

Mehr als nur Hautarzt

# Management der Psoriasis

Ulrich Mrowietz

Der Dermatologe kümmert sich im Idealfall nicht nur um die erfolgreiche Behandlung einer Psoriasis, sondern hat auch alles im Blick, was über die bloßen Hauterscheinungen hinausgeht. Dazu zählt zum einen Wissen um die Saisonalität der Psoriasis, um substanzspezifische Nebenwirkungen oder um Sinn und Erfolg von Rauchtewöhnungen. Zum anderen ist der Hautarzt besonders gefragt, wenn es um unterversorgte Patientengruppen geht, wie um Kinder und junge Erwachsene oder um Patienten mit anogenitem Befall.

## Nikotinabusus und Nichtraucher, wie geht das aus?

Tabakrauchen spielt eine zentrale Rolle als Risiko- oder Triggerfaktor für viele Erkrankungen; auch für die Psoriasis gilt Rauchen als unabhängiger Risikofaktor. Neben der Psoriasis ist Rauchen ein Risikofaktor für Hidradenitis suppurativa und beeinträchtigt signifikant die Wundheilung. Obwohl schon lange bekannt, sind Daten zu dem Effekt von Rauchtewöhnung nur sehr spärlich dokumentiert.

Eine britische Arbeitsgruppe hat daher untersucht, welchen Erfolg ein Programm zur Rauchtewöhnung hatte [1]. In einem dermatologischen Zentrum in Cardiff wurden das Assistenzpersonal und die Ärzte von Fachkräften des „stop smoking service“ des National Health Service dahingehend ausgebildet, Patienten während der Entwöhnung zu begleiten.

Die Untersuchung lief über zwei Jahre, für die Auswertung konnten 83 Patienten einbezogen werden, hälftig Frauen

und Männer mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren. 36 Patienten wollten schon früher mit dem Rauchen aufhören, 23 folgten dem Rat des behandelnden Dermatologen und 15 hatten keinen besonderen Grund, bei 32 Patienten waren keine Daten zur Motivation vorhanden. Am Ende schafften es 14,5 % der Patienten, mit dem Rauchen aufzuhören und wurden im Dokumentationszeitraum nicht rückfällig. Die meisten neuen Nichtraucher waren Patienten mit Hidradenitis suppurativa, nur ein Patient mit Psoriasis und einer mit palmoplantarer Pustulose gehörten in diese Gruppe. In der Diskussion verweisen die Autoren auf eine ebenfalls neuere Studie bei dermatologischen Patienten mit einer Erfolgsrate von 15,8 %.

**Kommentar:** Dass Tabakrauchen die Gesundheit schädigt, wird jedem Konsumenten schon beim Anblick der Packung vor Augen geführt. Dabei stehen andere Komplikationen von Tabakrauchen wie assoziierte maligne Tumoren oder kardiovaskuläre Komplikationen im Vordergrund. In der Dermatologie gilt Rauchen vor allem als Risikofaktor bei Psoriasis, palmo-plantarer Pustulose und bei der Hidradenitis suppurativa. Allerdings gibt es bislang keine guten Studien zum Effekt einer langfristigen Nikotinkarenz. Auch die hier besprochene Studie trägt nur mäßig zu besseren Daten bei. Aber sie zeigt auf, wie wenig erfolgreich gezielte Rauchtewöhnungen sind. Alle Patienten in der Studie erhielten während der Entwöhnung Unterstützung durch das Team am dermatologischen Zentrum. Dazu gehörten auch Informationen zum Zusammenhang zwischen Tabakrauchen und der jeweiligen Hautkrankheit. Trotzdem war im 2-Jahres-Zeitraum ein Erfolg nur bei 14,5 % vorhanden. Da Nachbeobachtungen fehlen (ein großer Schwach-



Die letzte Zigarette? Eine Rauchtewöhnung ist auch bei Psoriasispatienten selten erfolgreich.

punkt aller dieser Arbeiten), ist nicht bekannt, wie hoch die Rückfallquote bei den neuen Nichtrauchern über die zwei Jahre hinaus war. Studiendaten zum positiven Effekt von Nichtrauchen gibt es für die palmoplantare Pustulose, bei der Psoriasis vulgaris jedoch nur kasuistisch. In der Konsequenz kann der Arzt nur an die Eigenverantwortlichkeit der Patienten appellieren, muss jedoch mit einer sehr geringen Erfolgsquote rechnen.

