



Moderne Immuntherapie der Psoriasis

*Dr. med. Daniela Neumayer, Köln; PD Dr. med. Ina M. Hadshiew, Köln;
Dr. Rachel Sommer, Hamburg*

Zusammenfassung

Die Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die typischerweise in Schüben auftritt und ein hohes Rezidivrisiko aufweist. Der häufigste Subtyp ist die Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis), der etwa 90% der Patienten betrifft. Die Patienten leiden oft unter einer starken psychosozialen Belastung und sind häufig mit Stigmatisierung konfrontiert. Zudem bestehen oft multiple entzündliche, metabolische und psychologische Komorbiditäten.

Eine ausgewogene Behandlung muss neben den symptomatischen Beschwerden auch die Lebensqualität der Patienten berücksichtigen. Bei einer leichten Psoriasis vulgaris wird eine topische Therapie empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem Befall sollte eine systemische Therapie erwogen werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit der systemischen Immuntherapie hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Wirkstoffe aus den Klassen der IL-17- und IL-23-Inhibitoren signifikant verbessert.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ typische klinische Manifestationen der Psoriasis vulgaris,
- ✓ das Spektrum häufiger physischer und psychischer Komorbiditäten,
- ✓ den Einfluss auf die Lebensqualität und die Bedeutung sozialer Stigmatisierung,
- ✓ Grundlagen und wichtige Neuerungen im Bereich topischer Therapien,
- ✓ das Konzept der proaktiven topischen Therapie,
- ✓ den Stellenwert der modernen systemischen Immuntherapie.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Die Psoriasis (Schuppenflechte) ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung mit genetischer Prädisposition und autoimmuner bzw. autoinflammatorischer Pathogenese. Die weltweite Prävalenz beträgt etwa 2 % mit regionaler Varianz [1]. Der häufigste Typ ist mit etwa 90 % aller Fälle die Psoriasis vulgaris. Diese Psoriasis-Variante geht mit meist schubartig auftretenden scharf begrenzten erythematosquamösen Plaques einher, die eine silbrig glänzende Schuppung aufweisen [2]. Die Plaques sind normalerweise symmetrisch verteilt und treten am häufigsten an den Streckseiten von Ellenbogen und Knien, an der Kopfhaut, der lumbosakralen Region und im Bereich des Nabels auf. Die aktiv entzündliche Psoriasis ist durch das Köbner-Phänomen gekennzeichnet, das die Entstehung neuer Psoriasis-Läsionen infolge mechanischer Reizung der Haut bezeichnet [2]. Bei leichteren Verläufen treten lediglich einzelne Herde intermittierend an Prädilektionsstellen auf ohne signifikante Einschränkung der Betroffenen. Schwere Formen sind durch großflächige Plaques gekennzeichnet, die sich selten spontan zurückbilden. Die schwersten Formen sind die generalisierte pustulöse Psoriasis und die Erythrodermie, die mit einer Rötung und Entzündung des gesamten Integuments einhergehen [2]. Beide Erkrankungen stellen dermatologische Notfälle dar und weisen eine systemische Entzündung auf, die meist von einem beeinträchtigten Allgemeinbefinden, beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit und einer Leukozytose begleitet wird.

Die Psoriasis führt bei den Betroffenen zu einem hohen Leidensdruck. Die Hautläsionen werden häufig als stigmatisierend empfunden und die konventionelle systemische Medikation ist nicht selten mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden. Daher berichten viele Patienten über eine verminderte Lebensqualität [3]. Depression und Angststörungen sind häufige Begleiter der Psoriasis und reduzieren die Lebensqualität erheblich. Eine Linderung der Angstsymptomatik durch die antientzündliche Psoriasis-Therapie konnte nachgewiesen werden [4, 5].

Die dermatologische Schwere der Erkrankung kann mithilfe der standardisierten Instrumente Body Surface Area (BSA) und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und die assoziierte psychologische Belastung mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) erfasst werden [6].

KOMPLEXITÄT DER PSORIASIS

Die Psoriasis betrifft vor allem die Haut. Sie kann sich darüber hinaus in einem Gelenkbefall manifestieren und ist häufig mit einer Reihe von Begleiterkrankungen assoziiert. Die Psoriasis-Arthritis (PsA) betrifft bis zu 25 % aller Patienten mit Schuppenflechte [7]. Bei etwa 10 % der Patienten geht der Gelenkbefall den Hautläsionen zeitlich voraus [2].

Entzündungsprozesse im Rahmen der Psoriasis betreffen nicht allein Haut und Gelenke, sondern sind in verschiedenen Organsystemen nachgewiesen worden [8], sodass die Psoriasis heute zunehmend als systemische Erkrankung aufgefasst wird [9]. Psoriasis-Patienten weisen gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms auf und damit verbunden ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes, für arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und koronare Herzerkrankung [10]. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie die kardiovaskuläre Gesamtmortalität sind signifikant erhöht. Dies könnte sogar auf Patienten mit relativ mildem Krankheitsbild zutreffen [11, 12]. Es ist umstritten, ob es sich hierbei um eine reine Korrelation oder einen kausalen Zusammenhang handelt. Studien weisen jedoch darauf hin, dass die chronische systemische Entzündung im Rahmen der Psoriasis vaskuläre Schäden begünstigt [13]. Die Psoriasis ist zudem mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa assoziiert [14].

PATHOGENESE

Das pathologische Kernmerkmal der Psoriasis ist eine chronische Hautentzündung, die zur unkontrollierten Proliferation und zur dysfunktionalen Differenzierung von Keratinozyten führt. Die Psoriasis zeigt eine familiäre Häufung [15]. Bei etwa 30 % der Patienten ist mindestens eine verwandte Person ersten Grades betroffen [16]. Genomweite Assoziationsstudien haben zahlreiche genetische Risikovarianten identifiziert, die infolge von Interaktionen mit externen Faktoren das Psoriasis-Risiko erhöhen [2]. Zu den bekannten externen Risikofaktoren gehören u. a. Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken, HIV-Infektion, Stress und die Einnahme bestimmter Pharmaka wie Betablocker und Lithium [2].

Psoriasis-Plaques sind histologisch gekennzeichnet durch Akanthose (epidermale Hyperplasie) mit entzündlichem Infiltrat, das v. a. aus dendritischen Zellen, Makrophagen, CD4- und CD8-positiven T-Zellen und neutrophilen Granulozyten besteht [9].

Auf molekularer Ebene ist die zentrale Rolle der TNF- α -IL-23-Th17-Achse in der Pathophysiologie der Psoriasis sehr gut charakterisiert [17]. Die IL-17-Zytokin-Familie besteht aus sechs bislang bekannten Mitgliedern: IL-17A bis IL-17F, von denen IL-17A die höchste entzündliche Potenz aufweist. Sie werden von unterschiedlichen Zelltypen, insbesondere von Th17-Zellen, produziert und spielen eine wichtige Rolle in der Entzündungsregulation [18]. Daher stellen diese Zytokine und ihre Rezeptoren kritische Zielstrukturen der modernen Immuntherapie der Psoriasis dar.

MECHANISMEN FÜR REZIDIVE NACH ABHEILEN VON HAUTLÄSIONEN

Bei der Psoriasis sind ohne Erhaltungstherapie rezidivierende Hautläsionen zu erwarten. Eine Metaanalyse berichtete eine 90 %ige Rezidivrate innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen einer topischen Therapie [19]. Bei manchen Patienten können diese Rezidive mit einer Krankheitsaktivität einhergehen, die schwerer ausfällt als zum Zeitpunkt vor der Behandlung (sog. „Rebound-Phänomen“) [20].

