



Andreas Pinter

Patientenbilder mit Herausforderungen

Psoriasis-Arthritis konkret – der spannende Fall

Andreas Pinter, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinik Frankfurt am Main

Zusammenfassung

Die Therapie mit Biologicals bei Patienten mit einer Psoriasis und einhergehender Gelenkbeteiligung bedarf unter Umständen auch Abweichungen von Standardbehandlungen. Die Kombinationstherapie eines DMARD mit einem TNF- α -Blocker bei unzureichendem Ansprechen einer Monotherapie, kann eine sinnvolle und sichere Ergänzung darstellen. Chronische Infektionen der Leber stellen eine relative Kontraindikation dar, wenn es um eine immunsuppressive Therapie geht. In enger Zusammenarbeit mit einem Hepatologen und regelmäßiger Kontrolle der Leberfunktion können aber auch Patienten mit einer Hepatitis-C ein langfristige und sichere Verbesserung der psoriatischen Beschwerden mit Biologicals erfahren.

Schlüsselwörter: Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, TNF- α -Blocker, Kombinationstherapie, Hepatitis-C

Abstract

Treating patients with an active psoriasis and psoriasis arthritis a deviation of the standard treatment regime in some special cases is necessary and reasonable. Combination of a DMARD with an anti-TNF- α -inhibitor seems to be a safe and effective alteration of treatment. The use of immunosuppressive agents may be contraindicated by patients with a chronic liver infection. In a close cooperation with a specialist for hepatology and monitoring of the liver function and infection parameters, also patients with a Hepatitis-C could release from their psoriatic burden with the help of a biological treatment.

Key words: Psoriasis, Psoriasis arthritis, TNF- α -inhibitor, combination therapy, Hepatitis-C

Einleitung:

Die Behandlung von Patienten mit der Diagnose Psoriasis vulgaris erfordert heute eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Dermatologen, Internisten und im Fall einer Gelenkbeteiligung natürlich auch mit den Rheumatologen. Dabei scheint dem erfahrenen Behandler die Therapie der Psoriasis in Zeiten von potenten Medikamenten zunehmend einfacher. Doch in der alltäglichen Praxis kommt es immer wieder zu Situationen, bei denen man an therapeutische

Grenzen stößt. Patienten sprechen nur unzureichend auf die Therapie an, haben chronische Infekte oder zeigen ein breit gefächertes Sortiment von Komorbiditäten und Begleitmedikation. In klinischen Studien werden solche Patienten meist unzureichend berücksichtigt, sodass hier eine gewisse Unsicherheit in der Betreuung komplexer Psoriasispatienten nachzuvollziehen ist. Der Austausch von Erfahrungsberichten, gerade in der Behandlung „ungenormter“ Patienten, soll helfen, sicherer im Umgang mit komplexen Frage-

stellungen in der Behandlung der Schuppenflechte zu agieren.

Vorstellung Patient 1

Die Diagnose der Psoriasis vulgaris des 50-jährigen Patienten wurde vor über 32 Jahren gestellt. Seit 2004 manifestierte sich zusätzlich eine Oligoarthritis der Finger und Zehengelenke sowie eine Enthesitis der Achillessehnen. Unbehandelt erreichte der Patient schnell PASI-Werte über 25. Entsprechend sind diverse Vortherapien mit anfänglich Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin und Acitretin im Zeitraum ohne bekannter PsA verabreicht worden. Nach Diagnose der Gelenk- und Sehnenbeteiligung wurden Therapien mit Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab, Golimumab und im Rahmen von klinischen Studien auch mit Secukinumab eingeleitet. Nach anfänglichem Ansprechen auf die unterschiedlichen Behandlungskonzepte stellte sich regelmäßig ein sekundärer Wirkverlust nach einem Zeitraum von sechs bis neun Monaten ein – häufig mit Hautbildern, die den Ausgangsbefunden entsprachen. Dieser Patient gilt sicher als „austherapiert“ und stellt selbst erfahrene Kollegen vor eine Herausforderung.