### Genitale Psoriasis: eine Tabuzone?

Bislang wird die Psoriasis von Vielen als sehr einheitliche Hautkrankheit wahrgenommen, einfach zu diagnostizieren und durch die vielen guten und effektiven Medikamente auch gut zu behandeln. Jedoch ist die phänotypische Vielfalt der Psoriasis groß und nicht alle Subtypen sprechen gut auf die Standardtherapie an. Noch wichtiger ist die Frage nach der Wahrnehmung von Krankheitsschwere, bei der sich sehr große Unterschiede zwischen der Ansicht der betroffenen Menschen und behandelnden Ärzten auf tun. So ist zum Beispiel die anogenitale Manifestation der Psoriasis immer noch eine Tabuzone für die Betroffenen, aber auch für Ärzte. Selten wird bei der körperlichen Untersuchung diese Region in der Routine angeschaut oder nach einem Befall gefragt. Jedoch hat eine anogenitale Psoriasis massive Auswirkungen auf Privat- und insbesondere Sexualleben der betroffenen Menschen aller Geschlechter.

Eine Studie hat diese besondere Manifestation nun genauer untersucht und sich vor allem der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Menschen angenommen [2]. Bis zu 5 % der Menschen mit Psoriasis haben einen Befall der Genitalregion, bei generalisierter Psoriasis kommt ein begleitender Befall der Intertriginen und der Genitalregion bei 29–40 % vor. In der Studie wurden 2.009 Teilnehmer in 126 deutschen Zentren rekrutiert, die älter als 18 Jahre alt sein mussten und damit einverstanden waren, die verwendeten Fragebögen auszufüllen. Von den 2.009 Patienten hatten 622 einen genitalem Befall, 1.303 Patienten ohne diese Angabe dienten als Kontrollgruppe. Von den verbleibenden Patienten fehlten entsprechende Angaben, sodass sie

nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden. Der Anteil von Frauen betrug 30,1 % und die Psoriasis bestand im Mittel 20,6 Jahre.

Männer waren häufiger von genitaler Psoriasis betroffen und zeigten auch eine größere Beeinflussung des Sexuallebens durch den Befall mit Psoriasis. Die Ergebnisse zeigen, dass Menschen mit anogenitalem Befall einen signifikant höheren Psoriasis Area and Severity Index (PASI – 13,0 versus 8,9) aufwiesen und eine signifikant stärkere Beeinflussung der Lebensqualität gemessen mit dem Dermatology Life Quality Index (DLQI – 8,9 versus 7,0). Wie schwierig es für die betroffenen Menschen war, über das Thema überhaupt eine Angabe zu machen, zeigt der hohe Anteil an fehlenden Angaben (bis zu 41,9 %) bei den verwendeten Fragebögen. Menschen mit anogener Psoriasis und vor allem Männer berichteten über höheren Therapiebedarf, gaben aber einen geringeren Nutzen durch die Therapie an, auch in Bezug auf ihr Sexualleben. Dieser wichtige Aspekt zeigt ein mögliches Problem in der Arzt-Patienten-Kommunikation in Bezug auf einen genitalem Befall durch Psoriasis an. Aus anderen Studien ist zudem bekannt, dass genitale Psoriasis vermehrt zur Selbststigmatisierung und zu einer gestörten Wahrnehmung des eigenen Körpers (körperdysmorphe Störung) führt.

**Kommentar:** Auch in der heutigen Zeit fällt es Menschen mit Psoriasis schwer, mit den behandelnden Ärzten über sexuelle Probleme im Zusammenhang mit einem genitalem Befall zu sprechen. Diese und andere Untersuchungen zeigen aber den deutlichen Bedarf für mehr Aufklärung und verbesserte Kommunikation. Die Autoren betonen zu Recht, wie wichtig die Inspektion der Genitalregion bei der körperlichen Untersuchung ist. Wird eine Psoriasis bemerkt, kann direkt die Frage nach dem Behandlungsbedarf und nach dem Ziel der Therapie aus Patientensicht erfolgen. Individuell kann auf mögliche sexuelle Probleme eingegangen werden. Da die Lokalthherapie im Genitalbereich oft noch wegen einer vermeintlich hohen Resorption der verwendeten Pharmaka nur sehr zögerlich durchgeführt wird, ist der Therapieerfolg meist mäßig und die

Unzufriedenheit mit der Behandlung hoch. Hier ist es wichtig, individuell vorzugehen und nach Bedarf auch unter Verwendung der „upgrade“-Kriterien des europäischen Konsensus zu Therapiezielen die Psoriasis bei anogenitalem Befall als mittelschwer bis schwer einzustufen und zügig eine wirksame systemische Therapie zu beginnen. Das gilt auch für junge Erwachsene, für die kaum Studiendaten vorliegen, jedoch gerade in einer sexuell aktiven Zeit von genitaler Psoriasis besonders stark betroffen und beeinträchtigt sind.

