

Durchbruch und Paradigmenwechsel

Psoriasis: Was gibt es Neues, und was bringt die Zukunft?

Curdin Conrad, Michel Gilliet

Service de Dermatologie et Vénérologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Im letzten Jahrzehnt konnten ein veritabler Durchbruch und ein Paradigmenwechsel im Management der Psoriasis verzeichnet werden. Die zunehmenden Kenntnisse über die Pathogenese der Psoriasis und die Einführung neuer Technologien haben zur Entwicklung zielgerichteter Therapien geführt.

Einführung

Die Plaque-Psoriasis als häufigste Form

Die Psoriasis ist eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung [1–3]. In ihrer häufigsten Form, der sogenannten Plaque-Psoriasis, äussert sie sich als gut abgegrenzte erythemat-squamöse Plaques, die grössere Teile des Körpers von Patienten bedecken können. Die Erkrankung wird durch eine überschüssige Immunreaktion ausgelöst. In der Haut produzieren aktivierte dendritische Zellen (DC) Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin(IL)-23 und aktivieren autoimmune CD4⁺ Th17- und CD8⁺ Tc17-Zellen. Die T-Zellen proliferieren nach der Aktivierung und migrieren in die Epidermis [4]. Dort erkennen sie ein von Keratinozyten exprimiertes Autoantigen und beginnen IL-17 und IL-22 zu produzieren. Diese Zytokine führen letztendlich zur Ausbildung des psoriatischen Phänotyps. Basierend auf dieser Kenntnis wurden für die Psoriasis Anti-TNF (Etanercept, Infliximab, Adalimumab), Anti-p40-Antikörper (IL-12/IL-23, Ustekinumab) und Anti-IL-17A-Antikörper (Secukinumab) entwickelt. Die Wirksamkeit dieser Therapien stellt heutzutage den absoluten Massstab für alle Behandlungen bei mittel- bis schwergradiger Psoriasis dar.

Neuere Erkenntnisse im Bereich der Genetik haben die Ansicht bestätigt, dass Psoriasis eine durch T-Zellen vermittelte und durch Zytokine angetriebene Entzündung darstellt. Tatsächlich konnten Gen-Cluster in *Pathways* der TNF/DC-Aktivierung oder der Aktivierung und Differenzierung von Th17/Tc17-Zellen (IL-23A, IL-23R) mit Psoriasis assoziiert werden. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um nicht-kodierende, regulatorische Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single-nucleotide polymorphisms*, SNP), die das Risiko, an einer Psoriasis zu erkranken, leicht erhöhen. Die Kom-



bination mehrerer Risiko-Gene ist jedoch für die Entstehung der Erkrankung notwendig.

Die pustulöse Psoriasis

Während die Plaque-Psoriasis durch den inflammatorischen TNF-IL-23-Th17-*Pathway* gekennzeichnet ist, wurden kürzlich weitere Entzündungswege charakterisiert und ihr Zusammenhang mit unterschiedlichen Psoriasisphänotypen nachgewiesen. Einer dieser Phänotypen, die sich von der Plaque-Psoriasis unterscheiden, ist die pustulöse Psoriasis. Sie umfasst die palmo-plantare pustulöse Psoriasis (PPP), die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) und die Acrodermatitis continua von Hallopeau. Die Behandlung dieser Psoriasisformen stellt eine besondere Herausforderung



Curdin Conrad

dar. Die Erstlinientherapie für die PPPP beinhaltet Ciclosporin und Acitretin. Anti-TNF-Antikörper, obwohl oft unwirksam (und *off label*), werden als Zweitlinientherapie angesehen. Die Erstlinienbehandlung der GPP umfasst Acitretin, Ciclosporin, Methotrexat und – da es sich um einen Notfall handelt – Infliximab, während in zweiter Linie Adalimumab in Betracht gezogen wird. Ähnlich wie bei der PPPP wurden auch bei der GPP Fälle von Resistenz gegenüber diesen Anti-TNF-Antikörpern beschrieben. Interessanterweise sind Mutationen im Gen des Interleukin-36-Rezeptor-Antagonisten (IL-36RN) mit pustulöser Psoriasis, nicht aber mit der typischen Plaque-Psoriasis assoziiert [5, 6]. IL-36RN ist Teil der Zytokine/Zytokinrezeptoren der erweiterten IL-1-Familie. Mutationen im IL-36RN-Gen, die bei GPP, PPPP und bei der Acrodermatitis continua Hallopeau gefunden wurden [7], führen zu einer Zunahme des IL-36-Signals und dadurch zu einer verstärkten IL-1-Produktion. Tatsächlich wurde über die erfolgreiche Behandlung eines GPP-Patienten mit einer IL-36RN-Mutation mittels Anakinra, einem IL-1-Hemmer, berichtet [8, 9]. Die Behandlung von Patienten mit PPPP und Acrodermatitis continua Hallopeau mit Anakinra hat in einigen Fällen ebenfalls zu einer beeindruckenden klinischen Verbesserung geführt [10, 11]. Die pustulöse Psoriasis scheint demnach nicht in gleicher Weise wie eine Plaque-Psoriasis auf klassische Therapeutika anzusprechen. Dies lässt sich mit den unterschiedlichen entzündlichen *Pathways* erklären; die pustulöse Psoriasis basiert im Gegensatz zur Plaque-Psoriasis auf einer Überexpression der IL-36/IL-1-Achse (Abb. 1).

