

Die aktuelle Systemtherapie der Psoriasis,

Ein Gespräch mit dem Leipziger Dermatologen Dr. med. Dietrich Barth

Meine lieben Kolleginnen und Kollegen,

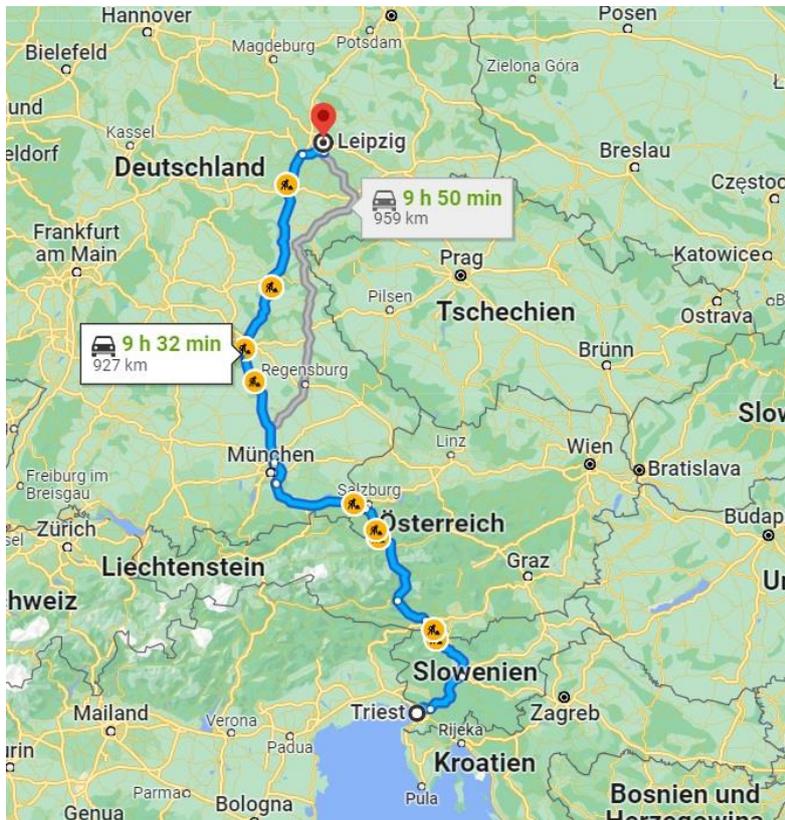
Amore mio Berlino: Warum Berlin die nördlichste Stadt Italiens ist, das fragte in seiner Oktober-Ausgabe das tip-Magazin, und beantwortete die Frage auch gleich selbst. „Wir sind der Pizza aus dem neapolitanischen Kuppelofen verfallen“ und „Zum Italiener“ ist die Restaurant-Wahl, auf die sich alle immer einigen können, denn „Italien“ ist ein Gefühl, eine Sehnsucht nach mehr Lässigkeit, mehr Lebensfreude, mehr La dolce vita. Das ist das typische Klischee der Deutschen, wenn es um Italien geht.



Heute geht es jedoch nicht um „La dolce vita und Steinofen-Pizza“, sondern um, wie sollte es anders sein, ein bedeutsames medizinisches Thema: um die Psoriasis und um moderne Systemtherapeutika. Mein Ziel ist auch nicht Italien, denn da lebe ich bereits seit nunmehr mehr als 5 Jahren. Auch „Klein-Venedig in Berlin-Spandau“ ist nicht das Ziel, sondern das etwas südlicher gelegene Leipzig. Starten wir also gemeinsam von Triest, der nördlichsten Metropole Italiens am adriatischen Meer, auch „Klein Wien“ genannt nach Leipzig, Goethes „Klein Paris“. Triest war früher einmal Territorium der Habsburger k.u.k. Monarchie. Hier war auch die „k.k. Kriegsmarine“ beheimatet. Aber das ist lange her.

Eine Möglichkeit von Triest nach Leipzig zu kommen wäre das Flugzeug, alternativ das Auto. Wer Autofahren liebt, dem bieten sich auf rund 980 Kilometern verschiedene Möglichkeiten durch reizvolle Landschaften anzureisen. Die

traditionelle Route nach Leipzig führt über Udine quer durch die imposanten italienischen Ostalpen, durch Kärnten nach Salzburg und weiter über München, Nürnberg, Chemnitz nach Leipzig.



Ein zweiter Weg führt über Regensburg und Hof nach Leipzig. Und für diejenigen, die etwas mehr Zeit zur Verfügung haben, kann der sehr interessante aber weniger bekannte Weg zunächst nach Osten über Maribor in Slowenien, Bratislava, Prag, Dresden und Leipzig empfohlen werden.

Dr. med. Dietrich Barth, unser Psoriasis-Experte, wählte Leipzig als Praxissitz. Ich möchte ihn zur aktuellen Therapie der Psoriasis befragen, ein Thema das mir im Hinblick auf seine Aktualität in der „Altmeyer`s Enzyklopädie Medizin“ schon seit längerem unter den Nägeln brennt. Ursprünglich war ein Besuch in Leipzig geplant. Deswegen vorab die Routenplanung. Ich habe jedoch den Kurztrip aus Zeitgründen (welcher Privatier hat schon Zeit?) auf später verschoben und mich mit einem prosaischen, schriftlichen Austausch begnügt. Ich hoffe auf Ihr Verständnis.