### Präferenzen bei der Psoriasistherapie: Was empfiehlt der Arzt, was möchte der Patient

Zum Thema der zumeist unterschiedlichen Präferenzen von betroffenen Menschen mit Psoriasis und Behandlern gibt es eine neue Studie aus den Niederlanden [3]. Die Autoren machen eine Bestandaufnahme von Studien zu diesem Thema und wählten als Kriterium die Verwendung des „Discrete Choice Experiments“ (DCE), das im Deutschen mit diskretes Entscheidungsexperiment oder diskretes Auswahlexperiment übersetzt werden kann. Diese Auswahlbeziehungsweise entscheidungsbasierte Methode wurde ursprünglich zur Analyse von ökonomischen Präferenzen entwickelt, ist aber auch auf andere Entscheidungsprozesse wie zum Beispiel Therapieentscheidungen in der Medizin anwendbar.



Psoriasis in der Leistenbeuge

© Science Photo Library

Nach heutigen Standardkriterien wurde eine systematische Datenbankrecherche zu diesem Thema durchgeführt, die neben dem Stichwort DCE und anderen auch den Begriff Psoriasis enthalten musste. Von ursprünglich 978 Treffern in den Datenbanken und nach sorgfältiger Auswahl der den Kriterien entsprechenden Publikationen wurden schließlich 25 Publikationen in die Auswertung einbezogen.

Bei der Auswertung fiel auf, dass 64 % der Studien in Europa durchgeführt wurden und 36 % aller Studien in Deutschland, das damit vor den USA (24 %) das Land war, in dem die Frage nach Patientenpräferenzen auf häufigsten untersucht wurde. Gemäß der Struktur von DCE konnten 191 Attribute ermittelt werden, die sich in Gruppen einteilen ließen: 65 % Ergebnis-Attribute, 29 % Prozess-Attribute, 6 % Kosten-Attribute sowie andere. Bei den Ergebnis-Attributen waren 55 % ergebnis- und 45 % sicherheitsspezifisch. Bei den ergebnisspezifischen waren das insbesondere Ansprechraten gemessen mit PASI oder „body surface area“ (BSA – 53 %), Schnelligkeit des Ansprechens (13 %), Erhaltung des Ansprechens (25 %) und Lebensqualität (9 %). Bei den Sicherheits-Attributen waren es vor allem Nebenwirkungssymptome (33 %) und Komplikationen wie schwere Infektionen und Neoplasien (47 %). Eigene finanzielle Belastungen der Betroffenen aufgrund der Psoriasis wurden

ebenfalls erfasst. Die Auswertung der wichtigsten Patienten-Präferenzen ergab Effektivität der Therapie (48 %), Sicherheit (20 %), Anwendungsfreundlichkeit (28 %) und eigene Kosten (4 %). Bei den wichtigsten Arzt-Präferenzen war die Effektivität am höchsten gewichtet (57 %), die Sicherheit (29 %) und die Anwendungsfreundlichkeit mit 14 %. Die Kosten spielten im Arzturteil keine Rolle.

In der Metaanalyse wurden auch interessante Subgruppenauswertungen durchgeführt. Die erste betraf den Einfluss des Lebensalters. Es konnte gezeigt werden, dass ältere Menschen mit Psoriasis die Effektivität der Therapie und die Schnelligkeit des Wirkeintritts nicht so hoch gewichteten wie jüngere. Dagegen spielte in dieser Gruppe die Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine größere Rolle. Singles werteten die Effektivität höher als Verheiratete. Für Menschen mit schwerer Psoriasis war der Aspekt möglicher Nebenwirkungen weniger wichtig als bei Menschen mit leichter Erkrankung. Interessanterweise zeigten Menschen mit höheren Einschränkungen der Lebensqualität (gemessen mit dem DLQI) weniger Interesse an einer kurzzeitigen Effektivität im Vergleich zur langanhaltenden. Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA) waren nicht an einem schnellen Therapieerfolg orientiert, sondern an einem guten Langzeitergebnis und Ansprechen von Begleiterkrankungen.