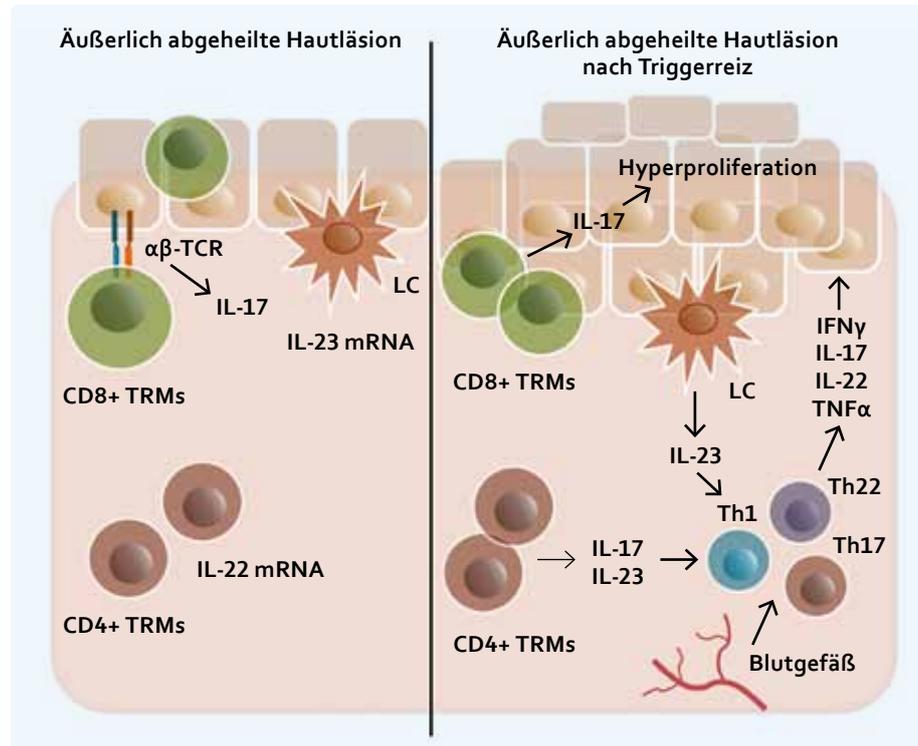
Ein reaktiver Behandlungsansatz, bei dem die Therapie unmittelbar nach sichtbarem Abheilen der Hautläsionen abgesetzt und infolge eines Rezidivs wieder angesetzt wird, führt daher i. d. R. nicht zu einer anhaltenden Remission [21]. Im Rahmen von Rezidiven treten Hauteffloreszenzen typischerweise genau an den Lokalisationen der Erstläsion auf. Dies weist darauf hin, dass zumeist unterhalb der Sichtbarkeitsschwelle ein schwelender Krankheitsprozess unter Einbezug kritischer Zellen wie Memory-T-Zellen fortbesteht [21]. Untersuchungen weisen auf eine sog. „molekulare Narbe“ im Bereich makroskopisch abgeheilter Läsionen hin, die durch eine erhöhte Expression proentzündlicher Faktoren wie der Interleukine IL-17, IL-22 und IL-23 gekennzeichnet ist (● **Abb. 1**) [22]. Provokationsfaktoren wie eine HIV-Infektion, mechanische Reize und manche Medikamente wie z. B. NSAR oder Lithium können ein erneutes Aufflammen der Entzündungskaskade triggern [23].

PSYCHOSOZIALE BELASTUNG DURCH PSORIASIS

Psoriasis-Patienten weisen neben körperlichen Symptomen häufig eine erhöhte psychische und soziale Belastung auf. Insgesamt ist das psychische Wohlbefinden von Psoriasis-Patienten in einem Ausmaß reduziert, das mit anderen schweren Erkrankungen wie Tumorerkrankungen, Herzerkrankungen, Diabetes oder Depression vergleichbar ist [25]. Etwa 40 % aller Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis erfahren krankheitsbedingte Beeinträchtigungen in Bereichen der Alltagsaktivität, bei zwischenmenschlichen Beziehungen, Freizeitaktivität und Intimität. Diskriminierung, mangelndes Selbstvertrauen und Gefühle der Isolation,

Abbildung 1

Schematische Darstellung molekularer Mechanismen, die rezidivierenden Hautläsionen bei Psoriasis zugrunde liegen. In Arealen klinisch abgeheilter Läsionen verbleiben CD4+-T-Zellen in der Dermis und exprimieren IL-22-mRNA. Langerhans-Zellen (LC), die sich in der Epidermis befinden, exprimieren IL-23-mRNA. Epidermale CD8+-residuale T-Memory-Zellen (TRM), die den T-Zell-Antigenrezeptor $\alpha\beta$ TCR exprimieren, produzieren IL-17. Bei erneutem Krankheits Schub wandern vermehrt T-Helferzellen in die Dermis ein und LC und T-Zellen produzieren vermehrt entzündungsstimulierende Zytokine; modifiziert nach [24]



Wut und Hoffnungslosigkeit werden ebenfalls häufig von den Betroffenen berichtet [26].

Pruritus betrifft bis zu 90 % aller Psoriasis-Patienten und hat einen deutlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität [27]. Zudem kommt im Rahmen des Köbner-Phänomens erschwerend hinzu, dass das Kratzen infolge von Juckreiz zur Reaktivierung von Läsionen führen kann [28]. Die Krankheitslast kumuliert über die Lebensdauer eines von der Psoriasis betroffenen Patienten und wird bestimmt durch die Interaktion zwischen Stigmatisierung, Komorbiditäten und Copingstrategien [29].

Im Rahmen der PRURI-Impact-Studie wird der Einfluss von Pruritus auf die Lebensqualität und auf soziale Interaktionen untersucht. Erste Auswertungen zeigen, dass Patienten mit einem mäßig bis schwer ausgeprägten Pruritus eine verringerte Lebensqualität angeben und weniger von der dermatologischen Behandlung profitieren. Zudem erfahren Patienten mit Pruritus häufiger Schlafprobleme, sexuelle Beeinträchtigungen und Stigmatisierung. Die Reduktion des Juckreizes wird von den Patienten häufig als wichtiges Therapieziel genannt und sollte daher im Rahmen einer patientenzentrierten Gesundheitsversorgung stärker gewichtet werden [30].

Die Wahrnehmung der Psoriasis in der Allgemeinbevölkerung wird bestimmt durch Wissensdefizite und Vorurteile. Sommer und Kollegen führten mehrere systematische Umfragen zur Wahrnehmung von Psoriasis-Patienten durch [31]. Fast 70 % der Befragten gaben an, Ekel vor Psoriasis-Patienten zu empfinden, und ca. 60 % scheuten die Berührung von Psoriasis-Patienten; 45 % glaubten, Psoriasis hänge mit mangelnder Körperpflege zusammen [31]. Diese Daten weisen auf die Notwendigkeit von Interventionen gegen Diskriminierung von Psoriasis-Patienten hin.

Im Rahmen des Forschungsprojektes ECHT, einer bundesweiten Studie zur Entstigmatisierung von Patienten mit sichtbaren chronischen Hautkrankheiten, finden regelmäßig Seminare statt, in denen über die Psoriasis aufgeklärt wird. Das Projekt wird durch das Bundesministerium für Gesundheit gefördert und von einer großen Expertengruppe aus Dermatologen, Wissenschaftlern und Patientenvertretern durchgeführt [32].

BEHANDLUNG DER PSORIASIS

Zur Behandlung der Psoriasis ist bislang noch keine kausale Therapie verfügbar. Zur symptomatischen Behandlung der Psoriasis vulgaris haben sich verschiedene topische und systemische Wirkstoffe, aber auch die UV-Therapie bewährt. Maßgeblich für die Wahl der Therapie sind die Erkrankungsschwere und Komorbiditäten. Psoriasis-Patienten werden hierbei in zwei Gruppen unterteilt: Betroffene mit milder versus solche mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Die Stratifizierung orientiert sich an der Schwere der Hautläsionen, der insgesamt betroffenen Körperoberfläche und der Lebensqualität der Patienten. Hautläsionen im Bereich besonders sichtbarer Stellen oder der Genitalien können unabhängig vom Prozentsatz der befallenen Körperoberfläche eine Einstufung als schwer rechtfertigen [33]. Im Rahmen klinischer Studien hat sich die Einschätzung des Therapieansprechens mittels PASI-Score etabliert.

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat einen Behandlungspfad für eine topische Therapie vorgeschlagen, der sich an Schweregrad und Verteilung der Hautläsionen orientiert (● **Abb. 2**) [34].