Die Tagungsaktivitäten in der ehemaligen DDR Conference Activities in the Former GDR

Autor
J. Barth

Institut
Hautarztpraxis Borna

Bibliografie
DOI <https://doi.org/10.1055/a-0758-6166> |
Online-Publikation: 2.1.2019 |
Akt Dermatol 2019; 45: 412–415
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. habil. Joachim Barth, Hautarztpraxis, Rudolf-
Virchow-Str. 4, 04552 Borna
jbarth@t-online.de

ZUSAMMENFASSUNG

Durch die Errichtung der innerdeutschen Grenzenlagen 1961 war den ostdeutschen Dermatologen die Teilnahme an Tagungen in der Bundesrepublik, insbesondere auch an den traditionsreichen Kongressen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), nicht mehr möglich. In der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) mussten eigene Strukturen wie die Gesellschaft für Dermatologie der DDR geschaffen werden, um die entstandene Lücke zu kompensieren. Durch diese Neugründungen wurden von 1964–1990 10 zentrale Kongresse und zahlreiche weitere wissenschaftliche und Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Aspekten des Fachgebietes initiiert. Der

letzte zentrale Kongress fand 1990 in Dresden statt, dominiert vom historischen Ereignis der deutschen Wiedervereinigung. Im Rahmen dieser von zahlreichen Teilnehmern aus der Bundesrepublik besuchten Veranstaltung vollzog sich auch die offizielle Wiedervereinigung der deutschen Dermatologen in den traditionsreichen Tagungssälen des 1912 gegründeten Deutschen Hygienemuseums.

ABSTRACT

With the unexpected establishment of a borderline across Germany in 1961 the East German dermatologists lost their option to attend conferences in the Federal Republic of Germany including the traditional congresses of the German Dermatological Society (DDG). As compensation new structures like the Dermatological Society of the GDR had to be founded in the former German Democratic Republic (GDR). Between 1964 and 1990 they initiated 10 central congresses and different further scientific meetings and advanced training courses on topical aspects of dermatology. The last central congress in 1990 took place in the capital of Saxony in Dresden dominated by the historical event of the reunification of Germany. During this congress, visited by many dermatologists from the Federal Republic of Germany, too, also the official reunification of the German dermatologists was accomplished. It happened in the traditional assembly rooms of the German Hygiene Museum which was created in 1912.

Durch den Bau der innerdeutschen Grenze 1961 verloren die Dermatologen der DDR auch den Zugang zu den gesamtdeutschen wissenschaftlichen Tagungen und Fortbildungsveranstaltungen. Hofften anfangs noch viele, dass die Spaltung nur ein passageres politisches Ereignis sei, so wurde bald deutlich, dass man sich auf eine längerfristige Abkoppelung einrichten musste.

matologische Gesellschaft der DDR", die später in „Gesellschaft für Dermatologie der DDR" umbenannt wurde. Insgesamt trugen diese Organisationen bis 1990 10 landesweite Tagungen [1, 2] in repräsentativen Orten unter wissenschaftlicher Leitung unterschiedlicher Lehrstuhlinhaber (► Tab. 1) aus.

Erster Vorsitzender der Sektion Dermatologie und nachfolgend erster Präsident der Dermatologischen Gesellschaft der

Die letzte Tagung der „Gesellschaft für Dermatologie der DDR“ vom 31.10. – 02.11.1990 in Dresden

Als meine Bochumer-Arbeitsgruppe im Jahre 1990 auf der letzten Tagung der „Gesellschaft für Dermatologie der DDR“ vom 31.10. – 02.11.1990 in Dresden, die Fumarate als Systemtherapeutika bei Psoriasis vorstellte, gab es damals aus der westdeutschen Ecke, einen polyphonen und empörten Aufschrei, der noch heute schrill in meinen Ohren nachhallt. „Psoriasis und immunmodulierende Systemtherapie“, das konnte nur ein fataler Fehlgriff sein. Und dennoch war die Dresdener Tagung, vor nunmehr über 30 Jahren, die Geburtsstunde der systematischen, wissenschaftlich untermauerten, antipsoriatischen Behandlungsstrategien.

Als Privatier, der sich dem ärztlichen Tagesgeschäft nur noch sporadisch widmet, betrachtet man die rasanten Entwicklungen der Medizin auf dem Gebiet der autoimmunologisch akzentuierten inflammatorischen Erkrankungen, mit einem Gemisch aus Neugierde, Erstaunen und tiefsinniger Gelassenheit. Und trotzdem beschleicht mich bei der Vielzahl der Systemtherapeutika, die für die Indikation Psoriasis und Psoriasisarthritis zugelassen sind, ein leichtes „Fremdeln“. Welch eine enorme Vielfalt an antipsoriatischen Pharmaka, die der Dermatologie inzwischen zur Verfügung stehen, beginnend bei der Fumarsäure bis hin zu den maßgeschneiderten, hochwirksamen, monoklonalen Interleukin 17/23-Antikörpern. Die Liste dieser „High-Tech-Medikamente“ wurde in der „Altmeyer`s Enzyklopädie Medizin“ von Jahr zu Jahr länger und länger. Parallel dazu wurde das Wissen um die

ätiopathogenetischen Feinheiten der Psoriasis groß und größer. Es war tatsächlich Zeit, einen ausgewiesenen Experten nach dem persönlichen „Warum, Wann und Wie“ hinsichtlich der modernen systemischen Psoriasisstherapie zu befragen.