**Kommentar:** Die Zufriedenheit mit der Therapie hat große Auswirkungen auf die Therapietreue (Adhärenz, Compliance). Die Zufriedenheit ist am größten, wenn sich Patient und Arzt auf gemeinsame Therapieziele verständigen. Das Wissen um Patientenpräferenzen ist für den Arzt bei der Kommunikation wichtig, für den Patienten wäre es ebenfalls gut zu wissen, welche Präferenzen der Arzt für eine erfolgreiche Psoriasisstherapie hat. Die besprochene Metaanalyse zeigt, dass Betroffene und Arzt bei den wichtigsten Attributen sehr gut abgestimmt sind. Die Effektivität der Therapie wird als wichtigstes Kriterium angesehen, gefolgt von der Sicherheit. Allerdings ist den Patienten auch die Anwendungsfreundlichkeit wichtig, die die Ärzte als weniger relevant einschätzen. Die vielen Subgruppenanalysen zeigen aber auch, wie individuell unterschiedlich Patientenpräferenzen sein können. Daraus resultiert die Notwendigkeit einer individuellen/ personalisierten Behandlung beziehungsweise Managements. Im Rahmen des Konzeptes des „shared decision makings“ können den Patienten die aus Arztsicht möglichen Therapien aufgezeigt werden. Nach eigener Abwägung und Beantwortung wichtiger Fragen entscheidet sich dann der Patient zusammen mit dem Arzt für eine Therapie und das weitere Vorgehen. Bei dieser Art der gemeinsamen Entscheidung ist die Adhärenz und der Patientennutzen nachweislich am höchsten.

### Über die Saisonalität der Psoriasis

Neben charakteristischen kutanen Läsionen und der Manifestation der Psoriasis-Krankheit an Knochen und Gefäßen berichten die betroffenen Menschen häufig über Symptome wie Jucken oder Schmerzen besonders in läsionaler Haut. Diese Symptome sind, anders als zum Beispiel bei der atopischen Dermatitis, nicht durchgängig vorhanden, sondern treten episodisch auf. Werden Menschen mit Psoriasis nach Umständen gefragt, die zur Verschlechterung der Psoriasis, zum Beispiel einem Schub, führen oder Symptome auslösen, wird über beruflichen/schulischen Stress an erster Stelle berichtet. In einer bereits 2013 durchge-



Der Winter ist keine psoriasisfreundliche Jahreszeit.

Hier steht eine Anzeige.



fürten Studie konnte nachgewiesen werden, dass Schichtarbeit zu einem erhöhten Risiko führt, an einer Psoriasis zu erkranken [4].

Eine Arbeitsgruppe aus Manchester hat nun bei 186 Patienten aus 15 Ländern mithilfe des Fragebogens Simplified Psoriasis Index-Severity Score untersucht, welche Faktoren für die Entwicklung von Psoriasis-symptomen wichtig sind [5]. Dabei gaben 27 % der Befragten an, eine subjektive Verschlechterung der Psoriasis in Abhängigkeit zur Tageszeit wahrzunehmen. Verschlechterung am Abend war am häufigsten (49,2%), gefolgt von der Nacht (29,1%), dem Morgen (14,2%) und dem Nachmittag (7,5%). Allerdings gaben 95 % der Befragten Jucken im Tagesverlauf an, 44,3% am Abend, 34,1% in der Nacht. Morgendliches Jucken wurde fast nie angegeben. Eine Verschlechterung der Psoriasis im Winter wurde von 67,1% der Befragten erwähnt gegenüber 23,8% im Sommer. Frühjahr (7%) und Herbst (2,1%) waren sehr selten Jahreszeiten mit Einfluss auf die Psoriasis. Für das Symptom Jucken zeigte sich ein ausgeprägter Wintergipfel und ein zweiter im Sommer.

In ihrer Diskussion gehen die Autoren auf interessante Aspekte der „inneren Uhr“ im Zusammenhang mit der Haut ein. Zirkadiane Rhythmen werden vom suprachiasmatischen Nucleus reguliert, der besonders Tag-Nacht-Signale von der Retina empfängt. Genetische Studien an Nagetieren haben ein „clock gene“ identifiziert, dass die Stärke der Imiquimod-induzierten psoriasisartigen Ent-

zündung an der Mauhaut beeinflusst. Abends ist die Induktion der Entzündung stärker und korreliert mit der Expression des Interleukin(IL)-23-Rezeptors, der für die Psoriasis eine sehr wichtige Rolle spielt.