REAKTIVE VS. PROAKTIVE TOPISCHE THERAPIE

Die milde bis moderate Psoriasis wird initial topisch behandelt mit einer Kombination aus Glukokortikoiden und Vitamin-D-Analoga (Calcipotriol) [34]. Die fixe Kombination aus Calcipotriol und Betamethason, dargereicht als Salbe, Creme, Gel oder auch als Sprühschaum, hat sich als besonders wirksam zur Behandlung von Psoriasis-Läsionen erwiesen [34]. Hierbei weist Sprühschaum gegenüber Gel eine bessere Wirkung und einen schnelleren Wirkeintritt bei vergleichbarer Toleranz auf [35]. Traditionell folgt die Therapie einem reaktiven Muster, das heißt, Läsionen werden bei Manifestation therapiert und die Medikation nach klinischem Abheilen abgesetzt. Hingegen wird bei der proaktiven Behandlung die Therapie auch nach Abheilen der Hautläsionen fortgesetzt.

Die PSO-LONG-Studie untersuchte die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit eines proaktiven Behandlungskonzeptes im Vergleich zur reaktiven Behandlung. Insgesamt wurden 545 Patienten in die Studie eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs gewählt. Durch die proaktive Therapie mit einer Fixkombination aus Calcipotriol/Betamethason als Sprühschaum konnte das Risiko für ein Rezidiv um 43 % gegenüber der reaktiven Behandlung reduziert werden. Die mittlere Zeit bis zum Rezidiv bei der Hälfte der Patienten betrug im Vergleich proaktiv versus reaktiv 56 versus 30 Tage (● **Abb. 3**). Hierbei war die Rate unerwünschter Ereignisse in der proaktiv und reaktiv behandelten Gruppe vergleichbar. Hautatrophien wurden nicht beobachtet [36].

MODERNE SYSTEMISCHE THERAPIE

Bei mittelschweren und schweren Verläufen der Psoriasis vulgaris (BSA >10, PASI >10) wird eine konventionelle Systemtherapie oder eine Biologikatherapie begonnen. Zu den konventionellen Systemtherapien zählen niedermolekulare Wirkstoffe wie Methotrexat (vorzugsweise s. c.) oder Cyclosporin A (oral) (● **Tab. 1**) [37]. Zu den Nachteilen der konventionellen, nicht biologischen Medikamente gehören die oft unzureichende Wirksamkeit, das ungünstige Nebenwirkungsprofil und die Notwendigkeit der täglichen Einnahme, sodass diese heute in der klinischen Praxis zunehmend durch Biologika ersetzt werden [38], nicht zuletzt auch dann, wenn besonders sensible Areale wie Gesicht oder Nägel betroffen sind oder eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität dokumentiert wird [37]. Zu den eingesetzten Biologika in der Erstlinie gehören die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Certolizumab (● **Tab. 2**) und die IL-23-Inhibitoren wie Guselkumab und IL-17-Inhibitoren wie Brodalumab (● **Tab. 3**) [37]. Die neueren Biologika aus den Wirkstoffklassen der IL-23- und IL-17-Inhibitoren werden im Folgenden näher vorgestellt.

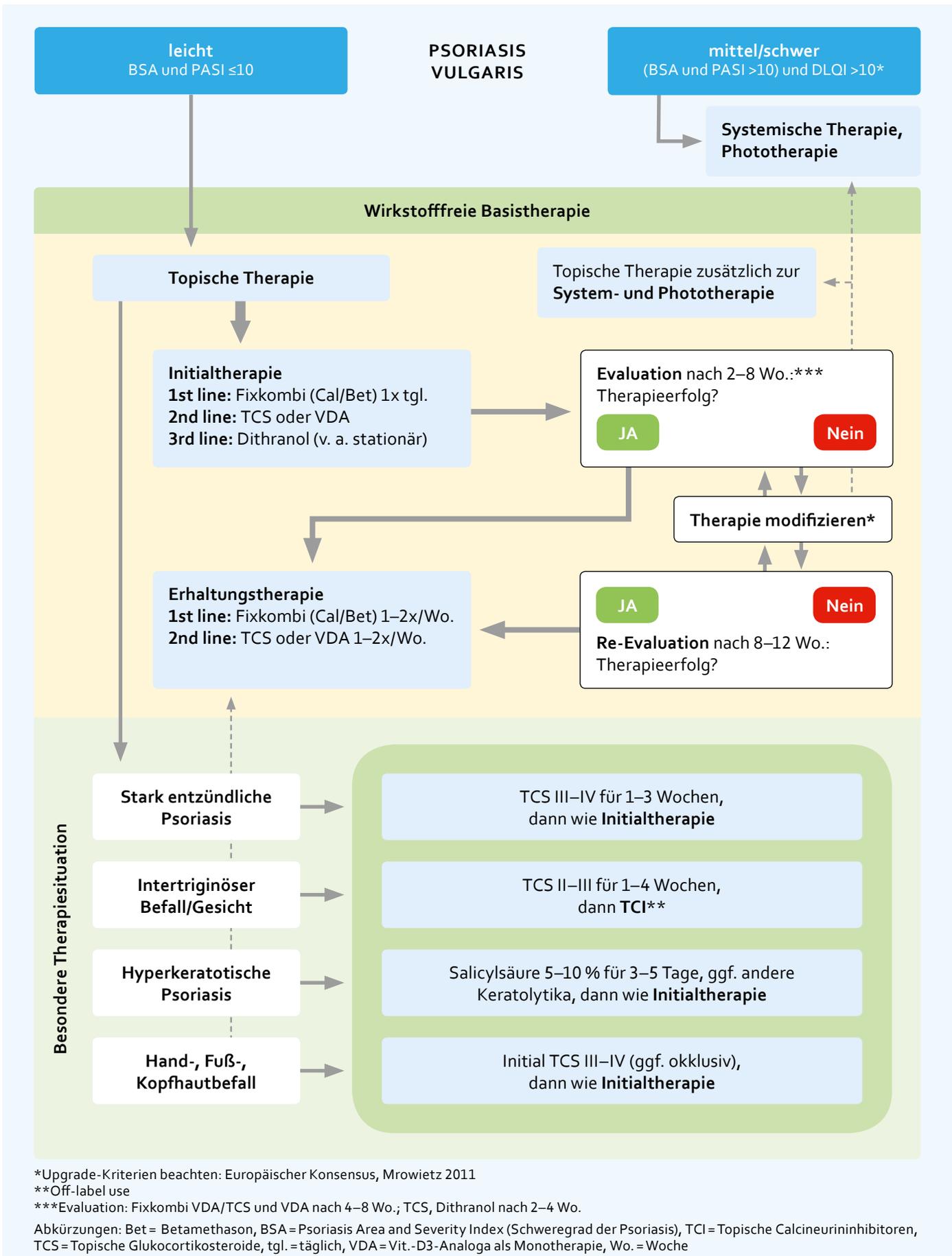
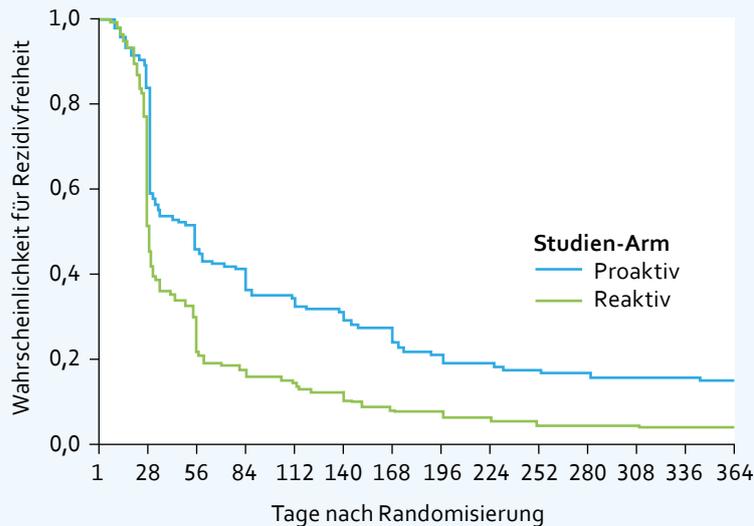


Abbildung 2
Praktischer Behandlungspfad für die topische Psoriasis-Therapie; modifiziert nach [34]



Anzahl Patienten mit Rezidivrisiko

Proaktiv	256	219	128	100	83	75	65	47	41	36	34	31	31	24
Reaktiv	265	198	73	40	32	25	17	15	11	8	8	7	6	5

Abbildung 3

Zeitereignisanalyse (Kaplan-Meier-Kurve) zeigt die Zeit bis zum ersten Psoriasis-Rezidiv während der Erhaltungsphase mit proaktiver oder reaktiver Therapie [37]

