

# Psoriasis – eine Volkskrankheit im Umbruch

## Psoriasis – A Widespread Disease in Flux

### Autor

W. K. Ludwig-Peitsch

### Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1077712  
 Online-Publikation: 27. 11. 2008  
 Akt Dermatol 2009; 35:  
 7–14 © Georg Thieme  
 Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

#### PD Dr. med.

#### Wiebke Ludwig-Peitsch

Klinik für Dermatologie,  
 Venerologie und Allergologie  
 Universitätsmedizin  
 Mannheim  
 Universität Heidelberg  
 Theodor-Kutzer-Ufer 1–3  
 68135 Mannheim  
 wiebke.ludwig@  
 haut.ma.uni-heidelberg.de

### Zusammenfassung

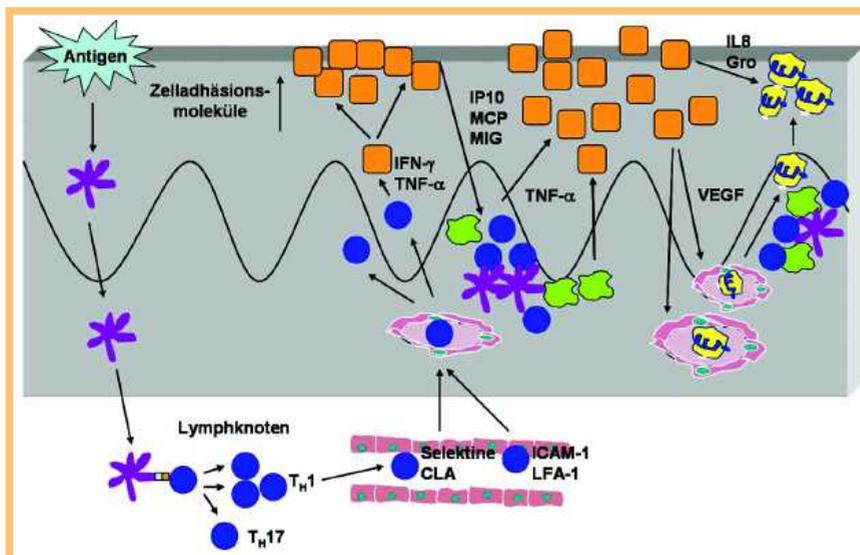
▼ Die Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2% eine der häufigsten Hautkrankheiten mit einer großen medizinischen, aber auch einer enormen psychosozialen und gesundheitsökonomischen Bedeutung. Insbesondere für Patienten mit schweren Psoriasis-Formen sowie mit Psoriasisarthritis waren die Therapieoptionen bis Ende des vergangenen Jahrhunderts häufig unbefriedigend. Dies änderte sich schlagartig mit der genaueren Aufklärung der Pathogenese, die zu einer Etablierung der Psoriasis als Modellbeispiel für T<sub>H</sub>1-vermittelte chronisch-entzündliche Erkrankungen führte und die eine Einführung von Biologicals in die Psoriasis-therapie ermöglichte. Neben den bisher zugelassenen TNF- $\alpha$ -Antagonisten und dem LFA-1-Antikörper Efalizumab befinden sich derzeit vielversprechende neue Biologicals in der Entwicklung und klinischen Prüfung, insbe-

sondere Antikörper gegen die gemeinsame p40-Proteinuntereinheit von Interleukin 12 und 23. Solche IL12/23-p40-Antikörper hemmen nicht nur die Differenzierung zu T<sub>H</sub>1-Zellen, sondern auch die Entstehung von T<sub>H</sub>17-Zellen, einem neu entdeckten, für die Pathogenese der Psoriasis bedeutsamen Typ von T-Zellen. Das Krankheitsbild Psoriasis erscheint daher heute für Forscher sowie für Kliniker spannender als je zuvor. In den letzten Jahren wurde zudem deutlich, dass Psoriasis-Patienten ein wesentlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen besitzen. Diese Erkenntnis trug zu einem Paradigmenwechsel bei, nach dem die Psoriasis heute nicht mehr als haut- und gelenkspezifische Krankheit, sondern als Multisystemerkrankung betrachtet wird. Eine neue Aufgabe der Dermatologen ist nunmehr, insbesondere für Risikopatienten geeignete Screening-Untersuchungen zu veranlassen.