Die akute Psoriasis

In der Psoriasis wurde ein weiterer Entzündungspfad, der auf der Expression von Typ-I-Interferon (IFN-alpha) basiert und bei der Untersuchung früher Phasen der Psoriasispathogenese entdeckt wurde, identifiziert. Typ-I-IFN wird durch eine Subgruppe der DC, den plasmazytoiden DC (pDC), produziert [12]. Dies führt in der prä-psoriatischen Haut zu einer chronischen Aktivierung der dermalen TNF- und IL-23-produzierenden DC und dadurch der autoreaktiven Th17-T-Zellen: Die typische Plaque-Psoriasis entsteht [12]. Interessanterweise konnten in der Psoriasis mehrere Risikogene im Bereich des Typ-I-IFN-*Pathways* identifiziert werden [13]. Dies bestätigt die Relevanz von Typ-I-IFN in der Pathogenese der Psoriasis. Typ-I-IFN überwiegt in den frühen, akuten Phasen der Psoriasisentstehung und wird typischerweise bei voll entwickelten, chronischen Plaques von einer Entzündungsreaktion abgelöst, die durch Überexpression des TNF-IL-23-Th17-*Pathways* angetrieben wird. Es gibt jedoch klinische Situationen, in denen die Überexpression von Typ-I-IFN persistiert, und das massgebliche Zytokin bleibt. Dazu gehören die Ränder einer instabilen (sich ausbreitenden) Psoriasis-Plaque oder akute Formen der Erkrankung wie die Psoriasis erythrodermica oder die Psoriasis guttata.

Die paradoxe Psoriasis

Typ-I-IFN spielt auch bei der paradoxen Psoriasis eine zentrale Rolle. Die paradoxe Psoriasis bezeichnet eine akute psoriatische Hautläsion, die (paradoxe Weise) als Nebeneffekt einer Anti-TNF-Behandlung bei 2 bis 5% der Patienten auftreten kann. Molekulare Analysen zeigen, dass Anti-TNF zu einer starken Hochregulierung von Typ-I-IFN führen und so die Entzündungsreaktion induzieren. Deshalb sollten Anti-TNF im Falle einer paradoxen Psoriasis abgesetzt werden. Falls möglich, sollte ein Klassenwechsel in Betracht gezogen werden. So stehen zum Beispiel bei Psoriasis Anti-IL-12/23- oder Anti-IL-17-Antikörper, bei Morbus Crohn Anti-IL-12/23- oder Anti- $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antikörper beziehungsweise bei rheumatoider Arthritis Anti-IL-6-Antikörper zur Verfügung.

Drei Entzündungspfade

Zusammenfassend existieren demnach mindestens drei unterschiedliche Entzündungspfade, welche die verschiedenen klinischen Phänotypen der Psoriasis antreiben (Abb. 1): TNF bei chronischer Plaque-Psoriasis, Typ-I-IFN bei akuter Psoriasis und IL-36/IL-1 bei pustulöser Psoriasis. Trotzdem ist die Unterteilung dieser Phänotypen und *Pathways* kaum absolut; sie stellen vielmehr Endpunkte eines klinischen Spektrums dar. Daher können bei gewissen Phänotypen gleichzeitig