Eine sehr interessante Erklärung haben die Autoren für die Verschlechterung der Psoriasis im Winter. Studien konnten zeigen, dass das menschliche Immunsystem im Winter einen proinflammatorischen Phänotyp annimmt, möglicherweise für die erhöhte Abwehrbereitschaft für Infektionen [6].

**Kommentar:** In einer eigenen Studie zur Definition von Aktivitätstypen der Psoriasis (Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht) gaben 30,6% aller 536 befragten Patienten an, eine Verschlechterung im Winter zu bemerken und 6% im Sommer. Über einen stabilen Verlauf berichteten 40,9%, über wechselnde Intensität von Läsionen und Symptomen 22,6%. In der Zusammenschau ergibt sich das sehr klare Bild, dass die Psoriasis sich saisonal aber offenbar auch im Tagesverlauf unterschiedlich verhält. Hat das Konsequenzen? Berichten Patienten von einer regelhaften Verschlechterung im Winter, könnte bereits im Herbst eine optimale Therapieeinstellung erfolgen. Bei nur leichter und mit topischer Therapie gut kontrollierter Psoriasis im Sommer wäre sogar eine saisonale Systemtherapie denkbar, auch wenn es für ein derartiges Konzept derzeit keine Studien gibt. Wird eine Therapie zur Zeit höchster Krankheitsaktivität begonnen, kann

unter Umständen ein schlechteres Ansprechen als bei einem Beginn bei nur leichter Ausprägung erwartet werden. Die Daten zeigen aber auch, dass klinische Studien mit Berücksichtigung der Jahreszeit dringend nachgeholt werden müssen. Zu der interessanten Hypothese eines protektiven proentzündlichen Immunsystems im Winter können Einflussfaktoren wie etwa Vitamin-D-Mangel in der UV-armen Jahreszeit wichtig sein.

**Unterversorgte Kinder mit Psoriasis, das muss nicht sein!**

Bekommen Kinder und junge Erwachsene mit Psoriasis eine Therapie, die der Krankheitsschwere gemessen am PASI und der Beeinträchtigung der Lebensqualität gemessen mit dem (children's) DLQI entspricht? Und wird bei einer Verschlechterung rechtzeitig ein Therapiewechsel vorgenommen? Dieser wichtigen Frage gingen Dermatologen aus Nijmegen in den Niederlanden im Rahmen des dort etablierten Registers Child-CAPTURE im Zeitraum von 2008 bis 2018 nach [7]. In diesem 10-Jahres-Zeitraum konnten die Daten von 448 Kindern und jungen Erwachsenen ausgewertet werden.

Die Daten sind ernüchternd. Bis zum Datenbankschluss blieben 62,3% der Patienten ausschließlich bei einer topischen Therapie, nur 14,3% wechselten auf eine Phototherapie, nicht jedoch zu einer systemischen Behandlung. Die erhielten nur 23,4% der Patienten. Die Zeit von der Erstmanifestation bis zum Wechsel von topischer Therapie auf Phototherapie betrug im Median 7,3 Jahre, ein Wechsel auf Systemtherapie dauerte 10,8 Jahre. Das Besondere an diesen Zahlen: Ein hoher PASI und/oder CDLQI spielte als Grund für eine Therapieeskalation offenbar keine wesentliche Rolle. Wurde ein Wechsel auf Systemtherapie vorgenommen, erhielten 66,7% Methotrexat und 21% Fumarsäureester. Biologika wurden in dieser Patientengruppe im Auswertungszeitraum nicht verordnet. Auch wenn der Ausgangs-PASI im Mittel bei 5,6 lag, zeigten die Betroffenen meist einen Kopfhautbefall (77,9%), Befall des Gesichtes (14,7%) und der Nägel (17,4%). Trotz der Tatsache, dass der

**Tab. 1: Zulassungsstatus von systemischen Therapeutika im Kinder- und jungen Erwachsenenalter**

Wirkstoff	Zulassung bei Kindern/jungen Erwachsenen
Ciclosporin	Psoriasis ab 16 Jahren
Methotrexat	ab 3 Jahren für JIA*; Psoriasis ab 16 Jahren
Adalimumab	ab 2 Jahren für JIA*; Psoriasis ab 4 Jahren
Etanercept	ab 2 Jahren für JIA*; Psoriasis ab 6 Jahren
Ixekizumab	Psoriasis ab 6 Jahren
Secukinumab	Psoriasis ab 6 Jahren
Ustekinumab	Psoriasis ab 6 Jahren

\*JIA = juvenile idiopathische Arthritis; nicht aufgeführte Wirkstoffe haben eine Zulassung erst ab dem 18. Lebensjahr

Nagelbefall nicht auf topische Therapie anspricht, kam es auch bei diesen Patienten nicht zu einer rechtzeitigen Therapieumstellung.