Tabelle 1

Konventionelle systemische Wirkstoffe für die Psoriasis-Therapie

WIRKSTOFF	MECHANISMUS	APPLIKATION
Methotrexat	Die Hemmung der Dihydrofolatreduktase blockiert die Purinbiosynthese; Induktion der Lymphozyten-Apoptose	s. c./oral
Cyclosporin A	Calcineurin-Hemmung führt zu reduziertem IL-2	oral
Acitretin	Normalisierung der Keratinozytenproliferation/-differenzierung durch Retinoidrezeptorbindung	oral
Fumarat	Intrazelluläres Glutathion, Modulation von Nrf2, NF-κB und HIF-1α; Förderung einer Verschiebung von einer proinflammatorischen Th1/Th17-Reaktion zu einer entzündungshemmenden/regulatorischen Th2-Reaktion	oral
Apremilast	PDE4-Inhibitor erhöht die transzellulären cAMP-Spiegel in Immun- und nicht Immunzelltypen und moduliert Entzündungen.	oral

WIRKSTOFF	MECHANISMUS	APPLIKATION
Etanercept	Dimeres humanes Fusionsprotein, das TNF-αR imitiert	s. c.
Infliximab	Chimärer monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der an lösliche und transmembrane Formen von TNF-α bindet.	i. v.
Adalimumab	Humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF-α	s. c.
Certolizumab	Fab-Anteil des humanisierten monoklonalen Antikörpers gegen TNF-α, konjugiert an Polyethylenglykol.	s. c.

IL-23-Inhibitoren

IL-23 ist ein Dimer, der aus den beiden Untereinheiten p40 und p19 besteht. Das erste Biologikum, das nach den TNF-α-Inhibitoren gegen Psoriasis vulgaris zugelassen wurde, war Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper, der gegen die Untereinheit p40 gerichtet ist [9]. Inhibitoren von IL-23 (hierunter Ustekinumab [Inhibition von IL-12/IL-23], Guselkumab, Tildrakizumab und Risankizumab) haben sich als sichere und wirksame Optionen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris erwiesen; Ustekinumab und Guselkumab sind zusätzlich zur

Tabelle 2

Ältere Biologika für die Psoriasis-Therapie

WIRKSTOFF	MECHANISMUS	APPLIKATION
Secukinumab	Humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen IL-17A	s. c.
Ixekizumab	Humanisierter, monoklonaler Immunglobulin-G4κ-Antikörper; bindet selektiv und neutralisiert IL-17A	s. c.
Brodalumab	Humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der gegen IL-17RA gerichtet ist	s. c.
Bimekizumab	Humanisierter Antikörper gegen IL-17A, IL-17F und IL17-AF	s. c.
Ustekinumab	Humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mit Spezifität an die p40-Proteinuntereinheit bindet, die sowohl Bestandteil der Interleukin-(IL-)12- als auch der IL-23-Zytokine IL-12/IL-23 ist	s. c.
Tildrakizumab	Humanisiertes IgG1κ, das IL-23 selektiv blockiert, indem es an seine p19-Untereinheit bindet	s. c.
Guselkumab	Monoklonaler Antikörper des menschlichen Immunglobulins G1 Lambda (IgG1λ), der selektiv IL-23 blockiert, indem er an seine p19-Untereinheit bindet	s. c.
Risankizumab	Humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der Interleukin-23 hemmt, indem er spezifisch auf die p19-Untereinheit abzielt	s. c.

Tabelle 3
Moderne IL-17- und IL-23-Antagonisten für Psoriasis-Therapie

Behandlung der PsA zugelassen. Zudem ist Ustekinumab neuerdings auch zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassen, der zu den häufigen Begleiterkrankungen der Psoriasis zählt [9]. IL-23-Inhibitoren gelten gegenüber den älteren Biologika als überlegen [9]. So konnte u. a. für Ustekinumab gegenüber Etanercept, Infliximab und Adalimumab insgesamt eine bessere Effektivität, Arzneimittelsicherheit und Toleranz gezeigt werden [39]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der IL-23-Inhibitoren gehören obere Atemwegsinfekte, Fatigue und Kopfschmerzen [9].

Insgesamt tragen diese Medikamente durch Linderung von Hautläsionen und Gelenkbefall sowie durch Steigerung der Lebensqualität zur Verbesserung der Therapieergebnisse von Psoriasis-Patienten bei [40].

IL-17-Inhibitoren

Zytokine der IL-17-Familie spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Psoriasis. Die IL-17-Familie besteht aus sechs bislang bekannten Isoformen, die untereinander variable Strukturähnlichkeiten aufweisen und an unterschiedliche Rezeptoren binden [18]. Bislang stehen vier Antikörper, die auf IL-17 zielen, für die Psoriasis-Therapie zur Verfügung. Ixekizumab und Secukinumab blockieren IL-17A. Bei dem neuen IL-17-Inhibitor Bimekizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der IL-17A und IL-17F inhibiert mit stärkerer Affinität für IL-17A. Brodalumab hingegen greift an den IL-17-Rezeptoren A, B, C und E an und blockiert damit gleichzeitig die Wirkung mehrerer IL-17-Zytokine [41].

Secukinumab

Secukinumab ist für die Therapie der Psoriasis vulgaris, PsA und inzwischen auch für ankylosierende Spondylitis zugelassen. Im Rahmen der randomisierten Phase-IIIb-Studie CLARITY wurde der Effekt von Secukinumab direkt mit Ustekinumab verglichen. Es wurden insgesamt n = 1102 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis eingeschlossen und über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht. Secukinumab war Ustekinumab überlegen: Es wurde ein PASI 90 in 66,5 % der Fälle im Vergleich zu 47,9 % erreicht. Die Nebenwirkungsraten waren insgesamt vergleichbar, obwohl unter Secukinumab mehr Candida-Infektionen auftraten (2,4 % versus 0,7 %) [42]. Zudem zeigte Secukinumab einen raschen Wirkeintritt mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines PASI 75 bereits innerhalb der ersten Therapiewoche [42, 43]. Inzwischen sprechen auch Real-World-Daten für eine wirksame Anwendung von Secukinumab in der klinischen Praxis [44].

Ixekizumab

Auch Ixekizumab zeigt einen schnellen Wirkeintritt bei Psoriasis vulgaris mit messbarer Verbesserung bereits innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn; 50 % der Patienten wiesen einen PASI 75 nach vier Wochen und 50 % einen PASI 90 nach acht Wochen unter Therapie auf. Nach zwölf Wochen erreichten 89,1 % der Behandelten einen PASI 75 [45]. Eine vergleichbare Effektivität konnte ebenfalls bei Kindern mit Psoriasis vulgaris gezeigt werden (89 % mit PASI 75 nach zwölf Wochen) [46].

Eine Studie verglich die Effektivität von Secukinumab und Ixekizumab über einen Zeitraum von einem Jahr. Der PASI 75 betrug für Secukinumab 64,4 % und für Ixekizumab 75,9 % ohne Nachweis einer statistisch signifikanten Differenz [47].

In einem direkten Vergleich von Ixekizumab mit dem IL-23-Inhibitor Guselkumab konnte unter Einschluss von insgesamt n = 1027 randomisierten Patienten eine Überlegenheit für Ixekizumab demonstriert werden: Der PASI 100 betrug nach zwölf Wochen 41 % versus 25 %. Zugleich konnte unter Ixekizumab ein schnellerer Wirkeintritt bei vergleichbarem Sicherheitsprofil verzeichnet werden [48].

Brodalumab

Brodalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der den IL-17-Rezeptor Typ A zum Target hat und somit gleichzeitig die biologische Aktivität von IL-17AA, IL-17C, IL-17FF, IL-17AF und IL-17E hemmt [49]. Unter Brodalumab wurde in den Zulassungsstudien ein PASI 75 von 83,3 %, PASI 90 von 70,3 % und PASI 100 von 41,9 % der Patienten nach zwölfwöchiger Behandlung erreicht [50, 51]. Nach Absetzen der Brodalumab-Therapie hielt die Wirkung bei 21 % der Patienten noch ein Jahr und bei 10 % der Probanden noch zwei Jahre an [52]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass Interventionen am IL-17-Signaling krankheitsmodifizierende Effekte haben könnten, die in einer Subgruppe der Patienten zur Wiederherstellung der Immunhomöostase beitragen [9].