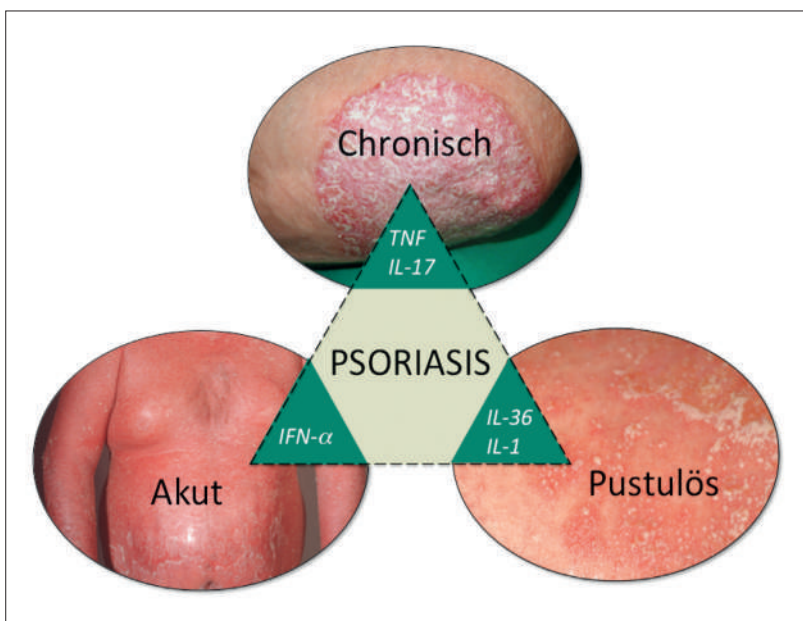


Abbildung 1: Die drei unterschiedlichen Entzündungspfade, welche die verschiedenen Phänotypen der Psoriasis bedingen.

die Zytokine verschiedener Entzündungspfade in variabler Quantität exprimiert werden.

In Zukunft werden wohl individuelle molekulare Analysen der Patienten und verschiedenen Phänotypen unsere therapeutischen Entscheidungen leiten. Zudem können diese Analysen potentiell klarstellen, weshalb ein bestimmter Patient mit höherer Wahrscheinlichkeit auf ein bestimmtes Biologikum anspricht oder gar nicht. Die Genetik könnte in dieser Hinsicht ebenfalls Unterstützung bieten. In einer kürzlich publizierten Studie wurde die Verbindung zwischen den LCE3B-, HLA-Cw6- und TNFAIP3-Polymorphismen und dem Ansprechen auf Biologika untersucht [14]. Ein höherer Anteil an HLA-Cw6-positiven Patienten sprach rascher und besser auf eine Behandlung mit dem Anti-IL12/23-Antikörper Ustekinumab an. TNFAIP3 hingegen war mit einem besseren Ansprechen auf TNF-Blocker assoziiert. Da HLA-Cw6 von 90% der Patienten mit Typ-1-Psoriasis (früher Erkrankungsbeginn, vor dem 40. Altersjahr) exprimiert wird, sollte bei diesen Patienten gemäss der Studie bevorzugt Ustekinumab eingesetzt werden.

Neue Psoriasis-therapeutika

TNF-spezifische Therapien

TNF-Inhibitoren können heute kaum mehr zu den neuesten therapeutischen Optionen gezählt werden. Sie werden seit mehr als zehn Jahren standardmässig in der Klinik eingesetzt. Allerdings befindet sich Certolizumab, ein pegylierter TNF-Blocker, der initial für die Behandlung von Morbus Crohn und später für die Psoriasisarthritis zugelassen wurde, momentan in einer klinischen Phase-3-Studie bei Psoriasis. Certolizumab hat eine PASI-75-Ansprechraten von 83% gezeigt, ohne unerwartete Nebenwirkungen [15, 16]. Aufgrund seiner Pegylierung weist Certolizumab eventuell eine geringere Immunogenität auf und induziert weniger Anti-Medikamenten-Antikörper. Dadurch würde es weniger zu sekundärem Wirkungsverlust kommen.

IL-23-spezifische Therapien

Zur Erhöhung der Spezifität der IL-12/IL-23-Inhibitoren konzentrieren sich die aktuellen Entwicklungsbemühungen auf Substanzen, die an die p19-Untereinheit binden und somit selektiv das pathogene IL-23 hemmen. Eine dieser Substanzen ist Guselkumab, das in Woche 16 eine PASI-75-Ansprechraten von 78% gezeigt hat [16]. Ein weiterer Anti-IL-23-Antikörper in klinischer Prüfung ist Tildrakizumab. Er hat in Woche 16 Ansprechraten von 74% (PASI 75) und 51% (PASI 90) erreicht [17]. Der bisher namenlose Antikörper BI 655066 erreichte in Woche 12

PASI-75-Ansprechraten von 87% und PASI-90-Raten von 58%; 33% der Patienten blieben nach 66 Wochen er-scheinungsfrei [18].

