) zur Verfügung. Die Voraussetzungen für den Einsatz dieser Biologics bei der chronisch-stationären Psoriasis sind für alle Biologics identisch; 1. Unwirksamkeit der konventionellen systemischen Substanzklassen (Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin A und PUVA), 2. Kontraindikationen gegen den Einsatz dieser und 3. Unverträglichkeit, die ein Absetzen dieser erzwingen [Wozel, G., 2005; Wozel, G; Sticherling, M., 2007]. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, hat jeder Patient mit mittel bis schwerer Psoriasis vom chronisch-stationären Plaque-Typ, Anspruch auf Einsatz der Biologics zu Lasten der Kasse. Empfehlenswert ist in jedem Falle eine stringente Dokumentation. Bei der schweren Psoriasisarthritis ist lediglich eine sechsmonatige erfolgreiche Therapie mit zumindest Methot-

rexiat, beziehungsweise, bei Achsen skelettbeteiligung, NSAR zu fordern [Manger, B.; Michels, H.; Nüsslein et al., 2007].

Bei Nutzung speziell der TNF α -Antagonisten ist vor Beginn zwingend ein Screening auf chronische Infekte, insbesondere Tb zu veranlassen (zumindest Anamnese, intrakutaner Tb-Test und/oder T-Spot, Thorax-Röntgen). Einzelheiten sind in den Therapieempfehlungen der S1- und S3-Leitlinien und den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen [Nast, A.; Kopp, I.B.; Augustin, M.; et al., 2006; Mrowietz, U.; Barth, J.; Boehncke, W. H.; et al., 2005; Mrowietz, U.; Barth, J.; Boehncke, W. H.; et al., 2006; Mrowietz, U.; Barth, J.; Boehncke, W. H.; et al., 2006].

Die Praxis zeigt, dass häufig kombinierte Therapieverfahren genutzt werden müssen, um die Wirksamkeit zu steigern und/oder das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu minimieren (zum Beispiel systemisch Methotrexat und topisch Calcipotriol). Vor allem bei Gefahr der Entstehung kumulativer Organtoxizität durch Einsatz der konventionellen Systemtherapeutika wie Methotrexat oder Ciclosporin (zum Beispiel Hepato- bzw. Nephrotoxizität) wird ein therapeutisches Rotationsverfahren oder auch intermittierender Einsatz bevorzugt. Unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Therapieverfahren gelingt es bei vielen Patienten das formulierte Therapieziel zu erreichen, wobei insbesondere bei schweren Verläufen den Biologics eine akzentuierte Stellung zukommt [Wozel, G.; Jahn, S.,

2006]. Für Problemfälle stehen universitäre Spezialsprechstunden beider Fachgebiete zur Verfügung.

Ausblick

Die Psoriasis ist angesichts ihres entzündlichen Systemcharakters keine isolierte Hauterkrankung; sie kann – ungenügend behandelt – zu Co-Morbidität führen und unter Umständen einen erheblich negativen Effekt auf die Lebensqualität haben.

Die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Therapieverfahren unterscheiden sich wesentlich von früheren Möglichkeiten, bei denen die Topotherapie im Vordergrund stand. Der Aspekt der Psoriasisstherapie hat sich konsekutiv in den letzten Jahren mehr und mehr zur Systemtherapie verschoben. Neue, ausgesprochen wirksame Biologics werden gegenwärtig intensiv untersucht und teilweise in Kürze den Zulassungsstatus erhalten (zum Beispiel Ustekinumab). Auch von den traditionellen Systemtherapeutika werden durch ein verbessertes Benefit-Risk-Verhältnis unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermindert bzw. die Arzneimittelsicherheit verbessert (zum Beispiel bei Ciclosporin A). Letztlich werden zukünftig die modernen Erkenntnisse der Pharmakogenetik genutzt werden, die bereits vor Therapiestart eine Aussage über die zu erwartende Wirksamkeit/Unwirksamkeit gestatten. Damit wird die Forderung nach einer individuellen Psoriasisstherapie mehr und mehr zielführend werden. Unter Umständen werden unter diesen Bedingungen bestimmte Biologics sogar den Status einer First-line-Therapie erhalten.

Literatur bei den Verfassern

Anschriften der Verfasser:
Prof. Dr. med. Gottfried Wozel
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351 4582290

Prof. Dr. med. Manfred Aringer
Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351 458 4422