

# Zukunft der Psoriasis-Therapie\*

## The Future of the Therapy of Psoriasis

### Autor

M. P. Schön

### Institut

Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen

### Bibliography

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291560>  
 Online-Publikation: 30.1.2012  
 Akt Dermatol 2012; 38: 88–90  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse:

**Prof. Dr. med. Michael P. Schön**  
 Abteilung Dermatologie,  
 Venerologie und Allergologie  
 Universitätsmedizin Göttingen  
 Georg-August-Universität  
 Robert-Koch-Str. 40  
 37075 Göttingen  
[michael.schoen@med.uni-goettingen.de](mailto:michael.schoen@med.uni-goettingen.de)

### Zusammenfassung

Bereits seit einigen Jahren befindet sich die Forschung zu Pathogenese und Therapie der Psoriasis auf einem Höhenflug, dessen Trend ungebrochen scheint. Inzwischen wurden mehrere Biologika speziell für die Behandlung der Psoriasis zugelassen; weitere befinden sich in der Entwicklung. Einige dieser neuen Medikamente wurden bereits „off-label“ zur Therapie verschiedener anderer dermatologischer Erkrankungen eingesetzt. Neben Biologika werden derzeit mehrere kleinmolekulare Substanzen entwickelt,

welche intrazelluläre Signalwege, die für die Pathogenese-Kaskade der Psoriasis relevant sind, gezielt modulieren. Es hat sich gezeigt, dass Funktionen verschiedener Zelltypen, beispielsweise vaskulärer Endothelzellen, lohnende therapeutische Angriffsziele sein können. Schließlich haben wir in den vergangenen Jahren auch über Wirkmechanismen lange etablierter Medikamente, wie etwa Fumarsäure-Ester, viel Neues gelernt.

Die Forschung zur Psoriasis-Therapie bleibt also spannend, was in diesem Beitrag anhand einiger neuer Entwicklungen illustriert wird.

### Modellerkrankung Psoriasis

Zu kaum einer anderen dermatologischen Erkrankung wurden in den vergangenen zehn Jahren derart zahlreiche und aufregende neue Erkenntnisse zu Pathophysiologie und genetischen Grundlagen erarbeitet wie zur Psoriasis. Einige dieser Erkenntnisse wurden inzwischen in innovative Therapien umgesetzt, die unseren Patienten zugute kommen. Besonders prominente Beispiele für diese neuen therapeutischen Entwicklungen sind Biologika, die gezielt die Funktion pathogenetisch relevanter Schlüssel-moleküle beeinflussen. So sind von den inzwischen etwa 30 von der EMA zur Therapie zugelassenen monoklonalen Antikörpern allein vier zur Behandlung der Schuppenflechte und/oder der Psoriasis-Arthritis zugelassen: die TNF $\alpha$ -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab sowie der IL-12/23 (p40)-Inhibitor Ustekinumab. Darüber hinaus wurde ein Rezeptor-Fusionsprotein (Etanercept) ebenfalls zugelassen. Weitere Biologika, beispielsweise das IL-17A-neutralisierende Secukinumab, befinden sich in späten Stadien der klinischen Entwicklung.

Ebenso interessant wie die Entwicklung neuer anti-psoriatischer Medikamente auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Tatsache, dass die Psoriasis zunehmend als „Pionierindikation“ für den Einsatz dieser neuen Medikamente bei anderen dermatologischen Erkrankungen dient, für die bislang keine effektiven und/oder standardisierten Therapien existieren (sogenannter „off-label“-Einsatz). Hierbei sind wieder insbesondere die TNF $\alpha$ -Inhibitoren zu nennen, für die es inzwischen eine große Zahl von Fallbeschreibungen, Fallserien und sogar einige kontrollierte klinischen Studien gibt, welche die Effektivität dieser Präparate auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen belegen. Die wesentlichen dieser „off-label“-Indikationen wurden kürzlich in einer Übersichtsarbeit dargestellt [1] und sind hier in **Tab. 1** zusammengefasst. Manchmal scheinen dabei Nebenwirkungen, beispielsweise die Auflösung von Granulomen (die zu Reaktivierungen latenter Tuberkulose-Erkrankungen beitragen können), die bei der Psoriasis-Therapie gefürchtet sind, therapeutisch genutzt werden zu können. Diese Wirkung könnte beispielsweise bei der Behandlung chronischer granulomatöser Erkrankungen (disseminiertes