Im Rahmen zweier randomisierter Phase-III-Studien (AMAGINE-2 und AMAGINE-3) wurde die Wirkung von Brodalumab direkt mit der von Ustekinumab bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen. Die PASI-100-Ansprechrates waren in Woche 12 unter 210 mg Brodalumab s. c. signifikant höher als unter Ustekinumab (44 % versus 22 % [AMAGINE-2] und 37 % versus 19 % [AMAGINE-3]). Allerdings war die Rate an Candida-Infektionen höher in der Brodalumab-Gruppe [53]. Brodalumab zeigte eine robuste Wirksamkeit bei insgesamt guter Toleranz über einen Zeitraum von >2 Jahren [54]. Inzwischen liegen auch Daten aus einer Phase-II-Studie für eine Langzeitbehandlung mit Brodalumab >5 Jahre vor. Hier zeigte sich ein konstant günstiges Ansprechen mit einer PASI-75-Rate >80 % (● **Abb. 4**) [55]. Patienten, die vor der Brodalumab-Therapie bereits mit Biologika behandelt wurden, zeigen kein vermindertes Therapieansprechen im Vergleich zu Biologika-naiven Patienten [56]. Zudem wurde unter Brodalumab eine gegenüber Ustekinumab signifikante Reduktion des Juckreizes erreicht [57]. Eine überlegene Wirksamkeit von Brodalumab gegen Juckreiz könnte mit der innerhalb der Klasse der IL-17-Inhibitoren bislang einzigartigen Hemmung von IL-17C zusammenhängen [18], obgleich ein direkter Vergleich mit anderen IL-17-Inhibitoren bezüglich Juckreizlinderung bisher fehlt. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in den AMAGINE-Studien berichtet wurden, waren Nasopharyngitis, Influenza, Kopfschmerzen und orale Candidiasis.

Inzwischen weisen auch erste Real-World-Daten, die im Rahmen der LIBERO-Beobachtungsstudie erhoben wurden, auf ein gutes Ansprechen auf Brodalumab hin, unabhängig von der Vortherapie (● **Abb. 5**) [59].

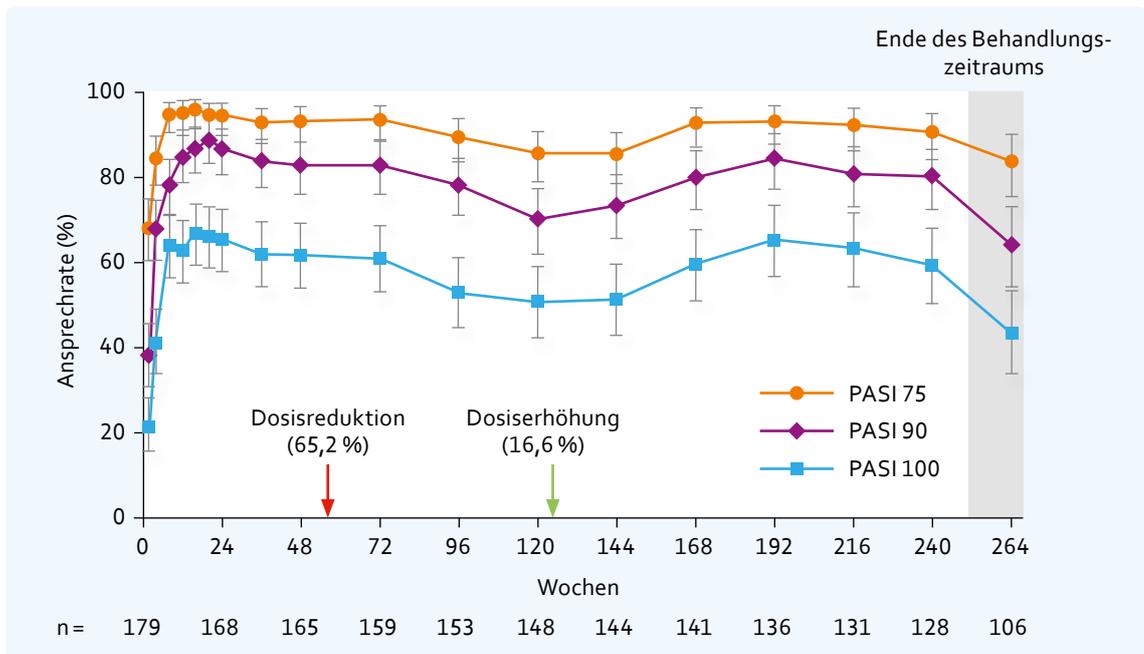


Abbildung 4

Ansprechen bei Psoriasis vulgaris auf Brodalumab über fünf Jahre gemessen anhand von Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Im Verlauf wurde eine Dosisreduktion von 210 auf 140 mg alle zwei Wochen bei 118 Patienten (65,2 %) aufgrund einer Reduktion des Körpergewichtes <100 kg (roter Pfeil) durchgeführt; bei 20 Patienten (16,6 %) musste die Dosis anschließend wieder auf 210 mg alle zwei Wochen aufgrund eines unzureichenden Ansprechens (grüner Pfeil) erhöht werden; modifiziert nach [55]

Bimekizumab

In Europa besteht seit August 2021 eine Zulassung für Bimekizumab zur Behandlung einer mittelschweren oder schweren Psoriasis. Die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien (BE VIVID, BE READY, BE RADIANT, BE SURE) bestätigen die hohe Wirksamkeit von Bimekizumab und zeigen im direkten Vergleich eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Adalimumab, Ustekinumab und Secukinumab [60–63]. In allen Studien zusammen wiesen >80 % der Patienten einen PASI 90 nach 16-wöchiger Therapie auf. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehörten obere Atemwegsinfekte (14,5 %) und orale Candidiasis (7,3 %). Damit ist die berichtete Candidose-Rate unter Bimekizumab höher als unter den anderen IL-17-Inhibitoren; ob dies Folge des Wirkmechanismus oder der in den Studien gewählten Dosierungen ist, bleibt jedoch bislang unklar. Auch fehlt hier bisher noch ein direkter Vergleich.

Weitere moderne Immuntherapeutika befinden sich derzeit noch in Erprobung [64].

NETZWERKMETAAANALYSE BIOLOGISCHER THERAPIEN DER PSORIASIS

Netzwerkmetaanalysen versuchen retrospektiv die Wirkungen von Arzneimitteln, die in separaten Publikationen vorgestellt wurden, indirekt miteinander zu vergleichen. Damit soll eine Annäherung an direkte Vergleichsstudien (sog. Head-to-Head-Studien) erreicht werden [65]. Yasmeen und Kollegen verglichen die Wirkung moderner Immuntherapien bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis auf Grundlage einer Vielzahl von randomisierten Studien [66]. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die IL-23-Inhibitoren Risankizumab und Guselkumab sowie der IL-17-Inhibitor Brodalumab die beste Wirkung bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis zeigen, gefolgt von den IL-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab. All diese Therapien erwiesen sich gegenüber Ustekinumab, Adalimumab und Etanercept als überlegen (● **Abb. 6**). In einer kürzlich publizierten aktualisierten Netzwerkmetaanalyse verglichen Armstrong und Kollegen insgesamt zehn systemische Immuntherapeutika aus 14 randomisierten Studien zur mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. Hier zeigten Risankizumab, Bimekizumab und Brodalumab die beste Wirksamkeit, gefolgt von Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab (● **Tab. 4**) [67].

