

Therapie der Plaque-Psoriasis, Teil 1*

Lokaltherapie, UV-Therapie und konventionelle Systemtherapie

Simon M. Müller, Katja Ivanova, Peter Itin, Peter Häusermann

Dermatologische Poliklinik, Universitätsspital, Basel

Quintessenz

- Die Psoriasis vulgaris ist eine häufige Dermatose. Bei der Schweregrad-Einteilung in «leichtgradig» oder «moderat bis schwergradig» wurde der Dermatology Life Quality Index (DLQI) neu als Instrument für Therapieentscheidungen definiert.
- Die Therapiestrategie richtet sich nach dem klinischen Typ, dem Schweregrad und extrakutanen Patientenfaktoren. Eine leichtgradige Plaque-Psoriasis wird mit Lokaltherapie behandelt, eine moderat bis schwergradige Psoriasis (zusätzlich) mit Photo- und/oder Systemtherapeutika.
- Die Standard-Lokaltherapie beinhaltet Keratolytika, potente topische Kortikosteroide, Vitamin-D₃-Analoge und Rückfettung.
- Phototherapie der Wahl ist meist die Schmalband-UVB-Therapie.
- Methotrexat gilt weiterhin als primäre Systemtherapie; die anderen konventionellen Systemtherapeutika (Cyclosporin A, Acitretin, Fumarsäure) haben zu Gunsten der seit ca. zehn Jahren verfügbaren Biologika an Stellenwert eingebüsst.

Einleitung

Die Psoriasis vulgaris ist mit einer Prävalenz von 2% in der kaukasischen Bevölkerung eine häufige Dermatose [1]. Aufgrund dieser Häufigkeit und des chronisch-rezidivierenden Verlaufs ist nahezu jeder klinisch tätige Arzt irgendwann mit diesem Krankheitsbild konfrontiert. Basiskenntnisse der Psoriasis sind deshalb auch für Nicht-Dermatologen wichtig.

Dieses Krankheitsbild erlebte in den letzten zehn Jahren mit dem Aufkommen der Biologika einen regelrechten «Publikations-Boom», was unter anderem den kompetitiven Antipsoriatika-Markt mit einem jährlichen Marktvolumen von geschätzten 3,5 Mrd. US-Dollar widerspiegelt [2]. Der globalen Relevanz wird in Form des jährlichen Welt-Psoriasisstags am 29. Oktober Ausdruck verliehen; 2011 hiess das Motto: «Giving a global voice to more than 125 million people with psoriasis.»

In einer früheren Ausgabe des Schweizerischen Medizin-Forums (SMF 2012;12(20–21):410–5) haben wir die Pathogenese und das klinische Spektrum der Psoriasis dargestellt. Weil das therapeutische Spektrum der Psoriasis sehr breit ist, wird es in zwei Teilen besprochen. Wir beschränken uns dabei weitgehend auf die Therapie der Plaque-Psoriasis, die den häufigsten Typ darstellt (Abb. 1 ). Dieser erste Teil gibt einen Überblick über

die Lokal- und UV-Therapie sowie die konventionellen systemischen Antipsoriatika. Der zweite Teil (nächste Ausgabe) befasst sich ausschliesslich mit den Biologika.

Grundlagen der Therapie

Die optimale Therapie der Psoriasis richtet sich nach dem klinischen Typ (u.a. Plaque-Psoriasis, Psoriasis inversa, Psoriasis pustulosa, Psoriasis-Arthritis), dem Schweregrad und extrakutanen Patientenfaktoren wie Alter, Schwangerschaft/Stillzeit und Komorbiditäten. Der Schweregrad wird in der Regel mittels PASI (Psoriasis Activity and Severity Index), BSA (Body Surface Area) und/oder DLQI (Dermatology Life Quality Index) definiert (Tab. 1 ). Mit dem PASI werden die betroffene Körperoberfläche und die Entzündungsaktivität (Erythem, Infiltration und Schuppung) standardisiert erfasst. Der DLQI ist ein nicht-psoriasispezifischer Fragebogen zur Einschränkung der Lebensqualität durch eine dermatologische Krankheit. Gemäss europäischem Konsensusprogramm von 2010 sollte eine leichtgradige Plaque-Psoriasis lokal (\pm UV-Therapie), eine moderate bis schwere Psoriasis systemisch (\pm UV-Therapie) behandelt werden [3]. Neu wird der DLQI als «Decision-making tool» in der Schweregrad-Einteilung vorgeschlagen.