Wir behandelten den Patienten mit einem erneuten schweren Hautbild (PASI 28,6) und Enthesitisbeschwerden anfänglich mit Adalimumab in einer off-label Konstellation einmal wöchentlich 40 mg s.c. in Kombination mit Methotrexat (MTX) 12,5 mg s.c. ebenfalls einmal wöchentlich (Abb. 1a). Die Dosis des Adalimumabs konnte nach zwölf Wochen Therapie auf die zugelassene Gabe von einer Injektion alle zwei Wochen umgestellt werden. Der Patient tolerierte die Behandlung sehr gut – regelmäßige Blutbild- und Transaminasekontrollen zeigten keine pathologi-



Abb. 1a: Vor Therapie – vorne.



Abb. 1a: Vor Therapie – hinten.



Abb. 1b: Nach Therapie – vorne.



Abb. 1b: Nach Therapie – hinten.

schen Veränderungen. Die Schuppenflechte sprach anfänglich schnell auf die Kombinationstherapie an – bemerkenswert ist aber, dass auch 15 Monate nach Therapiebeginn das Hautbild für den Patienten zufriedenstellend war (PASI < 5) und weiterhin über keine Arthritis- und Enthesitisbeschwerden berichtet wurde (Abb. 1b).

Unzureichendes Ansprechen der Psoriasis-Arthritis, die Überbrückung eines Therapiewechsels oder die inadäquate Verbesserung

einer Schuppenflechte sind im Alltag die drei häufigsten Gründe für eine Kombination eines Biologicals mit einer weiteren Systemtherapie¹. Die Datenlage in der Kombination von mehreren Antipsoriatika, gerade im Rahmen kontrolliert klinischer Studien, ist dagegen als durchaus mangelhaft zu beschreiben – obwohl eine Kombinationsbehandlung immer wieder und immer häufiger anzutreffen ist. Nur eine unverblindet randomisierte Studie vergleicht das Ansprechen von

Infliximab zusammen mit MTX gegen eine MTX Monotherapie. Die Kombination erwies sich als deutlich effektiver, zeigte aber auch ein etwas höheres Risiko an unerwünschten Nebenwirkungen². Zur Kombination mit MTX und anderen, für die Psoriasis zugelassenen TNF- α -Blockern oder dem Anti-IL12/23 Antikörper Ustekinumab, finden sich lediglich retrospektive Fallserien oder Fallberichte^{3,4}. Es gibt aber deutliche Hinweise darauf, dass mit der Kombination eines Biologicals mit MTX ein synergistischer therapeutischer Effekt sowie ein verringertes Risiko der Bildung von neutralisierenden Antikörpern und daher auch eine Effektivitätssteigerung zu erwarten ist. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Biological Monotherapie kann die zusätzliche Gabe von MTX eine sinnvolle und sichere Ergänzung sein.

Vorstellung Patient 2

Ein 53-jähriger Patient mit einer Psoriasis vulgaris seit 1985 und einer seit 2005 gesicherten Oligoarthritis stammnaher Gelenke mit Beteiligung des Iliosakralgelenkes, stellt sich regelmäßig zur ambulanten Behandlung vor. Therapien mit Fumarsäureester und Retinoide sowie einer systemischen PUVA sprachen bei diesem Patienten nur unzureichend an. Unter einem Therapieversuch mit MTX zeigte sich kurzfristig ein deutlicher Transaminasenanstieg um mehr als das Fünffache des oberen Normwertes. Dieser ungewöhnlich schnelle Anstieg veranlasste uns auf weitere Lebererkrankungen oder Leberschädigungen zu untersuchen. Sonographisch konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden. Dagegen wies die Hepatitis-Serologie einen positiven Titer des Anti-HCV-Antikörpers bei gleichzeitig fehlender HCV-RNA auf. Diese Laborkonstellation

Akute Infektion	Chronische Infektion (80%)	Durchgemachte Infektion (20%)
Transaminasen ↑ Anti-HCV-Ak ↑ HCV-RNA ↑	Transaminasen ↗→ Anti-HCV-Ak ↑ HCV-RNA ↗→	Transaminasen → Anti-HCV-Ak ↑ HCV-RNA →
Keine Anti-TNF- α -Therapie beginnen (cave: fulminante Hepatitis)	Beginn Therapie mit Ribavirin <u>vor</u> Einleitung einer Anti-TNF- α -Therapie	TNF- α -Therapie kann begonnen werden