IL-17-spezifische Therapien

Der Anti-IL-17-Antikörper Secukinumab ist seit April 2015 zur Behandlung der chronischen Plaque-Psoriasis zugelassen und hat neue Massstäbe gesetzt. Der Anti-IL-17-Antikörper Ixekizumab und der Anti-IL-17R-Antikörper Brodalumab befinden sich aktuell in klinischen Studien. In Woche 12 hatte Ixekizumab Ansprechraten von 89,1% (PASI 75) und 35,3% (PASI 100) erreicht [19]. Nach 60 Wochen bleibt das Ansprechen bei 77,7% der Patienten erhal-

In Zukunft werden wohl individuelle molekulare Analysen der Patienten und verschiedenen Phänotypen unsere therapeutischen Entscheidungen leiten.

ten. Es konnte zudem gezeigt werden, dass dieser Antikörper rasch wirkt, mit einem signifikanten Unterschied gegenüber Placebo nach Woche 1, einem PASI-75-Ansprechen von 50% nach Woche 4 und einem PASI-90-Ansprechen von 50% nach Woche 8. Brodalumab erreichte nach Woche 12 PASI-75-Ansprechraten von 85%, PASI-90-Ansprechraten von 70% und PASI-100-Ansprechraten von 44% [20]. Die Ansprechraten blieben über ein Jahr hinweg erhalten. Beide Medikamente erwiesen sich auch bei Psoriasis der Kopfhaut und der Nägel als sehr wirksam. Amgen hat das Entwicklungsprogramm von Brodalumab gestoppt, nachdem es bei Studienteilnehmenden zu Suizidgedanken gekommen war. Nach der Übernahme der Substanz durch Valeant soll die klinische Entwicklung jedoch weitergeführt werden.

Erwähnenswert ist zudem die Blockade von IL-22, einem weiteren Th17-Zytokin, das sich in Psoriasismodellen als essentiell erwiesen hat. Klinische Studien konnten aber die gesetzten primären Endpunkte nicht erreichen, und die Entwicklung des Medikamentes wurde gestoppt. Diese Resultate weisen darauf hin, dass IL-17 und IL-22 bei Psoriasis unterschiedliche Rollen spielen. Zudem weist die pathogene Funktion von IL-22 im Menschen Redundanzen mit anderen Zytokinen wie IL-19 und IL-20 auf, weshalb die Blockade von IL-22 womöglich klinisch wirkungslos bleibt.

Orale Therapien (small Molecules)

Apremilast ist ein oraler PDE-4(Phosphodiesterase-4)-Hemmer, der bereits für die Behandlung der Psoriasis und der psoriatischen Arthritis zugelassen ist. Es ist ein sogenanntes *small Molecule*, das im Gegensatz zum Beispiel der Biologika keine Anti-Medikamenten-Antikörper induziert, aber auch eine geringere Wirksamkeit zeigt. In Woche 16 erreichte Apremilast bei 28% ein

PASI-75-Ansprechen und erwies sich bei der palmo-plantaren und der Kopfhautpsoriasis mit 65 bzw. 41% erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Patienten als wirksam [21]. Apremilast ist zudem auch bei Nagelpsoriasis wirksam. In Woche 16 wiesen 44,6% der Patienten einen *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI)-Score von 50 auf [22]. Ein grosser Vorteil von Apremilast ist, dass kein Monitoring durchgeführt werden muss. Es gilt jedoch zu beachten, dass bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die einmal tägliche Dosierung anstelle der zweimal täglichen empfohlen wird. Die häufigsten Nebenwirkungen von Apremilast sind Übelkeit, Durchfall, Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege. Gastrointestinale Nebenwirkungen gehen in den ersten Wochen typischerweise zurück und können bei Bedarf durch eine Dosisreduktion reduziert werden. Unabhängig von gastrointestina-

Psoriasis ist eine entzündliche Systemerkrankung mit mehreren bekannten, aber auch neu identifizierten Komorbiditäten.