Diese Therapie-Empfehlungen sind weitgehend im Einklang mit der klinischen Praxis der letzten Jahrzehnte. Neu ist aber, dass bei PASI/BSA <10 und DLQI >10 formal die Indikation für eine systemische Therapie besteht. Die subjektive Krankheitseinschätzung (DLQI) wird also gegenüber der vom Arzt erhobenen klinischen Schweregrad-Einschätzung priorisiert. Neu werden auch spezielle Situationen als moderat bis schwergradig klassifiziert mit entsprechender therapeutischer Konsequenz (Tab. 1). Die Empfehlung, bei BSA/PASI >10 und DLQI <10 prinzipiell nur lokal und eventuell kombiniert mit UV-Therapie zu behandeln, wird in unserer Klinik kritisch beurteilt, da eine ungenügende Kontrolle der Entzündungsaktivität mit erosiver Osteoarthritis, Nagelverlust, Erythrodermie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einhergehen kann. Eine moderate bis schwergradige Psoriasis wird bei uns im Einzelfall durchaus probatorisch mit Lokaltherapie und UV-Therapie behandelt und allenfalls erst sekundär systemisch.

Allgemeine Massnahmen

Der «typische» Psoriasis-Patient ist polymorbid, leidet oft an einem metabolischen Syndrom, gelegentlich auch an



Simon M. Müller

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

* Teil 2 dieses Artikels erscheint in der nächsten Ausgabe.

Tabelle 1

Schweregrad-Einteilung und Therapiekonzept der Plaque-Psoriasis (gemäss [3]).

Leichtgradige Plaque-Psoriasis
PASI ≤10 + BSA ≤10 + DLQI ≤10
PASI >10 oder BSA >10, aber DLQI ≤10
Behandlung: lokal; falls refraktär zusätzlich UV-Therapie
Moderate bis schwergradige Plaque-Psoriasis
PASI >10 oder BSA >10 + DLQI >10
PASI ≤10 + BSA ≤10, aber DLQI >10
Spezielle Situationen, z.B.:
– leichtgradige Plaque-Psoriasis, die mit Lokalthherapie nicht adäquat kontrollierbar ist und zu einer eingeschränkten Lebensqualität führt
– (ausgedehnte) Beteiligung des Capillitiums, der Nägel (>2 Finger), palmoplantar, genital
Behandlung: systemisch; allenfalls zusätzlich Lokal- und UV-Therapie

einer Alkohol- oder anderen Suchtkrankheit. Da sich die Hinweise verdichten, dass Psoriasis per se aufgrund des «Psoriatic march» (systemische Inflammation → endotheliale Dysfunktion → Atherosklerose) ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor darstellt, sollten diese Risikofaktoren gut kontrolliert sein [4–6]. Eine Gewichtsreduktion kann zudem das Ansprechen auf die TNF α -Inhibitoren verbessern [7–9] und im Fall einer psoriatischen Osteoarthropathie die Gelenke entlasten. Psoriasis-aggravierende Medikamente wie Betablocker, ACE-Hemmer, NSAID, (Hydroxy-)Chloroquin oder Lithium sollten nach Möglichkeit äquivalent ersetzt werden. Psychische Stressoren, welche die Psoriasis negativ beeinflussen, sollten limitiert werden. Vice versa kann eine Psoriasis die Lebensqualität deutlich einschränken und einen Circulus vitiosus unterhalten, der eine Suchtproblematik induzieren resp. verstärken kann. Diese Problematik sollte von ärztlicher Seite aktiv angesprochen und gegebenenfalls psychiatrisch/psychosomatisch behandelt werden.

Lokalthherapie

Topische Kortikosteroide der Stärkeklassen III und IV

Das PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI um 75%) ist die häufigste Messgrösse für das Ansprechen der Antipsoriatika in klinischen Studien. Unter Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden (TC) der Klassen III (z.B. Mometasonfuroat, Elocom® Salbe) und IV (z.B. Clobetasol-17Propionat, Dermovate® Gel) betrug dieses in Metaanalysen ca. 50% resp. ca. 80% [10, 18], allerdings wurden dabei auch Studien mit zweimal täglichen Anwendungen berücksichtigt, was nicht klinischer Usus ist. Die Anwendung erfolgt aufgrund der Halbwertszeit einmal pro Tag. Häufigere Applikationen erhöhen das Risiko lokaler Nebenwirkungen (Hautinfekte, Hautatrophie, Teleangiektasien, Follikulitis, periorale Dermatitis) und bei grossflächiger Anwendung auch systemischer Neben-

wirkungen. Nach ca. zweiwöchiger Induktionstherapie sollte die Applikationsfrequenz im Sinne einer Erhaltungstherapie auf zwei- bis dreimal pro Woche reduziert werden [11]. Ein abruptes Absetzen kann ein Rebound-Phänomen provozieren, eine dauerhafte Anwendung kann eine Tachyphylaxie begünstigen, welche bereits nach wenigen Tagen einsetzt [12]. Die Galenik der TC (Lotio, Creme, Salbe, Schaum, Spray) sollte der individuellen Situation angepasst sein [13]. Nässende Läsionen sollten mit Lotionen, Schaum oder Cremes behandelt werden, trocken schuppige Läsionen mit Salben. Die Kombination mit Vitamin-D₃-Analoga oder mit Salicylsäure ist wirksamer als die Monotherapie mit TC und zudem steroidsparend [10, 14, 18].