Tab. 1: Relevante Laborparameter bei einer akuten Hepatitis-C.

sprach sich entweder für eine durchgemachte oder okkulte Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) aus. Der sichere Ausschluss einer okkulten HCV-Infektion kann durch eine Leberbiopsie erfolgen, dies wurde aber vom Patienten abgelehnt. Bei erneut schwerem Schub der Psoriasis vulgaris und aktiver PsA Beschwerden, wurde unter engmaschiger Kontrolle der Transaminasen, des Bilirubins und der Viruslast eine Therapie mit Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen eingeleitet. Die Therapie mit dem TNF- α -Blocker zeigte anfänglich eine protrahierte aber nach sechs Monaten deutliche Stabilisierung der Haut- und Gelenksymptomatik. Seit mehr als fünf Jahren bekommt der Patient die Anti-TNF- α -Therapie und wies dabei weder eine Erhöhung der Transaminasen noch eine Positivität der Viruslast des Hepatitis-C-Virus auf.

Das Vorhandensein von chronischen Infekten der Leber spielt in der Auswahl der antipsoriatischen Therapie eine wesentliche Rolle. Nach einer Prävalenzanalyse des Robert Koch Institutes aus dem Jahr 1998 wird der Anteil von Menschen mit Hepatitis-C-Kontakt in Deutschland auf etwa 0,4 Prozent (320.000 Menschen) beziffert. Bei etwa 84 Prozent der Patienten führt die Infektion zu einer Chronifizierung der Leberentzündung⁵. Bekannt ist darüber hinaus, dass einerseits durch die Virusinfektion selbst andererseits aber auch durch eine antivirale, immunstimulierende Therapie mit Interferon-2 α eine vorhandene Schuppenflechte exazerbieren kann⁶.

Reaktivierung einer Hepatitis-C?

Die Möglichkeit der Reaktivierung einer Hepatitis-C unter der Therapie mit TNF- α -Blockern wird aktuell kontrovers diskutiert. In der Literatur finden sich vermehrt Fallberichte, die unter engmaschiger Kontrolle

eine sichere Behandlung mit Etanercept, Adalimumab oder Infliximab dokumentieren, ohne dabei die Hepatitis-C zu aktivieren. Die immunsuppressive Behandlung mit Biologicals ist sogar bei chronischen HCV-Infektionen mit positiver Viruslast zum Einsatz gekommen. Dabei zeigte nur ein geringer Anteil dieser Patienten einen Anstieg der Transaminasen oder der Viruslast. Nach Absetzen der der immunsuppressiven Therapie fielen bei diesen Patienten die Laborwerte auf das Ausgangsniveau zurück. Gehäuft konnte eine Exazerbation beobachtet werden, bei Patienten die parallel zur TNF- α -Behandlung keine antivirale Therapie erhielten. In der überwiegenden Mehrheit der Patienten blieb die positive Viruslast unter immunsuppressiver Therapie stabil⁷. Einen wesentlichen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben somit die Faktoren ob sich eine chronische Leberentzündung manifestiert hat und ob eine medikamentöse Therapie gegen die Hepatitis-C eingeleitet wurde.

Bei einer akuten Hepatitis-C präsentieren sich die relevanten Laborparameter, also der Antikörpertiter (Anti-HCV-Antikörper), die Viruslast (HCV-RNA) und die Transaminasen als erhöht (Tab. 1). In diesem Fall sollte zwingend eine Betreuung durch einen Hepatologen erfolgen, mit einer systemischen antipsoriatischen Therapie ist dagegen abzuwarten. Therapiemöglichkeiten einer schweren Schuppenflechte bestehen in einer intensivierte Lokalthherapie in Kombination mit einer UV-Bestrahlung. Eine Chronifizierung der Hepatitis-C entsteht bei vier von fünf Neuinfektionen. Die Labordiagnostik kann aber keine Sicherheit geben, ob eine Infektion chronisch oder durchgemacht ist. Eine Positivität des Anti-HCV-Antikörpers zeigt lediglich eine Immunreaktion auf das HCV und