\* Vortrag gehalten in der wissenschaftlichen Sitzung zu Ehren von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. C. E. Orfanos, im Rahmen des 11. Jahressymposiums der Berliner Stiftung für Dermatologie am 2.7.2011 in Berlin.

**Tab. 1** Übersicht publizierter „off-label“-Anwendungen anti-psoriatischer Biologika (nach [1]).

Granuloma anulare
Necrobiosis lipoidica
Pyoderma gangraenosum
Sarkoidose
Acne inversa (Hidradenitis suppurativa)
Sweet-Syndrom
Subkorneale Pustulose
Vaskulitis
Bullöses Pemphigoid
Schleimhaut-Pemphigoid
Lupus erythematoses
Sklerodermie
Dermatomyositis
M. Adamantiades-Behcet
Graft-versus-host disease
Pityriasis rubra pilaris
SAPHO-Syndrom
Multizentrische Retikulohistiozytose
Toxische epidermale Nekrolyse
Erythema anulare centrifugum
Pemphigus benignus familiaris (M. Hailey-Hailey)

Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica, Sarkoidose) durch TNF-Inhibitoren zum Tragen kommen. Andere Wirkungen eröffnen völlig neue Indikationsfelder, beispielhaft verdeutlicht am Einsatz von Adalimumab bei der Akne inversa [2]. Tatsächlich wurden bei der letzteren Erkrankung erhöhte Gewebekonzentrationen von TNF $\alpha$  nachgewiesen.

## Einige derzeitige Entwicklungen der Psoriasis-Therapie

Neben den Biologika, die sämtlich parenteral zu applizierende Proteine sind, befinden sich derzeit zahlreiche kleinmolekulare Substanzen in der präklinischen und klinischen Entwicklung. Ziel dieser oral verfügbaren Präparate ist die möglichst gezielte Beeinflussung intrazellulärer Signalwege, wozu beispielsweise der MAP-Kinase (mitogen-activated protein kinase)-Signalweg, mit den Kinasen ERK, JNK und p38MAP-Kinase, gehört. Beispielsweise aktivieren der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und sein Rezeptor (EGFR) über Ras und Raf den ERK-Signalweg. Der Nervenwachstumsfaktor (NGF) sowie sein hochaffiner Rezeptor TrkA werden in der Epidermis exprimiert und modulieren ebenfalls über den Ras/Raf/ERK-Signalweg die Differenzierung und Proliferation der Keratinozyten; außerdem ist PI3-Kinase an der Regulation der Zell-Lebensdauer beteiligt. Eine Modulation der adaptiven Immunität, insbesondere der T-Zell-Signaltransduktion, kann über die Kinasen Lck, Fyn, Zap70, Itk sowie bestimmte Protein-Kinase C (PKC)-Isoformen erzielt werden. Auch Phosphodiesterase (PDE) IV-Inhibitoren hemmen mittelbar die Produktion pro-entzündlicher Zytokine, denen eine Rolle im Krankheitsprozess der Psoriasis zugeschrieben wird. Verschiedene Firmen entwickeln derzeit kleinmolekulare Substanzen, welche die genannten sowie weitere Signalwege modulieren. Zumindest bei einigen dieser neuen Präparate ist ein künftiger Einsatz in der Psoriasis-Therapie durchaus denkbar. In **Tab. 2** sind einige kürzlich zusammengefasste neue Entwicklungen zur Psoriasis-Therapie dargestellt [3].