Vitamin-D₃-Analoga: Calcipotriol, Tacalcitol, Calcitriol

Calcipotriol (z.B. Daivonex® Crème, wird in der Schweiz aus wirtschaftlichen Gründen vom Markt genommen), Tacalcitol (z.B. Curatoderm® Salbe) und Calcitriol (z.B. Silkis® Salbe) gelten als vergleichbar wirksam [15]. Die Anwendung als Monotherapie erfolgt ein- bis zweimal pro Tag. Dabei sollte das behandelte Areal wegen der Gefahr einer Hyperkalzämie nicht mehr als 30% der Körperoberfläche betragen resp. die Dosis 100 g pro Woche nicht überschreiten [16, 17].

Gemäss einer Cochrane-Review-Analyse zeigten sich im Head-to-head-Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen potenten/sehr potenten TC und Vitamin-D₃-Analoga betreffend Effektivität (Ausnahme: besseres Ansprechen der Scalp-Psoriasis auf TC) [18]. Im klinischen Alltag scheinen uns die TC während der Induktionsphase aber deutlich wirksamer. In der Cochrane-Analyse war die Kombination von Vitamin-D₃-Analoga mit TC effizienter als die jeweilige Monotherapie.

Vitamin-D₃-Analoga können lokal irritativ wirken (Brennen, Juckreiz, Rötung). In dieser Situation kann die Behandlungsfrequenz reduziert oder eine erneute Kombination mit TC eingeleitet werden. Die kombinierte Therapie mit salicylsäurehaltigen Externa sollte wegen Inaktivierung der Vitamin-D₃-Analoga vermieden werden.

Relative Kontraindikation für Vitamin-D₃-Analoga sind Psoriasis pustulosa, Störungen des Kalzium-Stoffwechsels, schwere Nieren- und Leberkrankheiten sowie Kindheit (keine kontrollierten Daten), Schwangerschaft und Stillzeit [18]. Unter Kalziumsubstitution und/oder oralen Vitamin-D₃-Analoga sowie unter Thiaziddiuretika sollten regelmässige Kontrollen des Serumkalziums erfolgen.

Topische Calcineurin-Inhibitoren:

Pimecrolimus, Tacrolimus

In der Schweiz sind die topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI) für die Behandlung der Psoriasis vulgaris nicht zugelassen. Sie sind den TC in der Effizienz unterlegen, aber im Off-label-use an besonders TC-sensiblen Stellen (Gesicht, Genitale) und vor allem bei der intertriginösen Psoriasis gerechtfertigt. Eine Kombination mit UV-Therapie sollte vermieden werden, da im Tiermodell Hinweise für eine gesteigerte Photokarzinogenese vorliegen [19]. Relative Kontraindikation bestehen bei Hautinfekten, Immunsuppression sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit.



Abbildung 1
Plaque-Psoriasis.

Teer-basierte Produkte: Steinkohleteer, Dithranol

Die Anwendung von Steinkohleteer ist historisch begründet und wird heute aufgrund der kanzerogenen Wirkung nicht mehr empfohlen. Der photosensibilisierende Effekt von Teer wurde früher in Kombination mit einer UV-Therapie genutzt (Goeckermann-Schema).

Das synthetische Derivat Dithranol (Cignolin, Anthalin) findet seit ca. 90 Jahren Verwendung in der Lokalthherapie der Psoriasis. Allerdings wird es aufgrund der geringeren Wirksamkeit im Vergleich mit den TC und Vitamin-D₃-Analoga, der Braunverfärbung der behandelten Areale sowie der irritativen Lokalreaktionen mit möglichem Pseudoleukoderm kaum noch angewendet. Dithranol kann aber als Monotherapie im stationären Setting aufgrund der günstigen Kosten-Nutzen-Relation und der fehlenden systemischen Nebenwirkungen bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis auch heute noch erwogen werden [20]. Die Kombination von Dithranol mit UVB-Therapie (Ingram-Schema) zeigt eine gute anti-psoriatische Wirksamkeit und wird noch vereinzelt angewendet.

Keratolytika: Salicylsäure 3–10% und Harnstoff 3–10%

Bei stark schuppenden, hyperkeratotischen Stellen sollte zur verbesserten Penetration der Topika vor allem in der Induktionsphase eine ausreichende Keratolyse mit Salicylvaseline oder Harnstoff 3–10% durchgeführt werden. Die Wirksamkeit der Topika kann durch eine zusätzliche okklusive Abdeckung (z.B. mit Frischhaltefolie) verbessert werden. Bei Kindern sollte eine grossflächige Anwendung von Salicylsäure wegen potentieller Neuro- und Nephrotoxizität vermieden werden. Harnstoff hat neben keratolytischen auch feuchtigkeitsspendende Eigenschaften im Stratum corneum.