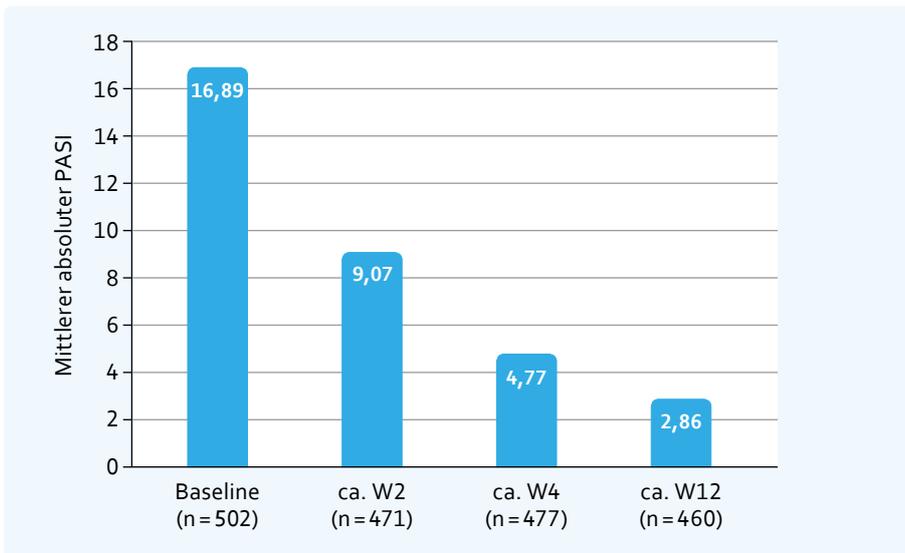


Abbildung 5

Ergebnisse der LIBERO-Beobachtungsstudie: Mittlerer absoluter PASI-Wert zu Woche 2, 4 und 12 nach Beginn mit Brodalumab („as-observed“-Auswertung); im Zeitraum von November 2017 bis Januar 2020 wurden insgesamt 516 Patienten in einem mittleren Alter von 50 ± 14 Jahren (65 % männlich) aus insgesamt 216 Zentren in Deutschland in die Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 20 ± 15 Jahre; fast 60 % der Patienten waren Biologika-naiv. Die Mehrzahl der mit Biologika vorbehandelten Patienten hatte zuvor entweder Adalimumab (45 %) und/oder Secukinumab (44 %) erhalten. Primärer Studienendpunkt war ein PASI ≤ 3 in der „as observed“-Auswertung; modifiziert nach [59]

INDUKTION NEUTRALISIERENDER ANTIKÖRPER DURCH IL-17-INHIBITOREN

Ein grundsätzliches Problem biologischer Immuntherapien ist die mögliche Produktion von Antikörpern, die gegen das Arzneimittel gerichtet sind (engl. Anti-Drug Antibodies, ADA). Manche ADA können die Wirkung von Antikörpertherapien neutralisieren [68]. Insgesamt sind bisher noch wenig Daten zu neutralisierenden

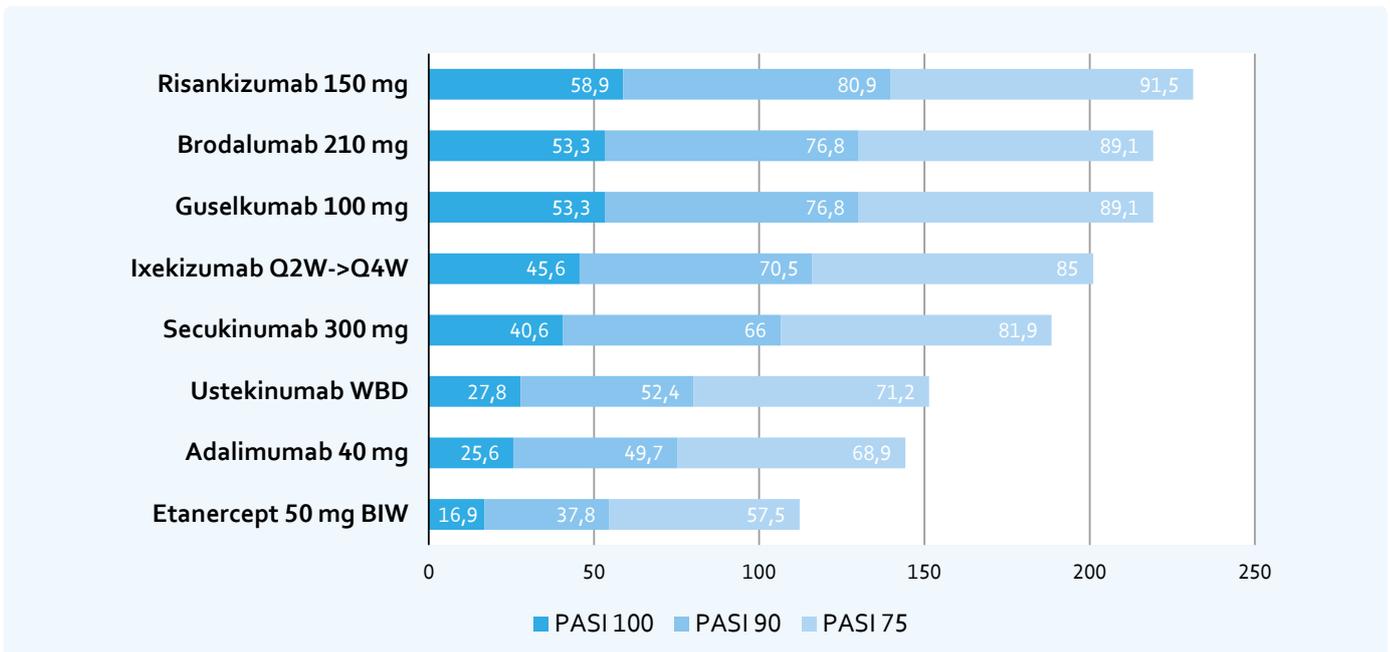


Abbildung 6

Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit von Biologika für die Psoriasis-Therapie; die Ergebnisse basieren auf Vorhersagen mittels Netzwerkmetaanalyse; modifiziert nach [66]

Abkürzungen
 Q2W = Applikation alle zwei Wochen
 Q4W = Applikation alle vier Wochen
 WBD = gewichts-basierte Dosis
 BIW = Applikation zweimal wöchentlich

ADA gegen IL-17-Inhibitoren verfügbar. ADA wurden bislang bei Patienten mit Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab detektiert [69]. Hierbei konnten neutralisierende ADA bei Secukinumab und Ixekizumab nachgewiesen werden [69]. Im Rahmen der 52-wöchigen klinischen Psoriasis-Studien wurden bisher keine neutralisierenden ADA unter Brodalumab nachgewiesen [70]. Ein klinischer Wirkverlust infolge ADA konnte bislang nur für Ixekizumab demonstriert werden; dies betrifft <2 % der behandelten Patienten [69]. Für eine zuverlässige Bewertung der klinischen Relevanz neutralisierender ADA bei IL-17-Inhibitoren in der Therapie der Psoriasis sind weitere Daten erforderlich.

PASI-RESPONSE				
Treatment	Posterior Median, (95 %-CrI)			SUCRA
	PASI 75	PASI 90	PASI 100	
Risankizumab 150 mg Woche 0 und 4, dann Q12W	92,9 % (90,5 %, 94,9 %)	84,9 % (80,9 %, 88,3 %)	65,4 % (59,4 %, 71,0 %)	98,5 %
Bimekizumab 320 mg Q4W	90,8 % (87,7 %, 93,3 %)	81,3 % (76,5 %, 85,4 %)	59,9 % (53,3 %, 66,2 %)	83,8 %
Bimekizumab 320 mg Woche 0, 4, 8, 12 und 16, dann Q8W	89,6 % (85,6 %, 92,8 %)	79,4 % (73,4 %, 84,6 %)	57,3 % (49,5 %, 64,9 %)	72,7 %
Brodalumab 210 mg Woche 0, 1 und 2, dann Q2W	89,1 % (85,8 %, 91,7 %)	78,6 % (73,8 %, 82,8 %)	56,1 % (49,9 %, 62,2 %)	68,5 %
Guselkumab 100 mg Woche 0 und 4, dann Q8W	88,2 % (84,3 %, 91,4 %)	77,3 % (71,6 %, 82,3 %)	54,4 % (47,4 %, 61,4 %)	61,9 %
Ixekizumab 160 mg Woche 0, 80 mg Q2W bis Woche 12, dann 80 mg Q4W	84,6 % (77,6 %, 90,0 %)	72,0 % (62,6 %, 80,0 %)	47,8 % (37,5 %, 58,1 %)	46,6 %
Secukinumab 300 mg Woche 0, 1, 2, 3 und 4, dann Q4W	80,4 % (77,2 %, 83,3 %)	66,2 % (62,2 %, 70,1 %)	41,3 % (37,1 %, 45,7 %)	34,6 %
Ustekinumab 45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg Woche 0 und 4, dann Q12W	71,4 % (69,3 %, 73,4 %)	55,1 % (52,9 %, 57,2 %)	30,5 % (28,4 %, 32,7 %)	20,1 %
Adalimumab 80 mg Woche 0, dann 40 mg Q2W	67,7 % (58,4 %, 75,9 %)	50,8 % (41,2 %, 60,4 %)	26,9 % (19,4 %, 35,5 %)	13,1 %
Etanercept 50 mg BIW bis Woche 12, dann QW	54,7 % (46,6 %, 62,6 %)	37,4 % (30,1 %, 45,3 %)	16,9 % (12,3 %, 22,5 %)	0,1 %