Wie oben bereits erwähnt, richteten sich unsere Fragen an Herrn Dr. med. Dietrich Barth aus Leipzig, einem erfahrenen, fest im praktischen Dermatologie-Leben stehenden Dermatologen, der eigentlich Musiker werden wollte. Aber vorab wollen wir, neugierig wie wir sind, einen kurzen diskreten Blick „uno sguardo secreto“, auf die private und berufliche Vita des Kollegen werfen.



Dr. med. Dietrich Barth/Leipzig

Im August 1973 in Leipzig in eine Medizinerfamilie hineingeboren (Mutter Augenärztin, Vater Hautarzt), war Dr. med. Dietrich Barth bis zum 18. Lebensjahr Mitglied im Leipziger Thomanerchor, eine Zugehörigkeit, die gleichzeitig mit dem Besuch des gleichnamigen Gymnasiums verbunden war. 16-jährig erlebte er als Thomaner im Zentrum von Leipzig beheimatet, hautnah die Montagsdemonstrationen mit. Im November 1989 befand sich der Thomanerchor auf einer Reise in der Bundesrepublik, und am Abend des 9.11.1989, als die Mauer schließlich, wie wir alle wissen, eher zufällig, dann aber „unverzüglich“ fiel, gab der Chor ein vielbeachtetes Konzert im westfälischen Minden. Auch nach seiner Karriere als „Thomaner“ prägte die Musik den weiteren Lebensweg. Von 1992 bis 2007 war Dietrich Barth dem international bekannten „Vokalquintett amarcord“ engstens verbunden. Was zuerst als Hobby begann, wurde ab 2001 zum Hauptberuf mit Konzertreisen durch ganz Europa, Asien, Nordamerika und den Nahen Osten. Parallel dazu absolvierte er von 1994 - 2000 das Medizinstudium an der Universität Leipzig mit Auslandsaufenthalten in der Schweiz, den USA und Barbados, ein heroisches Pensum, wenn ich mir als Außenstehender diese Bemerkung erlauben darf.



Die Mitglieder des Vokalquintetts amarcord

Die Dermatologie war primär nicht das eigentliche Berufsziel des Medizinstudenten. Die Transplantationschirurgie oder die Herzchirurgie sollten es sein. Dieser Wunsch reifte während seiner Zeit als Zivildienstleistender, bei der er auch organisatorisch an Organtransplantationen beteiligt war. Jedoch musste er von dieser „Herzensangelegenheit“ Abstand nehmen, da diese Art von zeitlich nicht kalkulierbarer akutmedizinischer chirurgischer Tätigkeit, mit den breit gefächerten, zeitaufwändigen, tiefen Verpflichtungen des Musikers nicht vereinbar gewesen wäre. Somit wurde der Weg in die Dermatologie, vielleicht auch durch das väterliche Vorbild, bewusst eingeschlagen. Die dermatologische Ausbildung erfolgte primär in der väterlichen Praxis in Borna, sowie später bis 2010 an der Universitätshautklinik in Leipzig. Seit 2011 ist Dietrich Barth nun in eigener Niederlassung mit Praxen in Borna b. Leipzig und im Leipziger Süden tätig. Daneben beschäftigen ihn eine umfangreiche Vortragstätigkeit, sowie Mitgliedschaften in zahlreichen wissenschaftlichen Gesellschaften und Boards. Und „nebenberuflich“ gilt seine Leidenschaft, wie sollte es auch anders sein, weiterhin der Musik, als Solist bei Oratorien und Passionen, insbesondere der Barock-Zeit. Zudem singt er wieder in einem Leipziger Chor, aktuell in einem 8-stimmigen, gemischtem Vokalensemble. Dermatologisch hat sich Dietrich Barth (DB) eine besondere Expertise in der systemischen Therapie der Psoriasis erworben. Dieses Wissen möchte ich (PA) in diesem Newsletter für unsere Leser, nach dem Motto, was man schwarz auf weiß besitzt, kann man getrost nach Hause tragen, darlegen.

PA: 2000 Jahre hat sich auf dem Gebiet der Psoriasis-therapie wenig getan. 40 lange Jahre bis 1996 dauerte es, bis die, durch den BASF -Chemiker Schweckendiek Ende der 50er Jahre im Selbstversuch entdeckten Fumarate, als anerkannte Systemtherapeutika das dermatologische Licht der Welt erblickten. Zuvor haftete ihnen stets ein nephropathischer Beigeschmack an.

DB: Seit den 2000-er Jahren wurden den Dermatologen eine opulente Fülle von neuen Systemtherapeutika zur Verfügung gestellt. Sie alle zeigten, bezüglich ihrer antipsoriatischen Wirksamkeit, eine bis dato nicht bekannte Effektivität, und wiesen dabei noch eine sehr gutes Sicherheitsprofil auf. Aktuell kann man mit den neusten IL 23-Antagonisten bereits von der 3. Generation neuer Systemtherapeutika sprechen, die neben der guten Wirksamkeit und der Wirkung auch auf die Psoriasisarthritis den Charme haben, dass die Applikationsintervalle mit 8 - 12 Wochen sehr lang sind.

PA: Bei so viel „systemischer“ Euphorie sei die Frage erlaubt: Gibt es keine Innovationen bei den Lokalthapeutika. Wenn ich die Publikationen richtig verfolge, hat sich auf diesem Gebiet doch herzlich wenig getan?

DB: Leider muss ich dies bestätigen. Innovationen bei der Lokalthherapie der Psoriasis waren selten. Meist handelte es sich um neue Formulierungen und geänderte Applikationsformen bereits bekannter Wirkstoffe oder Wirkstoff-Kombinationen.