**Tab. 2** Auswahl gegenwärtiger Entwicklungen mit potenzieller Wirkung gegen Psoriasis (modifiziert nach [3]).

Name	Molekulare Zielstruktur	Firma	Bemerkungen
<b>MAP-Kinase-Inhibitoren</b>			
BMS-582949	p38	Bristol-Myers-Squibb	
Erlotinib	EGFR	Roche	zugelassen für Tumorthherapie
ICT-327	TrkA	Creabilis Therapeutics	für topische Anwendung
Sotrastaurin	PKC	Novartis	Breitspektrum-PKC-Inhibitor
<b>Zytokin-Inhibitoren</b>			
AIN457	IL-17	Novartis	Antikörper
LY2439821	IL-17	Eli Lilly	Antikörper
HMPL-004	IL-10	Hutchinson China MediTech	
Roflumilast	Phosphodiesterase IV	Nycomed	zugelassen für chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>Inhibitoren der Leukozyten-Rekrutierung</b>			
MOR102#5	ICAM-1	Morphosys	Antikörper
Bimosiamose	E-, P-, L-Selektin	Revotar	
CCx140	CCR2	ChemoCentryx	
NI-0801	CXCL-10	Novimmune	Antikörper
MDX-1100	CXCL-10	Bristol-Myers-Squibb	Antikörper
Actelion-2	S1PR	Actelion & Hoffmann La Roche	
Fingolimod	S1PR	Novartis	für Multiple Sklerose in USA zugelassen
<b>Inhibitoren der Lymphozyten-Aktivierung</b>			
Tasocitinib	Jak3	Pfizer	
R3421	Purin-Nukleosid-Phosphorylase	Hoffmann La Roche/BioCryst	
BT-061	CD4	Biotest	Antikörper

## Experimentelle Ansätze

Auf der Suche nach lohnenden therapeutischen Zielen sind die Funktionen verschiedener in den Krankheitsprozess involvierter Zellen untersucht worden. Besonderes Interesse haben dabei (selbstverständlich neben anderen Zelltypen) vaskuläre Funktionen gewonnen. Um nur ein Beispiel der neueren Forschung aus unserer eigenen Arbeitsgruppe kurz herauszugreifen: Durch nicht-virale somatische Gentherapie ist es gelungen, ein anti-angiogen wirkendes Peptid (rekombinante Disintegrin-Domäne des ADAM-15) transient in Mäusen zu exprimieren. In einem transgenen Mausmodell (K5.hTGF $\beta$ -transgene Mäuse, die einen psoriasisformen Phänotyp aufweisen) sowie in zwei komplementären Xenotransplantationsmodellen (Transplantation humaner psoriatischer Haut auf immundefiziente Mäuse) ist es gelungen, den psoriatischen Phänotyp zu unterdrücken bzw. zu bessern [4]. Eine andere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Injektion des VEGF-Inhibitors Bevacizumab den psoriasisähnlichen Phänotyp c-Jun/JunB-defizienter Mäuse bessert [5]. Durch derartige Experimente wird klar, dass das kutane Gefäßsystem, das in psoriatischer Haut deutlich dysreguliert ist, durchaus ein primärer therapeutischer Angriffspunkt zur Behandlung der Psoriasis sein kann.

Die klinische Wirksamkeit von Ustekinumab belegt, dass auch die Modulation lymphozytärer Funktionen erfolgreich bei der Psoriasis-Behandlung sein kann. Obwohl T-Zell-gerichtete Therapien durch die Rücknahme von Efalizumab vom Markt einen Rückschlag erlitten haben, erscheint es durchaus möglich, durch selektivere Hemmung lymphozytärer Rezeptoren nebenwirkungsarme Therapien zu entwickeln. Ein Beispiel für Untersuchungen auf diesem Gebiet aus unserer eigenen Arbeitsgruppe ist das Integrin  $\alpha_E$ (CD103) $\beta_7$ , das in die epitheliale Lokalisation bestimmter T-Lymphozyten involviert ist [6].