nen Nebenwirkungen wurde unter Apremilast ein Gewichtsverlust von bis zu 5% des Ausgangswerts beobachtet. Die Inzidenz steigt mit zunehmender Dauer einer Apremilast-Exposition aber nicht an. Tofacitinib, ein weiteres orales *small Molecule*, das die Janus-Kinase (JAK) hemmt, ist aktuell zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen und befindet sich in Phase-3-Studien bei Psoriasis. In Woche 16 erreichte Tofacitinib bei 59% der Patienten einen PASI 75 und bei 39% einen PASI 90 [23]. Die Substanz führte auch bei Nagelpsoriasis zu einer Verbesserung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Andere relevante Ereignisse beinhalten Hyperlipidämie, eine erhöhte Rate an schweren Infektionen (insbesondere Herpes-zoster-Reaktivierungen) und ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytäre Hauttumoren (*non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Blockade des IL-36/IL-1-Pathways

Anakinra, ein IL-1R-Antagonist, wurde erfolgreich zur *off label*-Therapie von pustulösen Formen der Psoriasis eingesetzt. Aktuell laufen klinische Studien, welche die klinische Wirksamkeit von Anakinra in pustulöser Psoriasis und anderen pustulösen Hauterkrankungen beurteilen sollen (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794117>). Kürzlich wurde ein Anti-IL-36R- (ANB019) Programm lanciert; die ersten klinischen Studien mit dem Antikörper sollen noch in diesem Jahr in GPP starten.

Blockade des Typ-I-IFN-Pathways

Wenig überraschend, waren die klinischen Versuche mit dem Anti-IFN-alpha-Antikörper Sifalimumab in

der chronische Plaque-Psoriasis ein Fehlschlag [24]. Die fehlende Wirksamkeit untermauert die Hypothese von unterschiedlichen entzündlichen *Pathways* in akuter und chronischer Psoriasis. Die klinische Wirksamkeit von Sifalimumab in akuter Psoriasis oder in der Prävention von neuen Rezidiven muss jedoch noch gezeigt werden. Eine Blockade des Typ-I-IFN-Rezeptors mit dem Anti-IFN-AR1-Antikörper Anifrolumab unterdrückte in Lupus-Patienten die Gene, die durch Typ-I-IFN induziert werden, effizienter als Sifalimumab. Klinische Studien in der Psoriasis sind aktuell jedoch nicht geplant.

Ein Antagonist der Toll-like-Rezeptoren 7 und 9 (IMO-3100), der die Aktivierung von pDC blockiert und somit die Typ-I-IFN-Produktion reduziert, wurde hingegen bereits in einer Phase-2-Studie bei Psoriasis getestet. Die zwölfwöchige Studie zeigte ein gutes Sicherheitsprofil und eine gewisse Wirksamkeit. 35% der Patienten erreichten einen PASI 50. In der Psoriasis dürfte dieses Medikament jedoch eher für akute Psoriasis oder zur Prävention von Rezidiven interessant sein.

Die Sicherheit von Biologika

Es liegen mittlerweile mehrere Langzeitstudien zur Sicherheit von Biologika in der Behandlung von Psoriasis vor. Viele dieser Berichte stammen aus grossen, multizentrischen, prospektiven Registern wie dem *Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry* (PSOLAR), das die Sicherheit von konventionellen systemischen Behandlungen und von Biologika evaluiert [25].

Infektionsrisiko

Daten aus PSOLAR haben gezeigt, dass Biologika als Gruppe das Infektionsrisiko im Vergleich zu Nicht-Biologika nicht erhöhen. Werden jedoch die Biologika einzeln betrachtet, so konnten in den Behandlungsgruppen mit Infliximab (2,5%) und Adalimumab (2%) höhere Raten an schweren Infektionen als in den Gruppen mit Etanercept (1,5%), Ustekinumab (0,8%) oder Nicht-Biologika (<1,3%) beobachtet werden.

Malignomrisiko

Aktuelle Analysen der PSOLAR-Daten ergaben in allen Behandlungsgruppen vergleichbare Raten (0,5 bis 0,81%) an Malignomen (mit Ausnahme von NMSC). Ähnliche Raten werden auch in der Allgemeinbevölkerung erwartet. Patienten, die mit Anti-TNF-Antikörpern behandelt werden, weisen ein leicht erhöhtes Risiko für NMSC auf. Dieser Effekt könnte unter den Biologika spezifisch für TNF-Blocker sein.

Psoriasis-komorbiditäten

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass Psoriasis nicht auf die Haut allein beschränkt ist, sondern dass es sich um eine entzündliche Systemerkrankung mit mehreren bekannten, aber auch neu identifizierten Komorbiditäten handelt.