bleibt daher immer positiv. Sowohl die Transaminasen als auch die Viruslast müssen bei einer chronischen Hepatitis-C aber nicht zwingend erhöht sein. Zur möglichen Unterscheidung empfiehlt sich neben der Vorstellung bei einem Hepatologen auch die Beurteilung der Transaminasen und der Viruslast in einem längeren Verlauf. Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie für die Psoriasis sollte bei nachweislich chronischer Hepatitis-C eine antivirale Therapie mit dem Nukleosid-Analoga Ribavirin eingeleitet werden. Die TNF- α -Inhibierung kann direkt nach Einleitung der antiviralen Therapie beginnen. Erfahrungen mit TNF- α -Blockern in Kombination mit den neuen Wirkstoffen gegen Hepatitis-C wie den Nicht-nukleosidischer Polymerasehemmer oder Proteasehemmer, die eine noch höhere Chance auf Ausheilung der HCV-Infektion versprechen, gibt es bisher noch nicht. Eine nachweislich durchgemachte Hepatitis-C stellt dagegen keine weiteren Ansprüche an zusätzlicher Diagnostik. Die Ausheilung sollte aber von einem Hepatologen bestätigt sein.

Regelmäßige Kontrollen der Transaminasen GOT, GPT, GGT und des Gesamtbilirubins können als einfacher Verlaufsmarker herangezogen werden. Die Überprüfung der Viruslast durch die HCV-RNA ist vor Therapiebeginn, nach Therapieeinleitung und im Verlauf einmal im Quartal sinnvoll. Eine Ultraschalluntersuchung des Leberparenchyms einmal jährlich zur Kontrolle des zirrhotischen Umbaus sowie zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms ist empfehlenswert. Die Therapie mit TNF- α -Blockern bei Psoriasis/PsA Patienten ist nicht kontraindiziert, verlangt aber neben einem adhären Patienten auch eine guten Zusammenarbeit mit einem Hepatologen und ein

regelmäßige Überwachung der Infektionsparameter und Leberfunktion.

Interessenskonflikt:

Die Fallberichte wurden im Rahmen der Dermatologischen Praxis 2014 in Frankenthal präsentiert. Der Vortragende bezog ein Honorar der Firma AbbVie.

Literatur

1. Heinecke GM, Luber AJ, Levitt JO, Leibold MG. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013 Oct;12(10):1098-1102.

2. Baranauskaitė A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, Srinivasan S, Nasonov E, Vastesaeger N; RESPOND investigators. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr;71(4):541-548.

3. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, Johannesson A, Claréus B, Skov L, Mørk G, Walker S, Qvitzau S. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

4. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD, Sperber BR, Stierstorfer MB, Brod BA, Schleicher SM, Robertson AD, Linn KA, Shinohara RT, Troxel AB, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Sep 24.

5. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortsch R: Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 429.

6. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. Ketikoglou I,

Karatapanis S, Elefsiniotis I, Kafiri G, Moulakakis A. *Eur J Dermatol.* 2005 Mar-Apr;15(2):107-109.

7. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α -inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28;19(44):7867-7873.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas Pinter
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Universitätsklinik Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
E-Mail: andreas.pinter@kgu.de



21. Bonner Venentage 2015

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie und dem Berufsverband der Phlebologen

20.–21. Februar 2015
Beethovenhalle Bonn
Südforum

GEPLANTE THEMEN:

- **Workshop: Die phlebologische und lymphologische Kompressionsverbandtechnik**
- Kompressionstherapie: Indikationen, Verbandtechnik etc.
- Orale Antikoaganzien: Gemeinsamkeiten und Unterschiede
- Postthrombotisches Syndrom: konservative bzw. invasive Therapie
- Duplexsonographie: Standards und offene Fragen
- Ulcus cruris – besondere Fälle in Diagnose und Therapie
- Therapie der Varikose heute

Information und Anmeldung:

Vivavital Verlag GmbH, Belfortstraße 9, 50668 Köln, Tel.: 0221-988301-02
E-Mail: post@vivavital.net, www.bonner-venentage.de