Rückfettende Produkte

Bei der hyperproliferativ verdickten Psoriasis-Haut ist die Barriere-Funktion vor allem wegen des gestörten Lipidmusters (besonders der Ceramide) des Stratum corneums gestört. Obwohl die Rückfettung weder in den europäischen noch in den amerikanischen Richtlinien Erwähnung findet, sind rückfettende Hautpflegemittel (Lipolotionen, Fettcremen, Salben), ergänzend zur ge-

nannten Lokalthherapie, ein- bis zweimal täglich angewendet sinnvoll. Damit kann die gestörte Hautbarriere teilweise kompensiert werden. Hinweisend für die Wirksamkeit dieser Rückfettung ist, dass die mit dem Vehikel behandelten Placebo-Gruppen in zahlreichen Studien eine deutliche Besserung im Vergleich zur Baseline erreichten.

UV-Therapien

Eine UV-Therapie kann bei einer leichtgradigen Plaque-Psoriasis mit ungenügendem Ansprechen auf die Lokalthherapie oder initial bei moderat bis schwerer Psoriasis kombiniert mit Topika erfolgen, um die Latenz bis zum Wirkungseintritt der Systemtherapeutika zu überbrücken. Allerdings ist die Indikation einer fortgesetzten Kombination von PUVA/UVB-Therapie mit Methotrexat aufgrund der erhöhten Phototoxizität streng zu stellen; die Kombination mit Cyclosporin A (v.a. PUVA) ist wegen der erhöhten Photokarzinogenese gemäss den europäischen S3-Guidelines kontraindiziert [22]. Dies gilt auch für die TNF α -Inhibitoren, da Hinweise eines erhöhten Risikos für Basalzell- und Plattenepithelkarzinome unter TNF α -Inhibitor-Therapie bestehen [21].

Der therapeutische Effekt des UV-Lichts bei der Psoriasis beruht auf der Wechselwirkung von hochenergetischen Photonen mit zellulären Strukturen der Epidermis (Hemmung der DNS-Synthese der Keratinozyten) und des entzündlichen Infiltrats (Hemmung der Aktivierung und Apoptose-Induktion von reaktiven T-Lymphozyten, Antiangiogenese). Die UV-Therapie hat in den letzten Jahren zugunsten der Biologika an Wichtigkeit verloren. Die Schmalband-UVB-Therapie (UVB narrow band, nb) kommt aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles und der Praktikabilität im Gegensatz zu den PUVA-Therapien noch häufig zum Einsatz und gilt bei der Plaque-Psoriasis meist als UV-Therapie der Wahl.

Risiken der Langzeitanwendung der Phototherapie beinhalten chron. Lichtschäden der Haut (PUVA-Lentiginos, Katarakt, Photo-Aging und Photokarzinogenese). Die Kanzerogenität der systemischen PUVA für Basalzell- und Plattenepithelkarzinome (in Abhängigkeit der kumulativen Dosis) gilt als gesichert, der Kausalzusammenhang mit der UVB-Therapie wird noch kontrovers diskutiert [22]. Das Melanom-Risiko unter UV-Therapien kann noch nicht abschliessend beantwortet werden, Berichte über eine erhöhte Melanom-Inzidenz existieren aber.

Kontraindikationen für eine UV-Therapie sind Photo-dermatosen (z.B. Xeroderma pigmentosum, Porphyrinen, Lupus erythematoses), UV-induzierte Hautmalignome, das dysplastische Naevus-Syndrom und Immunsuppression (insbesondere Cyclosporin A). Vor Start mit einer UV-Therapie sollten photosensibilisierende (z.B. Promethazin, Chlorpromazin, Hydrochlorothiazid) und phototoxische Medikamente (z.B. Tetracycline, Amiodaron, Phenothiazine, Furosemid, Piroxicam, Johanniskraut-Präparate) nach Möglichkeit abgesetzt werden. Ein UV-Pass sollte die kumulative UVA-Dosis dokumentieren. Diese sollte eine Lifetime-Dosis von 1000 J/cm² nicht überschreiten [23].

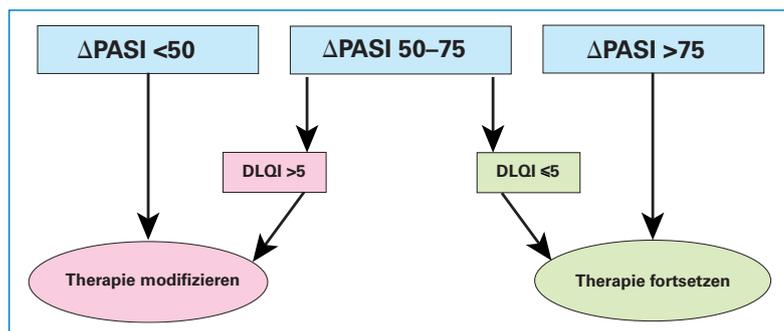


Abbildung 2

Algorithmus zur Planung der Systemtherapie am Ende der Induktionsphase (gemäß [3]).