Psoriasisarthritis

Trotz der hohen Prävalenz bei Psoriasispatienten wird die Arthritis in vielen Fällen nicht diagnostiziert. Die Ärzte sollten regelmässig nach Gelenkschmerzen, Schwellungen und morgendlicher Steifigkeit fragen. Aufgrund des Risikos einer invalidisierenden erosiven Arthropathie mit permanenten Gelenkschäden, die mit einer frühen therapeutischen Intervention verhindert werden können, ist eine möglichst frühe Diagnose entscheidend.

Kardiometabolische Erkrankungen

Bei Patienten mit schwerer Psoriasis wurde ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (*major adverse cardiac events*, MACE) beobachtet [26]. Das erhöhte Risiko basiert möglicherweise auf gemeinsamen Entzündungsmediatoren wie IL-1 und TNF, die sowohl in der Psoriasis als auch zum Beispiel in atherosklerotischen Plaques eine Rolle spielen [27]. Bei Patienten mit Psoriasis wurden vermehrt instabile, nicht-kalzifizierte koronare Plaques festgestellt, was zu einem erhöhten Infarktisiko führt. Trotzdem existieren widersprüchliche Daten und Evidenz zum Zusammenhang zwischen Psoriasis und kardiovaskulären Erkrankungen. Nach Anpassung von anderen Risikofaktoren zeigte eine kürzlich durchgeführte grosse Beobachtungsstudie keine Erhöhung des kurz- bis mittelfristigen (über 3 bis 5 Jahre) Risikos für MACE [28].

Obwohl eine Unsicherheit bezüglich des genauen Zusammenhangs zwischen Psoriasis und kardiovaskulären Erkrankungen besteht, steht die erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Psoriasispatienten ausser Frage. Tatsächlich wurde TNF als Mediator einer Insulinresistenz identifiziert. Deshalb ist ein Screening der kardiometabolischen Risikofaktoren, einschliesslich Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas und Diabetes sowie Lebensstilfaktoren wie regelmässigen Tabak- und starken Alkoholkonsums, zwingend erforderlich. Sollte einer oder mehrere dieser Faktoren vorliegen, weist der Patient ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen auf. Die Bestimmung folgender Werte sollte in Betracht gezogen werden: Lipidspiegel, Blutdruck, (Nüchtern-)Glukosespiegel, HbA_{1c}, BMI und Taille-Hüft-Verhältnis. Um das Screening auf kardiovaskuläre Komorbiditäten zu

optimieren und da gewisse Risikofaktoren auch ohne jegliche Symptome vorliegen können, sollten Blutdruck und Lipidspiegel grundsätzlich bei allen Patienten einmal jährlich überprüft werden.

Auswirkungen der Biologika auf Komorbiditäten

Der Effekt von Biologika auf Komorbiditäten stellt ein Gebiet von wachsendem Interesse dar. Frühere Studien bei rheumatoider Arthritis wiesen darauf hin, dass TNF-Inhibitoren das Risiko für einen Myokardinfarkt reduzieren könnten. Studien in Psoriasispatienten zeigten in der Folge, dass TNF-Blocker die Progression der Atherosklerose verlangsamen und die Aortensteifigkeit und das Myokardinfarktisiko reduzieren [29–31]. Neben den TNF-Inhibitoren wurden auch Methotrexat und Phototherapien mit einem reduzierten Risiko für MACE assoziiert [31]. Vermutlich ist die Reduktion der systemischen Entzündung durch eine wirksame Behandlung bei Patienten mit schwerer Psoriasis generell mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos vergesellschaftet. Interessanterweise wurde in initialen klinischen Studien eine gewisse Anhäufung von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten unter Ustekinumab gesehen; ein spezifischer Nebeneffekt der Medikamentenklasse, insbesondere die Blockade des IL-23-Pathways, wurde befürchtet. Neuere Daten weisen aber eher darauf hin, dass auch Ustekinumab das Risiko von MACEs reduziert [32]. Obwohl TNF-Inhibitoren (und wohl auch andere Biologika) das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren dürften, wird nicht empfohlen, eine Therapie explizit mit dieser Absicht zu verschreiben. Die Daten zur Kardioprotektion dieser Medikamente stammen aus Beobachtungsstudien, und für den Beweis einer Kausalität sind weitere Daten notwendig. Aktuell laufende Studien untersuchen die Auswirkungen von anti-inflammatorischen Substanzen auf den vaskulären Entzündungsprozess und das kardiovaskuläre Risiko bei Psoriasispatienten. Zusätzlich zum potentiellen Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen wurden TNF-Inhibitoren auch mit einem niedrigeren Risiko für Diabetes assoziiert.