Großflächige, systemische-behandlungsbedürftige Psoriasis vom Plaque-Typ

PA. Die Frage nach Lokalthherapie muss trotzdem nochmals gestellt werden. Die Lokalbehandlung ist ja einerseits additiv und andererseits auch „kontrapunktisch“ zur Systemtherapie zu sehen. Und somit die Frage: Welche Patienten sind lokal und welche systemisch zu behandeln?

DP: Eine chronisch stationäre Psoriasis, also die nicht schubaktive Psoriasis mit einigen wenigen Plaques, wird auch weiterhin mit den üblichen Lokalthapeutika, und das mit gutem Erfolg lokaltherapiert. Hier kommt das gesamte Spektrum der traditionellen Lokalthapeutika zur Anwendung vom Dithranol, über die Retinoide, Salicylsäure, Harnstoff, Glukokortikoide, Vitamin D3-Analoga und nicht zu vergessen die Phototherapie und die Photochemotherapie. Die topische Behandlung mit Calcineurininhibitoren kann für umschriebene, invers lokalisierte Herde sinnvoll sein. Steinkohlenteer kann heute wegen seiner Kanzerogenität keinesfalls mehr empfohlen werden. „Lokale Teere“ sind komplett überholte Therapeutika. Durchaus gespannt schauen wir auf die lokalen Phosphodiesterase-Hemmer. Derzeit bei der Psoriasis noch experimentell, ist eine 0,3%ige Roflumilast -Creme. Roflumilast ist ein selektiver, hochwirksamer Hemmer der Phosphodiesterase 4 (PDE4) und als Systemtherapeutikum mit einer Zulassung beim Asthma bronchiale versehen. Die Wirksamkeit von topischem Roflumilast wurde bereits in einer randomisierten Doppelblindstudie (n=331) bei Patienten mit Plaque-Psoriasis erfolgreich getestet. Die weiteren Ergebnisse bleiben abzuwarten. Immerhin, es rührt sich auch auf diesem Gebiet doch etwas!

PA: Zurück zu unserem Kernthema, zu den Systemtherapeutika. Die Dermatologie kann sich nun wirklich nicht über die fehlenden Innovationen auf dem Gebiet der Systemtherapeutika beklagen.

DB: Ganz im Gegenteil. In der wissenschaftlich äußerst fruchtbaren Folgezeit nach 1990 hat sich die Psoriasis, geradezu als Vorzeigekrankheit für Th1-gesteuerte Entzündungen herauskristallisiert. Es gibt, neben der Psoriasis, nur wenige Krankheiten deren Ätiologie und Pathogenese so intensiv beforscht wurde. Dass sich aus diesen breit angelegten Forschungsarbeiten ein Füllhorn an innovativen Therapie über die Dermatologie ergießen würde, war in den 90ern des letzten Jahrhunderts kaum absehbar. Welch eine rasante Entwicklung, vom karzinogenen Arsen (es ist kaum zu glauben: Arsen wurde bis in die 1960-er Jahre hinein als Fowlersche Lösung -Solutio Kalii arsenicosi- bei der Psoriasis eingesetzt) zu den „high-sophisticated“ Biologika, den Zytokin-Inhibitoren modernster Prägung!



Arsen als Arzneimittel wurde insbes. bei Asthma und Psoriasis bis in die 1960er Jahre des letzten Jahrhunderts eingesetzt

PA: Systemtherapeutika sind nicht = Systemtherapeutika

DB: Zum besseren Überblick sollte man grundsätzlich zwischen der heterogenen Gruppe der konventionellen oralen Systemtherapeutika und der Gruppe der Biologika unterscheiden. Die Gruppe der Biologika um die es im Wesentlichen in diesem Newsletter geht umfasst die Gruppe der TNF-alpha Blocker, sowie die Interleukin-Inhibitoren und neuerdings auch Tyrosinkinase-2 (TYK2)-Inhibitoren.

PA: Und nun zur eigentlichen Gretchenfrage: wann und welche Systemtherapeutika sind bei der Psoriasis indiziert?

DB: Es gelten ganz allgemein folgende simpel erscheinende Regeln zu den systemischen Antipsoriatika:

- Die Psoriasis sollte mit den zur Verfügung stehenden Lokalthérapeutika nicht oder nicht mehr beherrschbar sein, so dass lange (mehr als zwei Monate pro Jahr) Krankheitsperioden mit erheblichem Leidensdruck bestehen.
- Die Wirksamkeit des Systemtherapeutikums muss zweifelsfrei bewiesen sein.
- Das Systemtherapeutikum muss schnell (innerhalb von vier Wochen) wirken und langfristige, klinische Erscheinungsfreiheit bewirken.
- Auch bei langfristiger Applikation (mehrmonatig) des Präparates dürfen keine dauerhaften, therapieinduzierten Organschäden auftreten, die

lebenslimitierend sind oder die individuelle Lebensqualität über die primär krankheitsbedingte hinaus einschränken.

- Mögliche akute Nebenwirkungen müssen durch die üblichen klinischen Untersuchungstechniken und Laborparameter erkennbar und mit einfachen Mitteln beherrschbar sein.
- Die Therapie muss ambulant durchführbar sein; die therapeutische Breite soll so angelegt sein, dass Kontrolltermine nicht häufiger als alle vier Wochen notwendig sind.

PA: Und weiter zur Indikation für die antipsoriatischen Basistherapeutika?