Abkürzungen

PASI: Psoriasis Activity and Severity Index;

DLQI: Dermatology Life Quality Index.

UVB-Therapie

Der wirksamste Wellenbereich in der Phototherapie der Psoriasis befindet sich im UVB-Bereich zwischen 304 und 314 nm, womit sich die gute Wirksamkeit von UVB-nb (UVB-Fluoreszenzröhren mit einem Emissionsgipfel bei 311 nm) erklärt. Mehrere Studien belegen ein PASI-75-Ansprechen nach 4–6 Wochen von 50–75% der mit UVB-broad oder -nb behandelten Patienten [24] und ein PASI-100-Ansprechen («clearance») bei 50–75% in- nert 20 Wochen [25]. Die UVB-Therapie ist im Gegensatz zur PUVA praktikabler und auch in der Schwangerschaft und bei Kindern geeignet.

Systemische und topische Photochemotherapie PUVA (Psoralen + UVA)

Die Belichtung mit reinem UVA zeigt auch bei hoher Dosierung keinen relevanten therapeutischen Effekt. Durch eine vorgängige Photosensibilisierung mittels Psoralen (in der Regel 8-Methoxypsoralen, Absorptionsmaximum um 365 nm) entsteht eine sehr wirksame Lichtbehandlung mit einem PASI-75-Ansprechen bei 75–100% der Behandelten nach 4–6 Wochen. Psoralene können je nach betroffener Oberfläche systemisch (Tabletten) oder topisch (Lösung, Creme, Bad) angewendet werden mit nachfolgender UVA-Belichtung.

Die erhöhte Photosensibilität erfordert einen Lichtschutz des gesamten Integuments während mindestens acht Stunden inkl. UV-Filterbrille zur Katarakt-Prophylaxe. Weitere potentielle Nebenwirkungen (gastrointestinale Beschwerden, Hepatotoxizität, PUVA-itch, Photokarzinogenese) können mit der topischen PUVA minimiert werden, so dass diese deutliche Vorteile bei vergleichbarer Ansprechrates gegenüber der Bade-PUVA bieten kann. Nebst den genannten Kontraindikationen für eine UV-Therapie sind eine schwere Hepatopathie, Schwangerschaft und Stillzeit Kontraindikationen für eine systemische PUVA. Die lokale PUVA wird in der Literatur teilweise als unbedenklich beschrieben, in unserer Klinik aber während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet.

Retinoid-Photo(chemo)therapie, RePUVA

Die Kombination von Retinoiden (z.B. Acitretin, Neotigason®) mit einer Photo(chemo)therapie (PUVA, UVB) hat

einen synergistischen Effekt mit rascherem Ansprechen im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Acitretin ist eine hormonelle Kontrazeption bis zwei Jahre nach Therapieende gefordert. Diese Therapie wird heutzutage kaum noch angewendet, da wirksamere und praktikablere Therapiealternativen bestehen.

Systemtherapien

Bei ungenügendem Ansprechen auf eine Lokalthherapie und/oder eine UV-Therapie kann die Behandlung mit einer Systemtherapie erfolgen. Dabei stehen konventionelle, seit mehreren Jahrzehnten verwendete Therapien wie Acitretin, Methotrexat (MTX), Ciclosporin A (CyA) und seit ca. zehn Jahren auch Biologika (TNF α -Inhibitoren, IL-12/23-Antagonisten) zur Verfügung. Die Biologika sind heutzutage (nebst MTX) die Systemtherapie der Wahl.

Während das seit Jahrzehnten bewährte MTX unter anderem wegen der guten Kosten-Effizienz-Relation und Verträglichkeit weiterhin oft als primäre Systemtherapie zur Anwendung kommt, wird CyA wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils seltener verordnet. Die Therapie mit Acitretin wird als Monotherapie mangels Effektivität nicht empfohlen und kommt nur noch in Ausnahmefällen im Rahmen der RePUVA zum Einsatz.

Therapieziele

Im erwähnten europäischen Konsensusprogramm wurden im Jahr 2010 Therapieziele für die Behandlung der moderat bis schweren Psoriasis mit Systemtherapeutika definiert [3]. Dabei wird die Induktionsphase von der Erhaltungsphase unterschieden. Die Induktionsphase ist die Zeitdauer, bis eine Remission induziert ist resp. das Medikament den vollen Therapieeffekt entfaltet hat (16–24 Wochen, in klinischen Studien teilweise nur 12 Wochen). Die Zeit danach definiert die Erhaltungsphase. Idealerweise wird die Lokal- oder UV-Therapie einige Wochen vor dem Ende der Induktionsphase pausiert, damit dann der alleinige Effekt des Systemtherapeutikums beurteilt werden kann.