Tabelle 4

Langzeiteffektivität von Immuntherapeutika für die mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris – Ergebnisse einer Netzwerkmetaanalyse; modifiziert nach [67]

Abkürzungen

- Q2W = Applikation alle zwei Wochen
- Q4W = Applikation alle vier Wochen
- Q8W = Applikation alle acht Wochen
- Q12W = Applikation alle zwölf Wochen
- SUCRA = surface under the cumulative ranking curves (Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapie sich unter den Spitzenrängen befindet)
- CrI = credible interval

IL-17-INHIBITOREN UND CANDIDA-INFEKTIONEN

IL-17A spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Immunantwort gegen Candida-Spezies. Pilzinfektionen wurden bei etwa 2,5 % der mit Brodalumab behandelten Patienten beobachtet im Vergleich zu 1,0 % der Patienten unter Placebo [70]. Demgegenüber ermittelten Saunte und Kollegen eine Rate an Candida-Infektionen für Secukinumab und Ixekizumab von 1,7 bzw. 3,3 % (Placebo 0,3 %) [71]. Bei Bimekizumab treten orale Candida-Infektionen bei 7,3 % der Patienten auf [72]. Damit ist die Infektionsrate unter IL-17-Inhibitoren zwar leicht erhöht, allerdings ist die Mehrzahl aller Infektionen als leicht bis moderat eingestuft worden. Für Screening und Behandlung von Candida-Infektionen unter IL-17-Inhibitoren bietet sich der Algorithmus nach Saunte und Kollegen an [71].

FAZIT

- Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die mit einer hohen Morbidität verbunden ist.
- Die Erkrankung weist oft zahlreiche physische und psychische Komorbiditäten auf.
- Psoriasis-Patienten erfahren häufig eine soziale Stigmatisierung.
- Die leichte Psoriasis vulgaris wird topisch behandelt; hier hat sich v. a. die fixe Kombination aus Calcipotriol und Betamethason bewährt.
- Eine proaktive Erhaltungstherapie mit Calcipotriol/Betamethason-Sprühschaum kann die Rezidivrate senken.
- Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis sollte eine systemische Therapie erfolgen.
- Für die moderne Immuntherapie stehen zahlreiche Wirkstoffe zur Verfügung, darunter die IL-23-Inhibitoren Risankizumab, Tildrakizumab und Guselkumab sowie die IL-17-Inhibitoren Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab und Bimekizumab.
- Diese Wirkstoffe lindern Hautläsionen und verbessern die Lebensqualität von Psoriasis-Patienten.

LITERATUR

1. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:314–320. doi:10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
2. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England) 2007;370:263–271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3
3. Nestle FO et al. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496–509. doi:10.1056/NEJMra0804595
4. Fleming P et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:798–807. doi:10.1111/jdv.13891
5. Sampogna F et al. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol* 2012;92:299–303. doi:10.2340/00015555-1273
6. von Kiedrowski R. Patienten-Profilung: wer, was, wann? *Hautnah Dermatologie* 2021; 37:42–49
7. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:441–447. doi:10.2165/00128071-200304070-00001
8. Mehta NN et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol* 2011;147:1031–1039. doi:10.1001/archdermatol.2011.119
9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20. doi:10.3390/ijms20061475
10. Sommer DM et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermat Res* 2006;298:321–328. doi:10.1007/s00403-006-0703-z
11. Gaeta M et al. Role of psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: a meta-regression analysis. *Int J Cardiol* 2013;168:2282–2288. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.197
12. Armstrong EJ et al. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000062. doi:10.1161/JAHA.113.000062
13. Egeberg A et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:650-656.e3. doi:10.1016/j.jaad.2017.06.028

14. Cohen AD et al. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:561–565. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x
15. Farber EM et al. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974;109:207–211
16. Andressen C, Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Der Hautarzt* 1982;33:214–217
17. Paek SY et al. IL-17 inhibitors for psoriasis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2018;37:148–157. doi:10.12788/j.sder.2018.051
18. Lauffer F et al. Cytokines of the IL-17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18:675–681. doi:10.1111/ddg.14124
19. Samarasekera EJ et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013;168:954–967. doi:10.1111/bjd.12276
20. Mommers JM et al. Clobetasol under hydrocolloid occlusion in psoriasis results in a complete block of proliferation and in a rebound of lesions following discontinuation. *Dermatology* 1999;199:323–327. doi:10.1159/000018283
21. Afifi T et al. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Can Fam Physician* 2005;51:519–525
22. Suárez-Fariñas M et al. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol* 2011;131:391–400. doi:10.1038/jid.2010.280
23. Lebwohl M et al. Addressing challenges associated with long-term topical treatment and benefits of proactive management in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35 Suppl 1:35–41. doi:10.1111/jdv.17053
24. Benezeder T, Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol* 2019;41:633–644. doi:10.1007/s00281-019-00766-z
25. Rapp SR et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401–407. doi:10.1016/s0190-9622(99)70112-x
26. Young M. The psychological and social burdens of psoriasis. *Dermatol Nurs* 2005;17:15–19
27. Szepietowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain* 2016;20:41–46. doi:10.1002/ejp.768
28. Ji Y-Z, Liu S-R. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep* 2019;39. doi:10.1042/BSR20193266
29. Kimball AB et al. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:989–1004. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03705.x
30. Da Silva N et al. Impact of pruritus in patients with psoriasis: Associations between disease burden, patient needs and interpersonal experiences. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18:36–37
31. Sommer R et al. Perception and determinants of stigmatization of people with psoriasis in the German population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2846–2855. doi:10.1111/jdv.16436
32. Das ECHT-Projekt. <https://www.echt-studie.de/>. [aufgerufen am 28.11.2021] 2021
33. Mrowietz U et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1–10. doi:10.1007/s00403-010-1080-1
34. Körber A et al. Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris – ein Behandlungspfad. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17 Suppl 4:3–14. doi:10.1111/ddg.13810
35. Paul C et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:119–126. doi:10.1111/jdv.13859
36. Lebwohl M et al. Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1269–1277. doi:10.1016/j.jaad.2020.09.037

37. Nast A et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19:934–951. doi:10.1111/ddg.14508_g
38. Schadler ED et al. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon* 2019;65:51–90. doi:10.1016/j.disamonth.2018.06.001
39. Warren RB et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015; 135:2632–2640. doi:10.1038/jid.2015.208
40. Yang K et al. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* 2021;22:173–192. doi:10.1007/s40257-020-00578-0
41. Singh R et al. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2021;22:12793. doi:10.3390/ijms222312793
42. Bagel J et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatol Ther* 2018;8:571–579. doi:10.1007/s13555-018-0265-y
43. Blauvelt A et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:60–69.e9. doi:10.1016/j.jaad.2016.08.008
44. Kiltz U et al. Secukinumab Use in Patients with Moderate to Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in Real-World Setting in Europe: Baseline Data from SERENA Study. *Adv Ther* 2020;37:2865–2883. doi:10.1007/s12325-020-01352-8
45. Gordon KB et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375:345–356. doi:10.1056/NEJMoa1512711
46. Paller AS et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol* 2020;183:231–241. doi:10.1111/bjd.19147
47. Herrera-Acosta E et al. Comparative study of the efficacy and safety of secukinumab vs ixekizumab in moderate-to-severe psoriasis after 1 year of treatment: Real-world practice. *Dermatol Ther* 2020;33. doi:10.1111/dth.13313
48. Blauvelt A et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol* 2020;182:1348–1358. doi:10.1111/bjd.18851
49. Facheris P et al. Brodalumab: A new way to inhibit IL-17 in psoriasis. *Dermatol Ther* 2020;33. doi:10.1111/dth.13403
50. Papp KA et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016;175:273–286. doi:10.1111/bjd.14493
51. Puig L. Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs Today (Barcelona)* 2017;53:283–297. doi:10.1358/dot.2017.53.5.2613690
52. Bagel J et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:667–674. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.033
53. Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015;373:1318–1328. doi:10.1056/NEJMoa1503824
54. Puig L et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:352–359. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.095
55. Lebwohl MG et al. Efficacy, Safety, and Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Brodalumab for 5 Years in a Long-Term, Open-Label, Phase II Study. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:863–871. doi:10.1007/s40257-019-00466-2