DB: Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die Basistherapeutika in der „First-line-Therapie“ einzusetzen sind. Im Einzelnen sind dies die folgenden Pharmaka:

- Fumarsäureester: meist Initial-Therapie bei wirtschaftlicher Verordnung von systemischen Therapien, Skilarence® bietet ein besseres Dosierschema als Fumaderm®, muss aber schon bei geringeren Laborabweichungen als Fumaderm umgestellt oder pausiert werden
- Methotrexat: häufig zweites Basistherapeutikum, durch perorale oder subkutane Gabe mehrere Applikationsmöglichkeiten, gute Wirksamkeit auch bei der Psoriasisarthritis. Gute Therapieeffekte kann man bei umschriebenen Pustulosen wie der Acrodermatitis continua suppurativa erwarten.
- Cyclosporin: sehr schnelles Ansprechen, Dosierung nach Körpergewicht als Tabletten oder Lösung verfügbar, nur begrenzte Zeit anwendbar, daher für langfristige Therapie nicht geeignet, eher für Intervalltherapie zum Beispiel im Winter.
- Acitretin: Anwendung bei v.a. bei hyperkeratotischen Formen zum Beispiel Psoriasis palmoplantaris mit ausgeprägter Schuppung, sonst nur noch selten verwendet.
- Glucocorticoide: keine Indikation zur Anwendung bei Plaque-Psoriasis aufgrund der Gefahr eines schweren Rebounds, gegebenenfalls Rescue-Medikament bei ausgeprägter Psoriasis pustulosa generalisata.
- Apremilast: bei mittelschwerer Psoriasis möglich, hilft relativ schnell gegen Pruritus, auch an schwierig zu therapierenden Arealen wie z.B. Kopf oder Intertrigines/Genitale, bezüglich Wirksamkeit aber nicht mit modernen Biologika vergleichbar.

PA. Mit anderen Worten, der Dermatologe der für sich in Anspruch nimmt, die Psoriasis kompetent zu behandeln - ich vermeide gerne den Begriff „leitliniengerecht“, weil damit der individuellen ärztlichen Kompetenz im Individualfall sehr enge Grenzen gesetzt werden- muss ein breites „Portfolio“ an basistherapeutischen antipsoriatischen Systemtherapien überblicken und deren Indikationen, Wirkungen und Nebenwirkungen voll beherrschen. Um zu den „High-Tech-Biologics“ zu kommen: Werden diese eingesetzt, wenn die Möglichkeiten der Basistherapeutika zuvor ausgeschöpft sind?

BP: Grundsätzlich kann man diese Aussage so unterschreiben. Es gibt aber Ausnahme von dieser Regel. So liegt die Indikation für Biologika schon dann vor, wenn absehbar ist, dass die Basistherapeutika nicht erfolgreich sein werden, wenn

z.B. Kontraindikationen für deren Anwendung bestehen, bereits eine Psoriasisarthritis vorliegt oder weitere erschwerende Faktoren wie Gesichtsbefall, Kopfhautbefall, Nagelbefall oder Befall im Bereich der Genitalien vorliegen. Die bekannten Scores hierfür (PSAI, BSA, PGA) sind allgemein bekannt und erfahren durch die entsprechenden genannten Lokalisationen ein „up-grade“. Somit können Systemtherapeutika in diesem Fall schneller eingesetzt werden oder es kann schneller eine Therapie-Eskalation erfolgen.

PA: Das muss sicher wohl überlegt sein, auch im Hinblick auf die erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem. Hierbei zählt wahrscheinlich die Kompetenz und Erfahrung des Therapeuten?

DB: Es müssen immer sehr gute und stets nachvollziehbare Gründe für den Einsatz der Biologika vorliegen. Dieser Grundsatz gilt auch in einem so reichen Industrieland wie Deutschland. Somit ist bei diesen „High-Tech-Therapien“, auch aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebotes, ein wohl überlegter und strukturierter Algorithmus zu fordern. Dabei ist die Verwendung von entsprechenden Scores hilfreich, aus Behandlersicht zum Beispiel der objektive PASI, aus Patientensicht der DLQI. Auch die befallene Körperoberfläche kann für die Einschätzung der Indikation zur Systemtherapie oder zum Wirksamkeitsnachweis herangezogen werden. Ergänzend halte ich aus vielerlei Gründen eine Photodokumentation vom Ausgangsbefund und vom Behandlungsverlauf für sinnvoll.

PA: Auch durch die modernen Systemtherapeutika wird die Psoriasis ja nicht geheilt, sondern nur „supprimiert“. Letztlich blockiert man mit diesen Pharmaka ja nur die hochregulierte Zytokinwirkung, ohne den eigentlichen Motor der die Inflammation antreibt, abzustellen. Dieser Motor läuft dann ohne seine Effektorschiene ins Leere. Wie erklärt man dies dem Patienten, der ja auf Heilung hofft?