Biologika bei speziellen Patienten

Pädiatrische Patienten

Als sehr gut sichtbare Erkrankung kann eine Psoriasis tiefgreifende emotionale Auswirkungen auf die psychosoziale Entwicklung pädiatrischer Patienten haben. Ein früher Krankheitsbeginn kann im Laufe des Lebens zu einer schwerer ausgeprägten Erkrankung führen. Daher sollten pädiatrische Psoriasispatienten

idealerweise aggressiver therapiert werden. Obwohl topische Substanzen die Erstlinientherapie darstellen, kann eine systemische Behandlung notwendig werden. Unglücklicherweise gibt es lediglich eine begrenzte Anzahl an klinischen Studien zu systemischen Therapien bei pädiatrischen Patienten. Etanercept ist in der Schweiz für Kinder ab 6 Jahren, die eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen, zugelassen (Dosierung von 0,8 mg/kg).

Chronische Infektionen

Sollten topische Steroide nicht ausreichen, können eine Phototherapie oder Acitretin und Apremilast die am besten geeigneten Therapieoptionen für Patienten mit häufigen oder chronischen Infektionen darstellen. Reaktivierungen von Hepatitis-B-Infektionen wurden bei Patienten unter Therapie mit TNF-Inhibitoren beschrieben (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang). Daher sind TNF-Blocker bei Patienten mit chronischer (oder akuter) Hepatitis B kontraindiziert. Dies trifft auf Hepatitis C dagegen nicht zu. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie bei Hepatitis-C-Patienten konnte sogar zeigen, dass Etanercept als adjuvante Therapie zu Interferon und Ribavirin zu einer Abnahme der viralen Aktivität führt. Des Weiteren können, TNF-, IL-17- und IL-12/23-Inhibitoren bei Patienten mit einer erfolgreich behandelten Tuberkulose eingesetzt werden. Im Hinblick auf den Einsatz bei Patienten mit viraler Hepatitis oder latenter Tuberkulose weisen unter den Biologika die IL-17- und IL-12/23-Inhibitoren grundsätzlich wohl ein besseres Sicherheitsprofil auf als die TNF-Inhibitoren. Da Patienten mit HIV bereits ein erhöhtes Infektionsrisiko besitzen, muss die Behandlung mit einem Biologikum sorgfältig evaluiert werden. Da TNF eine Rolle bei der HIV-Progression zugesprochen wird, könnten TNF-Blocker, insbesondere Etanercept, bei HIV-positiven Patienten womöglich trotzdem von Nutzen sein.

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit einer Steroid-refraktären Psoriasis und gleichzeitig einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte stellen Phototherapien, Methotrexat, Acitretin und Apremilast die nächsten Behandlungsoptionen dar. Maligne Erkrankungen in der Anamnese entsprechen jedoch nicht zwangsläufig einer absoluten Kontraindikation für eine Biologikatherapie. Während Biologika bei einem aktiven Tumor und bei Lymphompatienten vermieden werden sollten, wird bei anderen Malignomen eine Remissionsdauer von fünf Jahren als ausreichend angesehen. Bei NMSC kann die Therapie mit einem Biologikum nach einer Exzision fortgesetzt beziehungsweise umgehend gestartet werden. Bei

Melanompatienten könnte eine Anti-TNF-Therapie das Risiko für ein Rezidiv oder ein zweites Melanom eventuell erhöhen. Auch wenn die dazu publizierten Daten ungenügend sind, sollte diese Option mit Sorgfalt abgewogen werden.

Schwangerschaft

Obwohl bisher keine Studien zur Sicherheit von Biologika in der Behandlung einer Psoriasis während der Schwangerschaft durchgeführt wurden, zeigen Daten aus Registern bei Patientinnen, die unter Therapie schwanger wurden, kein erhöhtes Risiko für das Kind. Trotzdem empfehlen aktuelle Richtlinien, dass Biologika bei geplanten Schwangerschaften vermieden werden sollten.

Elektive Chirurgie

Richtlinien empfehlen, einen TNF-Blocker vier bis fünf Halbwertszeiten vor einem elektiven chirurgischen Eingriff abzusetzen. Einzelberichte zeigen jedoch, dass ein bis zwei Wochen ausreichen könnten (unpublizierte Schweizer Richtlinien). Die Therapie kann ein bis zwei Wochen nach dem Eingriff wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt, die Wundheilung ist zufriedenstellend, und es besteht kein Hinweis auf eine Infektion.