56. Papp KA et al. Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol* 2018; doi:10.1111/bjd.16464
57. Gottlieb AB et al. Improvement in itch and other psoriasis symptoms with brodalumab in phase 3 randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1305–1313. doi:10.1111/jdv.14913
58. Lauffer F et al. Cytokines of the IL-17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18:675–681. doi:10.1111/ddg.14124
59. Hofmann-Aßmus M. Effiziente Psoriasis-Therapie im Versorgungsalltag. *hautnah dermatologie* 2020;36:74–76
60. Freitas E et al. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis. *Drugs* 2021;81:1751–1762. doi:10.1007/s40265-021-01612-z
61. Gordon KB et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2021;397:475–486. doi:10.1016/S0140-6736(21)00126-4
62. Warren RB et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:130–141. doi:10.1056/NEJMoa2102388
63. Reich K et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2021;397:487–498. doi:10.1016/S0140-6736(21)00125-2
64. Singh R et al. Update on IL-17 Inhibitors for Psoriasis. *Current Dermatology Reports* 2020;9:339–352. doi:10.1007/s13671-020-00322-1
65. Cipriani A et al. Conceptual and Technical Challenges in Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130. doi:10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008
66. Yasmeen N et al. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat* 2020;1–15. doi:10.1080/09546634.2020.1743811
67. Armstrong AW et al. Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther* 2021; doi:10.1007/s13555-021-00647-0
68. Kearney N, McKenna K. Real world use of biologic drug levels and anti-drug antibodies in patients with psoriasis – does therapeutic drug monitoring have a place in routine clinical practice? *J Dermatolog Treat* 2021;1–6. doi:10.1080/09546634.2021.1898526
69. Thomas LW et al. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2019;30:110–116. doi:10.1080/09546634.2018.1473552
70. Fachinformation Kyntheum®, Stand: Juli 2020.
71. Saunte DM et al. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017;177:47–62. doi:10.1111/bjd.15015
72. Fachinformation Bimzelx®, Stand: August 2021

Autoren

Dr. med. Daniela Neumayer
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln

PD Dr. med. Ina M. Hadshiew
Derma-Köln
Heilig Geist Krankenhaus
Graseggerstr. 105
50737 Köln-Longerich

Dr. Rachel Sommer
Institut für Versorgungsforschung
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP)
Quartier am Zeughaus
Christoph-Probst-Weg 3
20251 Hamburg

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

LEO Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: fusssergei – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage bezüglich Psoriasis trifft zu?

- Die weltweite Prävalenz beträgt etwa 0,5 %.
- Die Psoriasis vulgaris hat einen Anteil von etwa 50 % an allen Psoriasis-Fällen.
- Bei der Psoriasis vulgaris treten die Plaques bevorzugt an den Beugeseiten der Extremitäten auf.
- Die Erythrodermie ist ein dermatologischer Notfall mit Rötung und Entzündung des gesamten Hautorgans.
- Als Köbner-Phänomen wird der Übergang der Plaque-Psoriasis in eine pustulöse Form bezeichnet.

? Welches Krankheitsbild gilt *nicht* als typische Komorbidität der Psoriasis vulgaris?

- Metabolisches Syndrom
- Dermatomykose
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Depression
- Arthritis

? Welche Aussage zur Pathogenese der Psoriasis vulgaris trifft *nicht* zu?

- Es besteht eine familiäre Häufung.
- Eine HIV-Infektion gehört zu den Triggern von Psoriasis.
- Lithium kann Psoriasis-Schübe triggern.
- Im Bereich abgeheilter Hautläsionen lässt sich oft eine „molekulare Narbe“ nachweisen mit u. a. vermehrter Expression von IL-17.
- Die Einnahme von NSAR im Effloreszenz-freien Intervall senkt die Wahrscheinlichkeit für Plaque-Rezidive.

? Welche Aussage zur Belastung durch die Psoriasis trifft *nicht* zu?

- Die Patienten berichten häufig über Gefühle der Isolation, Wut und Hoffnungslosigkeit.
- Juckreiz betrifft bis zu 90 % aller Psoriasis-Patienten.
- Der mit der Psoriasis verbundene Lebensqualitätsverlust fällt deutlich geringer aus als bei Tumor- oder Diabetes-Patienten.
- Die Krankheitslast kumuliert über die Lebensdauer von Psoriasis-Patienten.
- Stigmatisierung ist ein relevantes Problem.

? Welche Aussage zur topischen Therapie der Psoriasis trifft *nicht* zu?

- Glukokortikoide gehören zu den topischen Therapieoptionen.
- Calcipotriol ist ein Vitamin-D-Analogon, das für die topische Therapie zum Einsatz kommt.
- Die fixe Kombination aus Calcipotriol und Betamethason hat sich in der topischen Therapie bewährt.
- Unter einem proaktiven Behandlungskonzept wird die schnellstmögliche Einleitung einer Therapie unmittelbar nach Aufflammen von Hautläsionen verstanden.
- Ein proaktiver Behandlungsansatz senkt das Rezidivrisiko von Hauteffloreszenzen.

? Welche Aussage zu IL-23-Inhibitoren für die Therapie der Psoriasis trifft zu?

- Ustekinumab ist selektiv gegen die p19-Untereinheit von IL-23 gerichtet.
- Die Effektivität von Ustekinumab entspricht in etwa der von TNF-alpha-Inhibitoren wie z. B. Infliximab.
- Zu den Nebenwirkungen der IL-23-Inhibitoren zählt Fatigue.
- Ustekinumab und Guselkumab lindern Hautläsionen, haben aber keinen nachweislichen Effekt auf die Psoriasis-Arthritis.
- Unter den IL-23-Inhibitoren ist die Candidiasis-Rate gegenüber IL-17-Inhibitoren insgesamt erhöht.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Substanz gehört *nicht* zur Klasse der IL-17-Inhibitoren?

- Secukinumab
- Ixekizumab
- Brodalumab
- Certolizumab
- Bimekizumab

? Welche Aussage zu IL-17-Inhibitoren trifft zu?

- Im Rahmen der CLARITY-Studie zeigte Ustekinumab eine gegenüber Secukinumab überlegene Wirkung.
- Eine messbare Wirkung von Ixekizumab tritt verzögert auf, allgemein etwa vier Wochen nach Behandlungsbeginn.
- Secukinumab gilt gegenüber Ixekizumab als überlegen.
- Neutralisierende Antikörper sind bei etwa 10 % der mit IL-17-Inhibitoren behandelten Patienten für einen Wirkverlust verantwortlich.
- Bei Bimekizumab handelt es sich um einen dualen IL-17A- und IL-17F-Inhibitor.

? Welche Aussage zu Brodalumab für die Therapie der Psoriasis trifft *nicht* zu?

- Brodalumab greift am IL-17-Rezeptor Typ A an und blockiert damit die Wirkung mehrerer Vertreter aus der Familie der IL-17-Zytokine.
- >20 % der Psoriasis-Patienten sind ein Jahr nach Absetzen rezidivfrei.
- Im Rahmen der AMAGINE-Studien war die Wirksamkeit von Brodalumab der von Ustekinumab überlegen.
- Brodalumab zeigt nachweislich ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei Langzeitbehandlung unter zwei bis fünf Jahre auf.
- Unter Brodalumab treten im Vergleich zu Ustekinumab seltener Candida-Infektionen auf.

? Welche Aussage zu Brodalumab in der Behandlung der Psoriasis ist *nicht* richtig?

- Brodalumab zeigte im Rahmen der AMAGINE-Studien eine im Vergleich zu Ustekinumab stärkere Reduktion des Juckreizes.
- Bei Patienten mit Biologika-Therapie in der Anamnese ist eine verminderte Wirksamkeit von Brodalumab zu erwarten.
- Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Brodalumab gehört eine Nasopharyngitis.
- Brodalumab erwies sich gegenüber TNF-alpha-Inhibitoren als wirksamer.
- Eine Netzwerkmetaanalyse von Yasmeen et al. (2020) wies auf eine potenziell bessere Wirksamkeit von Brodalumab gegenüber Secukinumab und Ixekizumab hin.