DB: Ich mache dem Patienten von vorneherein klar, dass auch durch diese hochinnovative Medikation, deren klinische Erfolge für den Patienten in vergleichbar kurzer Zeit sichtbar werden, die Erkrankung nicht geheilt wird. Die Psoriasis bleibt leider, in den meist Fällen, eine lebenslange, chronische Erkrankung, mit potenzieller Schubaktivität. Jedoch haben wir gelernt, dass sich unter einer erfolgreichen Therapie, das „Grundrauschen der Erkrankung“ weitgehend wieder normalisieren kann. Warum dies so ist, ist derzeit noch unklar. Jedoch sollte man den Zeitpunkt dieser „klinischen Latenz“ unter keinen Umständen verpassen. Aus meiner Erfahrung heraus habe ich mir folgenden Leitsatz zurechtgelegt: Wenn über einen Winter keine neuen Hautveränderungen aufgetreten sind und das Applikationsintervall verlängert werden konnte (CAVE: off label), könnte z.B. im kommenden Frühjahr/Sommer ein Auslassversuch unternommen werden! Der Patient sollte aber dafür mindestens ein halbes bis ein Jahr unter der Therapie erscheinungsfrei sein und auch am Ende des jeweiligen Applikationsintervalls keine neuen Hautveränderungen zeigen.

PA: Wie würden sie die innere Haltung ihres psoriatischen Klientels diesen innovativen Therapieansätzen gegenüber beschreiben? Abwartend, hoffnungsvoll, euphorisch? Wissen die Patienten um die hohen Therapiekosten?

DB: Ich kommuniziere dem Patienten gegenüber sehr klar, dass er zu einer „ausgewählten besonderen Klientel“ gehört. In diesem Aufklärungsgespräch bleibt

das Thema „Therapiekosten“ nicht unerwähnt. Ich lege auch dar, dass dieser Ansatz, nicht nur einen wahrscheinlichen Therapieerfolg mit sich bringt, sondern dass mit diesem Therapieregime auch Pflichten unumgänglich verbunden sind. Mit anderen Worten - ich fordere eine stringente Compliance ein.

PA: Die Auswahl an Biologika ist inzwischen ja relativ groß. In der Altmeyer`s Enzyklopädie Medizin, die sich auf einem aktuellen Level befindet, sind mit Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®), Infliximab (Remicade®) und Certolizumab-Pegol (Cimzia®) allein vier TNF-alpha-Blocker aufgeführt. Ich erinnere mich noch sehr genau, welche ungeheure Euphorie das Erscheinen dieser damals völlig neuen Medikamente verursachte.

Zusätzlich stehen mit Ustekinumab (Stelara®), Brodalumab (Kyntheum®), Secukinumab (Cosentyx®), Ixekizumab (Taltz®), Guselkumab (Tremfya®), Tildrakizumab (Ilumetri®) und Risankizumab (Skyrizi®) 7 Antikörperpräparate zur Verfügung, die eine Blockade der IL12/23 bzw. IL-17-Zytokinschiene herbeiführen.

Und neuerdings ist mit dem selektiven Tyrosinkinase-2 (TYK2)-Inhibitor Deucravacitinib ein weiterer Therapie-Anwärter ins Rampenlicht getreten.

DB: Allein diese lange Liste belegt, dass es eines immensen persönlichen Erfahrungsschatzes bedarf um das Richtige tun zu können. Aber ein Schritt nach dem anderen!

Zunächst zu den TNF-Antagonisten, den antipsoriatischen Biologika der ersten Stunde. Die Zeit ist über diese Medikamentengruppe hinweggefegt. Die erwähnte anfängliche Euphorie ist verflogen. TNF-alpha-Antagonisten spielen bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris nur noch eine eingeschränkte Rolle, insbesondere Etanercept wird als Basistherapie kaum noch verwendet. Bei sehr ausgeprägtem Befunden und Therapie-Versagen von anderen Biologika kann der Einsatz von Infliximab auch aufgrund der i.v.-Applikation erwogen werden. Am häufigsten noch erfolgt die Anwendung von Adalimumab aufgrund des guten Ansprechens und des bekannten Sicherheitsprofils, auch bei Psoriasisarthritis. Bei Kinderwunsch und/oder Schwangerschaft öffnet sich ein Therapiefenster für Certolizumab pegol, da hier aufgrund der Glykosylierung des Moleküls keine plazentare Übertragung erfolgt - eine, für jeden Therapeuten wichtige Botschaft!

PA: Daraus folgert, die Interleukin-Antikörper sind derzeit das Maß aller Dinge?

DB: -Sieben Interleukin-Antikörper stehen zur Verfügung.

Interleukin 12/23-Antikörper: Ustekinumab mit hervorragendem Sicherheitsprofil, gute Wirksamkeit bezüglich der Psoriasis vulgaris, Zulassung auch für die Psoriasisarthritis, dort jedoch eingeschränkte Wirksamkeit; ab sechs Jahre zugelassen

Interleukin 17-Antagonisten: seit 2015 verfügbare System-Therapeutika, mittlerweile sind vier Präparate erhältlich: Secukinumab und Ixekizumab monoklonale Antikörper mit Wirksamkeit v.a. gegen Interleukin 17A, zudem Brodalumab als Rezeptorantagonist an der Interleukin 17A-Rezeptor Einheit, darüber hinaus Bimekizumab als Antikörper gegen IL17A und 17F. Insgesamt steht neben der guten

Wirksamkeit bei Psoriasis vulgaris auch die gute Wirksamkeit gegen die Psoriasisarthritis auf der Habenseite dieser Pharmaka. Potentielle Nebenwirkungen sind v.a. Candidosen der Haut und Schleimhaut, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen konsumierenden Erkrankungen

Interleukin 23-Antikörper: Die jüngste Substanzgruppe vertreten mit 3 Präparaten sind heutzutage „state-of-the-art“. Bei dieser Präparategruppe lag bisher der Fokus auf der Wirkung auf die Haut. Vor wenigen Monaten erfolgte auch Zulassung von 2 Präparaten für Psoriasisarthritis. Insgesamt zeichnen sich die Präparate durch sehr gute Wirkungen und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