Der geforderte minimale therapeutische Effekt an ein Medikament am Ende der Induktionsphase ist eine Verbesserung des PASI um mindestens 50% (Δ PASI 50) (Abb. 2 ) . Ist dies nicht gegeben, so muss die Therapie geändert werden: Dosissteigerung, Applikationsfrequenz erhöhen, Kombination mit Lokal- oder kurzfristig UV-Therapie. Bei einem Δ PASI \geq 75 kann die Therapie unverändert weitergeführt werden, sie sollte aber alle 2–3 Monate mit dem gleichen Algorithmus reevaluiert werden. Das Vorgehen bei einem Δ PASI zwischen 50 und \geq 75 wird durch den DLQI definiert.

Abklärungen vor Beginn einer Systemtherapie

Vor Beginn einer immunsuppressiven Systemtherapie (MTX, CyA, Biologika) müssen folgende Abklärungen gemacht werden resp. Voraussetzungen erfüllt sein:

- Impfstatus: Grundimmunisierung gemäß BAG und allenfalls Auffrischimpfungen. Zusätzlich: jährliche saisonale Grippeimpfung, polyvalente Pneumokokken-

Tabelle 2

Konventionelle Systemtherapeutika zur Behandlung der moderat-schweren Plaque-Psoriasis.

	Acitretin	Methotrexat	Ciclosporin
Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> – Vitamin-A-Derivat, u.a. Regulation der epidermalen Proliferation und Differenzierung, Modulation des zellulären/humoralen Immunsystems → antiproliferativ, antikeratinisierend → leicht antiinflammatorisch 	<ul style="list-style-type: none"> – Antimetabolit der Nucleinsäuresynthese durch Dihydrofolatreduktase-Hemmung → antiproliferativ → antiinflammatorisch 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemmung der Transkription von IL-2,4,5, TNFα, IFNγ → Hemmung der T-LC-Aktivierung und T-LC-abhängigen Antikörper-Produktion
Zusätzliche Indikationen, Wirkspektrum	<ul style="list-style-type: none"> – Im Rahmen der Retinoid-PUVA – Add-on bei pustulöser Psoriasis – Bei zusätzlichem aktinischem Hautschaden 	<ul style="list-style-type: none"> – Psoriatische Erythrodermie – Psoriasis-Arthritis – Pustulöse Psoriasis 	<ul style="list-style-type: none"> – Psoriatische Erythrodermie
Abklärungen vor Therapiestart	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Lipidstatus – Schwangerschaftstest – Schwangerschaftsschutz 4 Wochen vor bis 2 Jahre nach Acitretin wegen langer T1/2 des Metaboliten Etretnat; «Minipille» ungenügend – Nüchternblutglukose, ggf. HbA_{1c} 	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild, Leber- und Nierenwerte – HBV-, HCV-, (HIV-), Schwangerschaftstest – Impfempfehlung gemäss BAG – Thorax-Röntgen (im Hinblick auf mögl. MTX-induzierte interstitielle Pneumopathie), falls pathol.: Spirometrie, Diffusionskapazität, HRCT 	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte – Blutdruck (ggf. antihypertensive Therapie) – HBV-, HCV-, HIV-Screening – Impfstatus gemäss BAG
Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> – Initial: 25–30 mg/d p.o. für 2–4 Wochen mit Mahlzeit oder Glas Milch – Erhaltungsdosis: falls nötig steigern auf 0,5 mg bis max. 1 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> – Startdosis: 7,5 mg/Woche s.c.; p.o. schlechtere Toleranz und variable intra-/interindividuelle Bioverfügbarkeit – Erhaltungsdosis: 7,5–30 mg/Woche – inkl. Folsäuresubstitution – 5–10 mg/Woche 24–48 Std. nach MTX – Begrenzte Kumulativdosis: ca. 1,5 g (nach 2–4 Jahren erreicht) 	<ul style="list-style-type: none"> – Initial: 2–3 mg/kg/d – Bei ungenügender Wirkung: steigern um 0,5–1 mg/d – Bei guter Wirkung: Reduktion 0,5–1 mg alle 1–2 Monate, bis tiefstwirksame Dosis – Maximaldosis: 5 mg/kg/d