## Neue Erkenntnisse zu alten Medikamenten

Neben der Entwicklung neuer, pathogeneseorientierter Therapeutika, hat die Psoriasisforschung gerade in den letzten Jahren auch interessante Erkenntnisse zu bislang nicht geklärten Wirkmechanismen etablierter Medikamente erbracht. So wurde der pleiotrope Wirkmechanismus der Fumarsäure-Ester, insbesondere von Dimethyl-Fumarat, in vielen Einzelheiten erforscht [7]. Unsere eigene Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass durch Dimethyl-Fumarat dynamische Interaktionen von Lymphozyten mit TNF-aktivierten Endothelzellen deutlich reduziert werden. Dies beruht zumindest teilweise auf einer transkriptionellen Unterdrückung der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin, wichtiger Rezeptoren für lymphozytäre Liganden. Somit inhibiert Dimethyl-Fumarat offenbar einen für die Rekrutierung zirkulierender Immunzellen zu entzündeten Geweben wichtigen pathogenetischen Schritt [8]. Das Zusammenspiel verschiedener molekularer Wirkmechanismen macht wahrscheinlich die anti-psoriatische Wirkung der Fumarsäure-Ester aus [9]. Insgesamt ist am Ende dieser kurzen und – zugegebenermaßen – willkürlich zusammengestellten Auswahl festzuhalten, dass die Forschung zu Pathogenese und Therapie der Psoriasis sehr facet-

tenreich und spannend ist. Einige interessante Entwicklungen haben inzwischen den Weg in die Klinik gefunden, andere befinden sich in späten Phasen der klinischen Entwicklung und auch die präklinische Forschung hält sicherlich noch einige vielversprechende Kandidaten für zukünftige Therapien bereit.

## Abstract

### The Future of the Therapy of Psoriasis

For several years already, research into pathogenesis and therapy of psoriasis has attracted the utmost interest of scientists and clinicians alike, and the trend appears unbroken. While a number of biologics are currently in late stages of preclinical or clinical development, others have already been approved for the treatment of psoriasis patients. Some of these new compounds have been used off-label to treat patients with other dermatological disorders. In addition, several small-molecule compounds are being developed, whose primary mode of action comprises the modulation of intracellular signaling pathways, which are crucial for the pathophysiology of psoriasis. Current research has appreciated that the functions of different cell types, such as vascular endothelial cells, may be worthwhile therapeutic targets. Finally, the past few years have taught us a lot about the molecular mode of action of established anti-psoriatic compounds, such as fumaric acid esters.

Overall, psoriasis research continues to be a fascinating subject, a notion that is illustrated here on the basis of a few selected examples.

## Literatur

- 1 Mazza J, Rossi A, Weinberg JM. Innovative uses of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Dermatol Clin* 2010; 28: 559–575
- 2 Arenbergerova M, Gkalpakiotis S, Arenberger P. Effective long-term control of refractory hidradenitis suppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1445–1449
- 3 Schön MP, Barthel K, Jahn S et al. Experimentelle Therapien der Psoriasis. In: Sterry W, Hrsg. *Exzellenzforschung in der Dermatologie*. Berlin: Alpha; 2011: 40–45
- 4 Zibert JR, Wallbrecht K, Schön M et al. Halting angiogenesis by non-viral somatic gene therapy alleviates psoriasis and murine psoriasisform skin lesions. *J Clin Invest* 2011; 121: 410–421
- 5 Schönthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 21264–21269
- 6 Schlickum S, Sennfelder H, Friedrich M et al. Integrin alpha E(CD103) beta 7 influences cellular shape and motility in a ligand-dependent fashion. *Blood* 2008; 112: 619–625
- 7 Rostami Yazdi M, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clin Dermatol* 2008; 26: 522–526
- 8 Wallbrecht K, Drick N, Hund AC et al. Downregulation of endothelial adhesion molecules by dimethylfumarate, but not monomethylfumarate, and impairment of dynamic lymphocyte-endothelial cell interactions. *Exp Dermatol* 2011; 20: 980–985
- 9 Mrowietz U, Adamczyk A, Augustin M et al. Neue Erkenntnisse zu Fumarsäureestern (Fumaderm®): Ergebnisse eines Experten-Workshops. *JDDG* 2011; 9 (Suppl 4): 1–13