- Guselkumab (Tremfya®), ein monoklonaler Antikörper, der in der VOYAGE-1-Studie bei der mittel-bis schweren Psoriasis eine Überlegenheit gegenüber Adalimumab nachweisen konnte. Guselkumab kann seit November 2017 als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingesetzt werden.
- Tildrakizumab (Ilumetri®) ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/k-Antikörper (hergestellt in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters - Chinese Hamster Ovary cells, CHO-Zellen-) mit entzündungshemmender und selektiv immunsuppressiver Wirkung. Tildrakizumab wird zur Behandlung einer Plaque-Psoriasis eingesetzt. Die Effekte beruhen auf der Bindung und Inaktivierung des Zytokins Interleukin-23 (IL-23).
- Risankizumab (Skyrizi®): ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler IgG1/k-Antikörper mit entzündungshemmender und selektiv immunsuppressiver Wirkung. Risankizumab wird zur Behandlung einer Plaque-Psoriasis eingesetzt. Das Ansprechen auf Risankizumab war im Vergleich zu Ustekinumab signifikant besser.

PA: Nicht ganz überraschend nach den bereits vorliegenden Publikationen, war die unlängst erfolgte Zulassung eines Tyrosinkinase-2 (TYK2)-Inhibitors. Ein innovativer und auch pathogenetisch interessanter Ansatzpunkt.

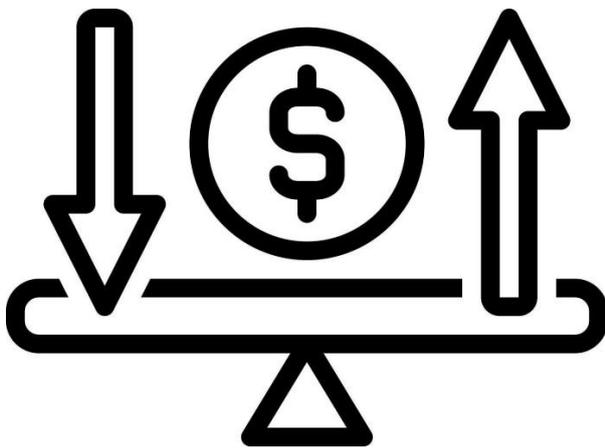
DB: Tatsächlich schlug am 24.3.2023 die Stunde für diese neue antipsoriatische Substanzgruppe. Beginnend mit Deucravacitinib (Sotyktu®). Das Präparat steht seit April in den Apotheken zur Verfügung. Folgende Stichworte hierzu: perorale Gabe, zur Beurteilung der Wirkung in „real life“ noch zu wenige Daten, Wirksamkeit besser als alle anderen oralen Therapeutika, die Gleichwertigkeit bezüglich der konkurrierenden Biologika muss sich noch zeigen

PA. Wo greifen diese neuen Inhibitoren an?

DB: Gehemmt wird das Enzym TYK2, eine Tyrosine Kinase 2. TYK2 spielt sowohl eine zentrale strukturelle, als auch eine katalytische Rolle bei der Signalisierung zahlreicher Interleukine und Interferone (IFN-alpha/beta). Die Wirksamkeit von TYK2-Inhibitoren bei Plaque-Psoriasis wurde durch zahlreiche RCTs bestätigt. Fünfzehn Studien berichteten über Daten zur Wirksamkeit der Behandlung mit TYK2-Inhibitoren vor. Daten existieren auch zur Psoriasisarthritis, Alopecia areata, atopischen Dermatitis oder zu der aktiven nichtsegmentalen Vitiligo.

PA: Nach dieser therapeutischen Gesamtschau, drängt sich natürlich die Frage auf, wie geht man beim Einsatz der antipsoriatischen Systemtherapeutika ganz pragmatisch vor?

DB: Ich empfehle jedem Kollegen sich einen Therapie-Algorithmus zu erarbeiten. Das betrifft sowohl die Externatherapeutika, gegebenenfalls ergänzt durch Photo- oder Balneophototherapie, und natürlich die Systemtherapie der Psoriasis vulgaris und ggfls. auch der Psoriasisarthritis. Der Markt der verfügbaren Präparate ist, wie in diesem Newsletter ersichtlich, inzwischen nur für den zu überschauen, der sich intensiv mit den traditionellen Therapien und den innovativen Systemtherapien wissenschaftlich auseinandersetzt. Daher empfehle ich, aus jeder relevanten Gruppe gezielt die Präparate zu verwenden, die zuverlässig verfügbar und deren Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum geläufig sind. Letztlich ist die Entscheidung, welche Substanzgruppe aus dem Bereich der Biologika gewählt wird, von zahlreichen Faktoren abhängig. So ist z.B. Konsens, dass ein schlechteres Ansprechen oft bei bereits nicht Biologika-naiven Patienten zu beobachten ist. Zudem sind weitere Einflussfaktoren - Vorliegen einer Psoriasisarthritis, Applikationsintervalle und potenziellen Nebenwirkungen oder Risikofaktoren der Patienten zu beachten.



Kosten im Gesundheitswesen. Ein subtiler Balanceakt

PA: Wie oft kommt es zum Therapieversagen? Und wie geht man mit Non-Respondern um?

Achtung diese Antwort fehlt uns noch! Gibt es hierzu auch Richtlinien oder wie handeln Sie persönlich?