Med. Wirkungseintritt	4–8 Wochen	2–6 Wochen	4–8 Wochen
Effektivität (PASI-75-Ansprechen) als Monotherapie	Nach 12 Wochen: 25–41% (deswegen nicht empfohlen) [30, 31] 94% bei RePUVA [32]	Nach 16 Wochen: 25–75% [34–36]	Nach 12–16 Wochen: 50–70% [37–39]
Kontrollintervalle	Nach 4, 8, 16 Wochen mit Blutbild, Leberwerten, Lipidstatus	Nach 1, 2, 4, 6, 8, 12 Wochen, dann alle 2–3 Monate mit Blutbild, Leber-/Nierenwerten, CRP Prokollagen III alle 3 Monate ab Kumulativdosis von 1,5 g (Leberzirrhose-Marker) + evtl. Leber-Ultraschall	Nach 2, 4, 8, 10, 12 Wochen, dann alle 2 Monate mit Blutbild, Leber-/Nierenwerten, Elektrolyten, Blutdruckmessung, Urin-Status
Kontraindikationen, Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> – Absolut: Schwangerschaft/Stillzeit – Relativ: Diabetes mellitus, Hepato- und Nephropathien, Dyslipidämien, Spinalkanalstenose, Kinder (verfrühter Epiphysenfugenschluss), Depression – Keine Kombination mit Tetracyclinen, da Gefahr des Pseudotumor cerebri! 	<ul style="list-style-type: none"> – Absolut: Schwangerschaft/Stillzeit, erhöhter Alkoholkonsum, Hepatopathien, TBC, HIV/AIDS; Kreatinin-Clearance <20 ml/min – Relativ: Zytopenien, Pneumopathien, Ulcera im GIT – Verstärkte Knochenmarksdepression mit z.B. Sulfonamiden, Trimethoprim, Sulfonylharnstoffen 	<ul style="list-style-type: none"> – Nephropathien, chron. Hepatitis B, unkontrollierte Hypertonie, Infekte, Photokarzinogenese, Stillzeit – Cave bei Kombination mit nephrotoxischen Medikamenten – Ciclosporin-Spiegel \uparrow durch Cyt.-P450-Inhibitoren resp. \downarrow durch Cyt.-P450-Induktoren
Nebenwirkungen und Komplikationen (Auswahl)	Teratogenität (v.a. mit Alkohol \rightarrow Etretnat \rightarrow stark teratogen), Xerodermie, Cheilitis und Konjunktivitis sicca, Hyperlipidämie, Glukosetoleranz verbessert oder verschlechtert, Effluvium, erhöhte Photosensitivität, vermindertes Dämmerungssehen, Myoarthralgien, Hyperostosen	Teratogenität (bei geplanter Konzeption: δ : MTX 3 Monate davor pausieren, ♀ : MTX 3 Monate davor stoppen), Schleimhauttoxizität, Nausea, Durchfall, vermehrte Infekte, persistierend erhöhte Transaminasen, makrozytäre Anämie, Leuko- und Lymphopenie, Effluvium, interstitielle Pneumopathie	Kreatinin-Anstieg (>30% \rightarrow Dosis \downarrow), diastolische Hypertonie, Nausea, Hyperkaliämie und -urikämie, Hypomagnesiämie, vermehrte Infekte, Anämie, Thrombozytopenie, Muskelkrämpfe, Hypertrichose, Tremor, Gingivahyperplasie, Malignome, lymphoproliferative Krankheiten
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Immunsuppression – Einsparung Etanercept bei Kombination [33] 	<ul style="list-style-type: none"> – Sehr gute Kosten-Nutzen-Relation – Kein perioperativer Unterbruch 	<ul style="list-style-type: none"> – In der Schwangerschaft unter engmaschigen Kontrollen einsetzbar