Impfungen

Totimpfstoffe sind bei Patienten unter Biologika sicher, jedoch kann die Wirksamkeit der Vakzinierung beeinträchtigt sein. Lebendimpfstoffe dagegen sind kontraindiziert. Patienten sollten bis zu einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff vier bis fünf Halbwertszeiten nach dem Absetzen einer Behandlung warten. Bis zur Wiederaufnahme der Behandlung sollte mindestens zwei bis drei Monate gewartet werden.

Zusammenfassung und Zukunftsperspektiven

Zielgerichtete Therapien zur Behandlung von Psoriasis in der klinischen Praxis haben aufgrund ihrer spektakulären Wirksamkeit nicht nur das Management von Patienten mit schwerer Psoriasis revolutioniert, sondern auch unser aktuelles Krankheitsverständnis weiter vergrößert. Neue Erkenntnisse aus der Transkriptomik und Genetik weisen auf unterschiedliche entzündliche Pathways in der Psoriasis hin. Sie zeigen, dass eine molekulare Charakterisierung und bessere klinische Stratifizierung die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine bestimmte Therapie voraussagen und bei der Auswahl des Biologikums helfen können. Daten aus nationalen und internationalen Registern

sprechen für eine generell gute Sicherheit der Biologika. Bestimmte Biologika weisen vermutlich Vorteile in speziellen Situationen oder bei bestimmten Komorbiditäten auf. In Zukunft werden molekulare und genetische Profile der Erkrankung, zusammen mit Daten aus Studien und Registern zur Wirksamkeit und Sicherheit, helfen, die individuell am besten geeignete Therapie auszuwählen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

Flechte der Gattung *Parmelia*; Barbara Page, Wikimedia Commons

Literatur

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263–71.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496–509.
- Lowe MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–55.
- Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, de Fougerolles A, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med*. 2007;13(7):836–42.
- Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365:620–8.
- Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet*. 89:432–7.
- Setta-Kaffetzki N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon SE, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1366–9.
- Viguier M, Guigue P, Pages C, Smahi A, Bachelez H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Intern Med*. 2010;153:66–7.
- Huffmeier U, Watzold M, Mohr J, Schon MP, Mossner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br J Dermatol*. 2014;170:202–4. Published online EpubJan.
- Tauber M, Viguier M, Alimova E, Petit A, Liote F, Smahi A, Bachelez H. Partial clinical response to anakinra in severe palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171:646–9.
- Lutz V, Lipsker D. Acitretin- and tumor necrosis factor inhibitor-resistant acrodermatitis continua of hallopeau responsive to the interleukin 1 receptor antagonist anakinra. *Arch Dermatol*. 2012;148:297–9.
- Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, Burg G, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 2005;202:135–43.
- Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Collaborative Association Study of C. Genetic Analysis of Psoriasis, E. Psoriasis Association Genetics, C. Wellcome Trust Case Control, Nair RP, Franke A, Barker JN, Abecasis GR, Elder JT, Trembath JC. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet*. 2012;44:1341–8.
- Talamonti M, Botti M, Galluzzi M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M, Chimenti S, Costanzo A. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):458–63.
- Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra JJ, Coteur G, Tasset C, Mease P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167:180–190.
- Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373:136–44.
- Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):930–9.
- Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:116–24 e117.
- Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Uncover, U.-investigators, Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386:541–51.
- Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1318–28.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:37–49.
- Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Gonçalves J, Day RM, Chen R, Crowley J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jan.
- Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. O. P. T. C. Investigators, Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:552–61.
- Bissonnette R, Papp K, Maari C, Yao Y, Robbie G, White WI, Le C, White B. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon-alfa monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:427–36.
- Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151:961–9.
- Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:76–85.
- Shlyankevich J, Mehta NN, Krueger JG, Strober B, Gudjonsson JE, Qureshi AA, et al. Accumulating evidence for the association and shared pathogenic mechanisms between psoriasis and cardiovascular-related comorbidities. *Am J Med*. 2014;127:1148–53.
- Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification, t. Management of Psoriasis Associated Comorbidity project, Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2189–97.
- Tam LS, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:5–6.
- Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*. 2012;25:644–50.
- Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2011;165:1066–73.
- Reich K, et al. AAD. 2013.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Curdin Conrad,
MERI
Service de Dermatologie et
Vénérologie
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV)
CH-1009 Lausanne
curdin.conrad[at]chuv.ch
und
Prof. Dr. med. Michel Gilliet
Service de Dermatologie
et Vénérologie
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV)
CH-1009 Lausanne
michel.gilliet[at]chuv.ch