PA: Und über allen Entscheidungen liegt sorgenschwer der Schatten der Wirtschaftlichkeit!

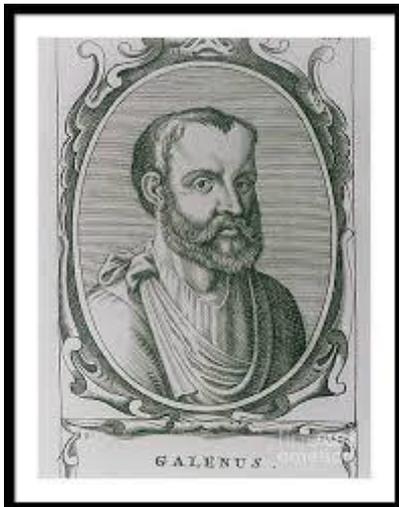
DB: Bezüglich der wirtschaftlichen Verordnung ist zu beachten, dass die Basis-Therapeutika natürlich deutlich günstiger sind. Hier liegen die Therapiekosten zum Beispiel bei Methotrexat p.o. bei nur wenigen Hundert Euro im Jahr. Höhere Kosten entstehen bei der Verordnung von Cyclosporin, Fumarsäureestern oder Apremilast. Die Therapie mit Biologika beläuft sich mit den Originalpräparaten auf

Therapiekosten von etwa 16.000 bis circa 22.000 €. Etwas günstiger im Bereich von 12.000 - 14.000 € ist die Verordnung von Biosimilars, die bislang aber nur aus dem Bereich der TNF-Antagonisten verfügbar sind. Biosimilars für den ersten Interleukin-Antagonisten - nämlich Ustekinumab - werden ab 2024 nach Auslaufen des Patentschutzes verfügbar sein und werden sicherlich auch dort zu einer deutlichen Preisreduktion im niedrigen fünfstelligen Bereich führen.

Zusammenfassend kann man zum therapeutischen Ist-Zustand sagen, dass uns und unseren Patienten großartige Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Psoriasis vulgaris und der Psoriasisarthritis gegeben sind, die inzwischen auch ein zunehmend besseres Sicherheitsprofil vorzuweisen haben. Dadurch kann die Erkrankung nahezu vollständig beherrscht werden. Für den Patienten kommt dies fast einer Heilung gleich, obwohl wir wissen, dass dieser Zustand lediglich mit einer „labilen Krankheitslatenz“ gleichzusetzen ist.

PA: Und der Blick in die Zukunft?

DB: Nochmals: Wir sind noch nicht in der Lage, die Psoriasis vollständig zu heilen. Der Begriff „Krankheitslatenz“ trifft den Zustand des Therapie-induzierten „Clearings“ am besten. Ich zweifle jedoch auf Grund der „komplexen polygenetischen Prädisposition“ der Erkrankung, tatsächlich dass eine Heilung jemals gelingen wird, denn es geht ja nicht darum nur ein einziges Gen zu manipulieren. Aber, der nächste Schritt könnte sein, dass zukünftig schon sehr frühzeitig hochpotente Medikamente eingesetzt werden, um das immunologische Gedächtnis der gewebständigen T-Lymphozyten entsprechend frühzeitig antiinflammatorisch zu modifizieren, und damit eine starke Ausprägung der Erkrankung auch nach Absetzen der Therapie in der Zukunft zu vermeiden.



Galenos von Pergamon, ein Grieche, auch (Aelius) Galenus, im Deutschen Galen genannt war Anatom, medizinischer Schriftsteller, Forscher, Universalgelehrter und Arzt. Er erwähnte wahrscheinlich zum ersten Mal die Psoriasis

PA: Herr Dr. Barth ich danke Ihnen für Ihre sehr aufschlussreichen Ausführungen, aus denen der praxiserfahrene Experte spricht. Nachdem sich seit der Ersterwähnung der Psoriasis durch den Universalgelehrten und Arzt Galen, rund 2000 Jahre lang in der Psoriasis-therapie wenig getan hat, ist die Dermatologie in den

letzten drei Jahrzehnten mit einer Fülle von innovativen Therapien im wahrsten Sinn des Wortes beschenkt worden. Diese Therapiemöglichkeiten haben das Arbeitsprofil des Dermatologen verändert. Es war ein Schritt in Richtung einer „internistischen Dermatologie“ mit allen daraus resultierenden Konsequenzen. Nicht zu übersehen ist dabei, dass sich auch die Internisten/Rheumatologen auf unser Fach zubewegt haben. Denn letztlich wird durch die Priorisierung der Systemtherapie, eine spezifisch dermatologische Domäne, nämlich die Lokalthherapie zunehmend weniger stark gewichtet. Bei der systemischen Therapie genügen ja additiv im Allgemeinen wenige, simple „Emollients“. Nichts hindert inzwischen den Rheumatologen, der von einem Patienten wegen psoriatischer Gelenksbeschwerden konsultiert wurde, das in seinen Augen vielleicht eher „sekundäre dermatologische Problem“ mitzubehandeln.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Mit dem Aufkommen der Biologika ist nichts mehr wie zuvor!

Mein Credo dazu lautet: Dermatologen aller Länder eignet Euch schleunigst die nötige Expertise zur „Rundumbehandlung“ an. Der Psoriatiker dürstet nach einem therapeutisch-medizinischen Komplettangebot und das aus einer kompetenten Hand. Die Dermatologie ist dazu befähigt.

Ihr

P. Altmeyer