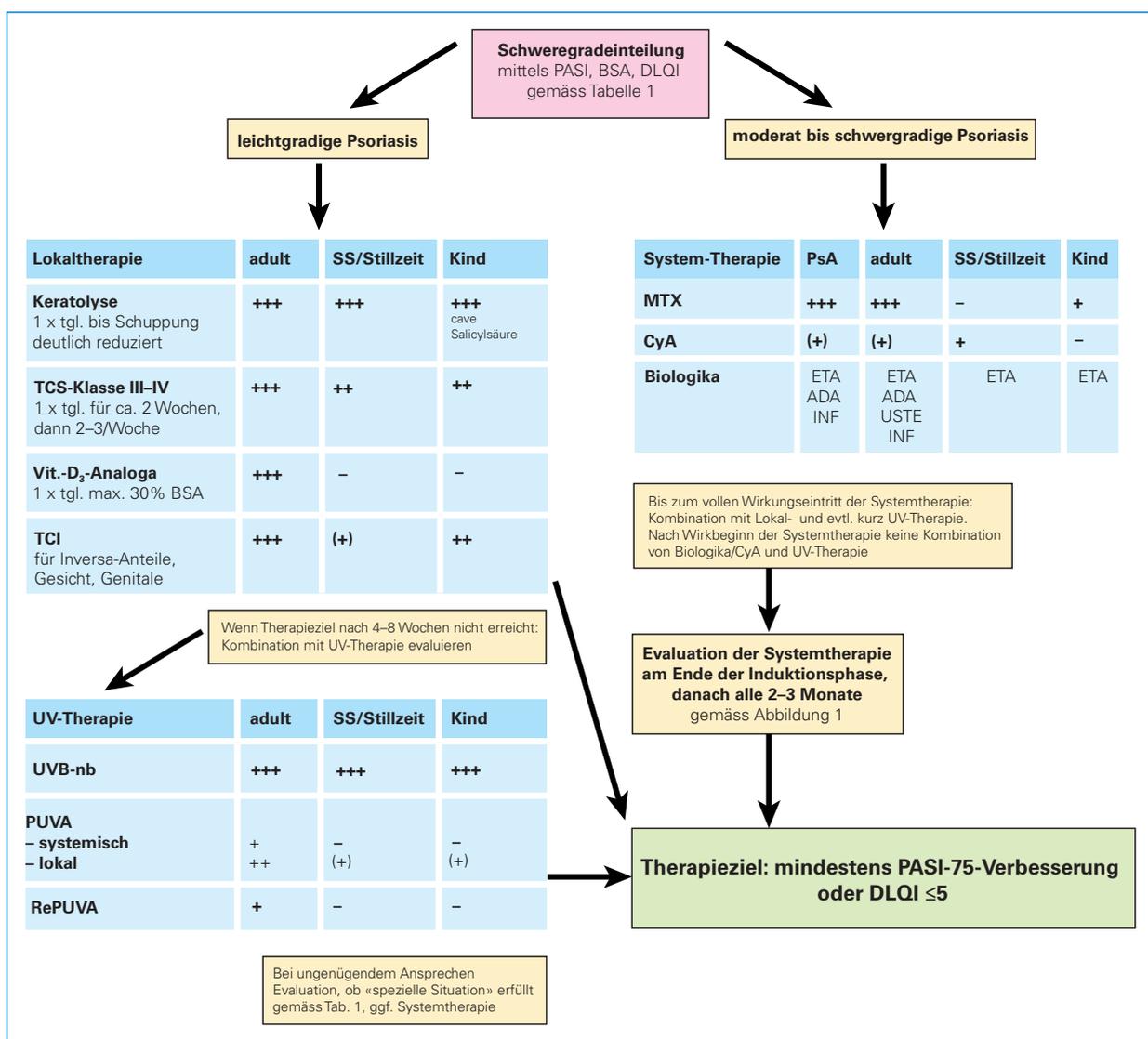


Abbildung 3

Therapie-Algorithmus gemäss Schweregrad der Psoriasis.

Abkürzungen: TCS: topisches Corticosteroid; TCl: topischer Calcineurin-Inhibitor; RePUVA: Retinoid-PUVA; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; CyA: Ciclosporin A; ETA: Etanercept; ADA: Adalimumab; INF: Infliximab; USTE: Ustekinumab.

Impfung alle 5 Jahre, Varicellen-Impfung, sofern nicht immunisiert. Lebendimpfstoffe sind unter Immunsuppression kontraindiziert. Nach einer Lebendimpfstoff-Impfung muss vier Wochen gewartet werden, bevor mit der immunsuppressiven Systemtherapie gestartet wird, und eine Lebendimpfstoff-Impfung darf frühestens drei Monate nach Absetzen einer immunsuppressiven Therapie erfolgen [26].

- Ausschluss von (latenten) chronischen Infektionen: HIV-, HBV-, HCV-Screening, IGRA (Quantiferon, T-spot-Test, bei MTX und CyA fakultativ). Bei positivem Testresultat sollte das Prozedere interdisziplinär definiert werden.

Die detaillierten Eigenschaften der in der Schweiz gebräuchlichen konventionellen Systemtherapeutika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Zusätzlich ist noch Fumarat zu erwähnen. Obwohl diese Substanz bei der Psoriasis

wirksam ist, ist sie in der Schweiz nicht zugelassen. Das Präparat kann aber über die internationale Apotheke aus Deutschland bezogen und im Off-label-use mit Kostengutsprache des Versicherers angewendet werden. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung aktivierter Lymphozyten und deren Zytokinantworten. Fumarat eignet sich vor allem für die Langzeittherapie, das PASI-75-Ansprechen nach 16 Wochen beträgt 50-70% [27].

Small Molecules

Apremilast, ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor, der die Produktion proinflammatorischer Mediatoren (u.a. TNF-alpha) hemmt, zeigte bei Patienten mit moderater bis schwerer Psoriasis in einer Phase-II-Studie ein PASI-75-Ansprechen nach 16 Wochen von bis zu 41%. Dieses Medikament wurde insgesamt gut toleriert und zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil, Phase-III-Studien sind am Laufen (ESTEEM 1 und 2) [28]. Trotz der gemäss diesen

ersten klinischen Daten geringeren Wirksamkeit gegenüber den Biologika bieten die Small Molecules diesen gegenüber womöglich Vorteile (z.B. orale Einnahme, kein Monitoring der Leberwerte, weniger schwere Infektionen). Weitere Small Molecules, zum Beispiel MAP-Kinase-Inhibitoren, Proteinkinase-C-Inhibitoren oder JAK-Inhibitoren, sind für die Indikation Psoriasis ebenfalls in klinischer Prüfung [29].

Zusammenfassend können wir für den klinischen Alltag den Therapie-Algorithmus entsprechend Abbildung 3  empfehlen.

Korrespondenz:

Dr. med. Simon Müller
Dermatologie
Unispital Basel
CH-4031 Basel
[muellersim\[at\]juhbs.ch](mailto:muellersim[at]juhbs.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.