### Einleitung

▼ Die Psoriasis ist eine der häufigsten Hautkrankheiten, die mit einer Prävalenz um 2% auftritt und nicht nur eine große medizinische, sondern auch eine enorme gesundheitsökonomische Bedeutung besitzt. Weltweit betroffen sind schätzungsweise 125 Millionen Patienten, deutschlandweit etwa 1,6 Millionen Menschen. Der Leidensdruck und die psychosoziale Belastung der Patienten sind oft erheblich, und die Psoriasis wird hinsichtlich der Lebensqualität als ähnlich einschränkend empfunden wie schwere Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und rheumatoide Arthritis [1]. Bis Ende des vergangenen Jahrhunderts führte die Psoriasis gewissermaßen ein Nischendasein. Sie wurde als hautspezifische Erkrankung betrachtet, die für andere Fachdisziplinen weniger von Interesse war – vielleicht mit Ausnahme der

Rheumatologen, die Patienten mit Psoriasisarthritis betreuten. Während sich leichte und mittelschwere Formen von Psoriasis meist zufriedenstellend mit Lokaltherapeutika wie Cignolin, Vitamin D- und Vitamin A-Analoga, Steroiden, Salizylsäure und Harnstoff sowie ggf. mit Lichttherapien behandeln ließen, war die Therapie schwerer Psoriasis-Formen oft unzureichend. Patienten mit schwerer Psoriasis oder mit Psoriasisarthritis – insgesamt etwa 20% aller Psoriasis-Patienten – bedürfen zusätzlich zur Lokal- und Lichttherapie häufig auch einer systemischen Therapie. Hierfür waren bis Anfang des 21. Jahrhunderts in Deutschland vier Präparate zugelassen, Fumarsäureester, Acitretinoin, Methotrexat und Cyclosporin, die zwar teilweise eine gute antipsoriatische Wirksamkeit besitzen, dabei jedoch mit erheblichen Organtoxizitäten und Langzeit-Nebenwirkungen assoziiert sind [2–4]. Dies gilt insbesondere für die beiden effektivsten Prä-



Zytokine wie IP10, MCP und MIG wirken chemotaktisch auf T-Zellen, dendritische Zellen und Monozyten, die sich als entzündliches Infiltrat in der Dermis ansammeln. Andere Zytokine, z. B. IL8 und Gro, begünstigen die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in die Epidermis, die sich hier in Form von Munro'schen Mikroabszessen absiedeln. Der Wachstumsfaktor VEGF fördert die Proliferation von Endothelzellen, histologisch erkennbar als Erweiterung, Verlängerung und Vermehrung von Blutgefäßen.

**Abb. 1** Modell zur Pathogenese der Psoriasis. Ein bisher unbekanntes Antigen wird von Antigen-präsentierenden Zellen phagozytiert, prozessiert und im Lymphknoten den T-Gedächtniszellen präsentiert. Diese werden zu T<sub>H</sub>1-Zellen sowie zu einem kürzlich neu entdeckten Typ von T-Zellen, den T<sub>H</sub>17-Zellen, differenziert und aktiviert. Die aktivierten T-Zellen wandern in die Haut, wobei die Diapedese durch Blutgefäß-Endothelien durch Interaktion von CLA-Rezeptoren auf Lymphozyten mit Selektinen auf Endothelzellen und von lymphozytären LFA-1-Rezeptoren mit endothelialen ICAM-1-Rezeptoren erfolgt. In der Dermis sezernieren die T<sub>H</sub>1-Zellen IFN-γ und TNF-α. Diese bewirken über STAT-1 und NFκB-Signalkaskaden eine Expression von pro-proliferativen und pro-inflammatorischen Genen, was zu einer verstärkten Proliferation von Keratinozyten, aber auch einer Heraufregulierung von Zelladhäsionsproteinen und verschiedenen Zytokinen führt.