**Kommentar:** Bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen besteht seitens der behandelnden Dermatologen offenbar eine große Zurückhaltung, nach gleichen Kriterien wie bei Erwachsenen zu behandeln. Gerade bei jungen Erwachsenen kann das zu Selbststigmatisierung und sozialem Rückzug in einer sehr wichtigen Lebensphase führen. Zudem sind in diesen Altersgruppen Gesicht und Genitalbereich häufiger betroffen als bei Erwachsenen. Daher muss auch in diesem Alter effektiv und bedarfsadaptiert behandelt werden und auch die dafür zugelassenen Biologika sollten verordnet werden. Der aktuelle Zulassungsstatus ist in **Tab. 1** (Stand August 2020) zusammengefasst. Da Phototherapie für die Erhaltungstherapie ungeeignet ist, muss nach Schweregrad und Therapieversagen der Lokaltherapie schnell zur systemischen gewechselt werden. Die in der niederländischen Studie ermittelte Zeit bis zu einem solchen Wechsel von über zehn Jahren ist definitiv inakzeptabel. Interessant ist, dass bei einer Umstellung bei 20 % der Kinder und jungen Erwachsenen das dafür nicht zugelassene Dimethylfumarat verordnet wurde.

### Infektionen unter moderner Biologikatherapie

Auch die Therapie mit Biologika hat sich kontinuierlich weiterentwickelt. So wurden vor allem die Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten für die rheumatoide Arthritis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) entwickelt und dort auch zuerst eingesetzt. Den neuen Erkenntnissen zur Pathogenese der Psoriasis folgend wurde als erstes im großen Stil eingesetztes Biologikum Ustekinumab entwickelt.

Es folgten dann die Hemmer von IL-17 und zuletzt die selektiven Inhibitoren der p19-Untereinheit von IL-23. Mit jeder Generation verbesserte sich das Nutzen-Risiko-Profil der Medikamente. Bei den TNF-Antagonisten stand vor allem zu Beginn eine Erhöhung des Infekti-

onsrisikos in der Diskussion. Dies bezog sich insbesondere auf die mögliche Reaktivierung einer latenten Tuberkulose und führte zu den nun vorgeschriebenen Untersuchungen bestehend aus einem Röntgen des Thorax und dem Quantiferon-Test im Blut vor Einleitung der Therapie. Im Folgenden drei hierzu publizierte Arbeiten, die sich mit dieser Thematik beschäftigen.

In der ersten Arbeit wurde untersucht, wie groß das Risiko schwerer Infektionen anhand der dazu verfügbaren Angaben in publizierten klinischen Studien ist [8]. Als schwere Infektion werden erregerebedingte Erkrankungen verstanden, die entweder medikamentös behandelt werden mussten oder bei denen eine stationäre Behandlung erforderlich war. Dabei zeigte sich, dass das Risiko für schwere Infektionen bei der Behandlung mit den IL-23p19-Inhibitoren Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab unter 1 % lag. Mit einem Risiko von 1,2–1,3 % lag der Wert auch für die IL-17-Hemmer sehr niedrig, nur Ustekinumab (Anti-IL-12/23p40-Inhibitor) lag mit 1,7 % etwas höher. Zum Vergleich: Das nur für die PsA zugelassene Abatacept, ein CTLA-Fusionsprotein, zeigte eine Rate für schwere Infektionen von 4,2 %. Für die IL-17-Antagonisten wurden vor allem Candida-Infektionen beschrieben, bei Ustekinumab wurde darauf hingewiesen, dass es über mehr als fünf Jahre Nachbeobachtungszeit keinen Hinweis auf einen kumulativen Effekt gibt.

Die zweite Arbeit beschäftigte sich mit dem Risiko für die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose unter dem IL-17A-Inhibitor Ixekizumab [9]. Dazu wurden die Daten aus 16 klinischen Studien mit insgesamt 5.898 Patienten mit Psoriasis und 1.118 mit PsA im Rahmen einer Post-hoc-Analyse ausgewertet. Bei dieser Analyse wurde zwischen Patienten unterschieden, die während der Therapie mit Ixekizumab einen positiven Tuberkulin-Hauttest oder „interferon gamma release assay“ (IGRA, auch als Quantiferon-Test bezeichnet) entwickelten (wurde als „treatment-emerging latent tuberculosis infection“, TE-LTBI bezeichnet) und eine klinisch manifeste Tuberkulose. Bei den Psoriasispatienten mit im Mit-

tel 1.010 Tagen Therapie (16.313 Patientenjahre) und denen mit PsA (mittlere Therapiezeit 596 Tage, 1.822 Patientenjahre) entwickelten 1,7 % (n = 101) eine TE-LTBI. Von diesen Patienten verließen 65 aufgrund des Protokolls die Studie, 36 blieben unter Ixekizumab-Therapie und erhielten die empfohlene Therapie (meist Isoniazid) und 30 Patienten blieben ohne zusätzliche Behandlung unter Ixekizumab. Im gesamten Untersuchungszeitraum gab es bei keinem der insgesamt 7.016 Patienten eine Tuberkuloseerkrankung. Bei den Patienten mit PsA lag die Rate mit 2,9 % TE-LTBI etwas höher, aber auch in dieser Gruppe gab es keine Manifestation einer Tuberkulose.

Um die Frage, ob IL-23p19-Antagonisten zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen der oberen Atemwege führen, ging es in der dritten Arbeit [10]. Diese ist deshalb bemerkenswert, da versucht wurde, das Risiko auch auf die momentane COVID-19-Pandemie zu beziehen. In die Datenanalyse wurden alle Phase-III-Studien von Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab einbezogen und die daraus in den Fachinformationen angegebenen Raten an Infektionen der oberen Atemwege. Als Vergleich dienten die Kontrollgruppen aus den klinischen Studien. Die Autoren fanden kein signifikant erhöhtes Risiko



Candidosen wie Mundsoor sind eine substanzspezifische Nebenwirkung von IL-17-Inhibitoren.

für obere Atemwegsinfektionen (einschließlich Sinusitiden und Tonsillitiden) bei allen drei IL-23p19-Antagonisten. In der Diskussion gehen sie auf eine andere Analyse ein, bei der in der Gruppe der IL-17-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für obere Atemwegserkrankungen gefunden wurde. Beim Vergleich beider Gruppen zeigte sich eine Überlappung der Konfidenzintervalle, was diese Beobachtung relativiert.

**Kommentar:** Spielte das Thema Infektionen einschließlich Tuberkulose bei den TNF-Antagonisten noch eine große Rolle und führte zu den heute vorgeschriebenen Screeninguntersuchungen (Thorax-Röntgen und IGRA) so sind die Klassen der IL-17- und IL-23p19-Antagonisten in dieser Hinsicht ohne erhöhtes Risiko. Allerdings kommen unter den drei IL-17-Hemmern Brodalumab, Ixekizumab und Secukinumab häufiger Candida-Infektionen vor, die zu einem leicht erhöhten Infektionsrisiko gesamt beitragen. Als sicherste Klasse können in dieser Hinsicht die IL-23p19-Hemmer gelten. Interessant ist, dass unter Ustekinumab ein höheres, aber nicht kumulativ erhöhtes Infektionsrisiko besteht. Dies mag an der Blockade von IL-12 liegen, das eine wichtige Rolle bei der Immunüberwachung spielt. Leider haben die guten Daten für die Anti-IL-17- und -23-Biologika (noch) nicht dazu geführt, dass bei der Verordnung auf ein Tuberkulose-Screening verzichtet werden kann.

Hinsichtlich der Frage einer erhöhten Anfälligkeit für eine SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung kann nur vermutet werden, dass unter Therapie mit den hier untersuchten IL-17- und IL-23p19-Antagonisten kein erhöhtes Risiko besteht. Die ersten Daten aus Registern wie dem internationalen PsoProtect belegen diese Vermutung.

### Kein erhöhtes Risiko für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen unter Therapie mit IL-17-Inhibitoren

Die Familie der IL-17-Zytokine spielt eine wichtige Rolle bei der epithelialen Abwehr, nicht nur an der Haut, sondern auch an der intestinalen Mukosa. Überexpression wird mit entzündlichen Er-

krankungen wie der Psoriasis assoziiert. Eine IL-17-Überexpression lässt sich allerdings auch bei M. Crohn und Colitis ulcerosa nachweisen. Daher wurden die ersten IL-17-Inhibitoren wie Secukinumab in klinischen Studien auch bei M. Crohn eingesetzt. Anders als bei der Psoriasis kam es hier allerdings nicht zu einer schnellen und effektiven Besserung, sondern unerwartet zu einer Verschlechterung, was zum Abbruch der Studien führte. In den klinischen Entwicklungsprogrammen für IL-17-Antagonisten wurden daher CED in der Anamnese als Ausschlusskriterium betrachtet. Auch wenn diese Erkrankungen als relative Kontraindikation in den entsprechenden Fachinformationen zu finden sind, wissen Patienten oft nicht um eine leichte (oder subklinische) CED. Daher ist es wichtig zu wissen, wie groß das Risiko für die Entwicklung einer manifesten CED unter der Therapie mit IL-17-Hemmern ist.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine systematische Literatursuche und Metaanalyse durchgeführt [11]. Die Daten schließen 19.380 Patienten mit Psoriasis, PsA und ankylosierender Spondylitis ein (zugelassene Indikationen). Es wurde der Zeitraum der Induktionstherapie und der Erhaltungstherapie beurteilt. Im Beobachtungszeitraum gab es 33 Fälle neu aufgetretener CED und damit lag das Risiko im Bereich der Placebo-Kontrolle.

**Kommentar:** Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Zahlen ermutigend sind, jedoch beachtet werden muss, dass die Nachbeobachtungszeit nach Studienende in der Regel kurz ist und späte Manifestationen von anti-IL-17-induzierter CED möglicherweise nicht erfasst wurden. In den Studienprogrammen vor allem von Ixekizumab und Brodalumab wurden zudem Patienten auf CED gescreent. Bei Patienten im klinischen Alltag kann daher eine vorbestehende CED übersehen werden. Diese Metaanalyse ist bislang die umfangreichste ihrer Art und aus der Untersuchung der Daten klinischer Studien kann gefolgert werden, dass unter IL-17-Blockade bei Psoriasis, PsA und ankylosierender Spondylitis

kein erhöhtes CED-Risiko besteht. Daten aus Registern müssen diese Ergebnisse jetzt bestätigen.

### Literatur

1. Soriano LF. Effectiveness of a stop smoking service in reducing cigarette smoking in patients referred from a National Health Service dermatology centre. *Br J Dermatol* 2020; 183: 1119-21
2. da Silva N et al. Sex-related impairment and patient needs/benefits in anogenital psoriasis: Difficult-to-communicate topics and their impact on patient-centred care. *PLoS One* 2020; 15: e0235091
3. Sain N et al. The importance of understanding patient and physician preferences for psoriasis treatment characteristics: a systematic review of discrete-choice experiments. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 1257-75
4. Li WQ et al. Rotating night-shift work and risk of psoriasis in US women. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 565-7
5. Ferguson FJ et al. Diurnal and seasonal variation in psoriasis symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; <http://doi.org/10.1111/jdv.16791>
6. Dopico XC et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat Commun* 2015; 6: 7000
7. Bruins FM et al. Treatment persistence in paediatric and adolescent patients with psoriasis followed into young adulthood. From topical to systemic treatment: a prospective, longitudinal, observational cohort study of 448 patients. *Br J Dermatol* 2020; <http://doi.org/10.1111/bjd.19301>
8. Shoor S. Risk of Serious Infection Associated with Agents that Target T-Cell Activation and Interleukin-17 and Interleukin-23 Cytokines. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34: 179-89
9. Mrowietz U et al. No reactivation of tuberculosis in patients with latent tuberculosis infection receiving ixekizumab: A report from 16 clinical studies of patients with psoriasis or psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1436-9
10. Syed MN et al. The Risk of Respiratory Tract Infections in Psoriasis Patients Treated With IL-23-pathway Inhibiting Biologics: A Meta-Estimate of Pivotal Trials Relevant to Decision-Making During the COVID-19 Pandemic. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1523-26
11. Burisch J et al. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0233781

**Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz**  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
 Klinik für Dermatologie  
 Arnold-Heller-Str. 3  
 24105 Kiel  
 E-Mail: [umrowietz@dermatology.uni-kiel.de](mailto:umrowietz@dermatology.uni-kiel.de)

Hier steht eine Anzeige.