parate, Methotrexat und Cyclosporin: Ersteres kann nach jahrelanger Anwendung eine Leberzirrhose verursachen; letzteres führt je nach Therapiedauer und Dosierung häufig zur einer arteriellen Hypertonie und zu einer Niereninsuffizienz [5,6]. Die sogenannten „klassischen“ Systemtherapien konnten daher nicht unbegrenzt eingesetzt werden. Geläufige Therapieschemata waren vielmehr intermittierenden Therapien, bei denen intensive Behandlungsphasen mit Therapiepausen abwechselten, rotatorische Therapien, bei denen zwischen verschiedenen Systemtherapeutika gewechselt wurde, sowie sequenzielle Therapien, bei denen mit einem hoch wirksamen Antipsoriatikum begonnen und nach initialem Ansprechen auf ein weniger effektives, aber auch weniger toxisches Präparat umgestellt wurde [7]. Gerade angesichts der Tatsache, dass die Psoriasis häufig bereits in jungem Alter auftritt und lebenslang chronisch-rezidivierend verläuft, war dieses Vorgehen sowohl aus Sicht der Patienten als auch aus Sicht der behandelnden Dermatologen oft unbefriedigend. Das Zitat von Paul Behcet aus dem Jahr 1936 „Psoriasis is an antidote for dermatologists' ego“ wurde noch bis vor Kurzem als zutreffend empfunden. Obwohl im Verlauf des vorigen Jahrhunderts mit der Einführung Psoriasis-spezifischer Lokal-, Licht- und Systemtherapien wesentliche Neuerungen stattfanden, lässt sich die Situation Ende des 20. Jahrhunderts gemäß dem Londoner Dermatologen Fry folgendermaßen veranschaulichen: „Unsere therapeutischen Fortschritte sind langsam vonstatten gegangen. Vielleicht brauchen wir sehr viel Glück, um das richtige Medikament durch Zufall zu finden. Wahrscheinlicher ist es aber, dass neue Therapien die Folge eines immer besseren Verständnisses der Entstehung der Psoriasis sein werden [8].“ Hiermit hatte Fry die Entwicklung der folgenden Jahre vorausgesehen: Neue Erkenntnisse zum Pathomechanismus der Psoriasis führten zur Entwicklung neuer, molekularer Therapien, den Bio-

### Pathogenese der Psoriasis: Paradigmenwechsel hin zum Autoimmun-Konzept

Zur Entstehung der Psoriasis wurden im Lauf der Jahrzehnte drei verschiedene Krankheitskonzepte aufgestellt. Ausgehend von der Histologie, die eine ausgeprägte Akanthose und Hyperparakeratose zeigt, wurde zunächst angenommen, dass eine Funktionsstörung der Keratinozyten die primäre Krankheitsursache ist. Etwas später setzte sich die Vorstellung durch, dass die Psoriasis auf einer gestörten Blutgefäß-Proliferation beruht. Ein dritter Paradigmenwechsel – hin zu einem Autoimmun-Konzept – fand statt, als mithilfe von monoklonalen Antikörpern das entzündliche Infiltrat näher charakterisiert wurde und aktivierte, zu T<sub>H</sub>1-Zellen differenzierte T-Lymphozyten als wesentliche Subpopulation identifiziert werden konnten [9,10]. In einem Xenotransplantationsmodell, bei dem immundefiziente SCID-Mäuse mit nicht-läsionaler Haut von Psoriasis-Patienten transplantiert wurden, konnte durch Injektion aktivierter T-Zellen Psoriasis erzeugt werden [11]. Untermuert wurde das Autoimmun-Konzept aber auch durch klinische Erkenntnisse: Mitte der 1980er-Jahre wurde erstmalig über den Einsatz des Immunsuppressivums Cyclosporin in der Psoriasis-therapie berichtet [12], und in den folgenden Jahren erwiesen sich auch Therapieversuche mit Tacrolimus sowie mit monoklonalen Antikörpern gegen die T-Zell-Rezeptoren CD3 und CD4 als wirksam. Den stärksten Beweis für eine Autoimmun-Pathogenese lieferte eine im Jahr 1995 von Gottlieb und Kollegen publizierte Studie, nach der ein hoch selektiver Antagonist für aktivierte T-Zellen, das heute zur Therapie von T-Zell-Lymphomen eingesetzte Denileukin Diftitox, zur klinischen und histologischen Remission führte [13]. Das heute favorisierte pathogenetische Konzept lässt sich stark vereinfachend folgendermaßen darstellen (● **Abb. 1**; [14]): Ein Antigen, das allerdings bis heute nicht identifiziert werden konnte, wird von Antigen-präsentierenden Zellen phagozytiert und den Gedächtnis-T-Zellen präsentiert. Diese werden durch Interleukin 2, Interleukin 12 und γ-Interferon aktiviert und zu

T<sub>H</sub>1-Zellen differenziert. Ein „Homing“-Rezeptor, das „cutaneous lymphocyte antigen“ (CLA), führt zur Auswanderung in die Haut. Die Diapedese durch Blutgefäß-Endothelien erfolgt dabei durch Interaktion von CLA mit Selektinen sowie mithilfe von LFA-1-Rezeptoren, die an endotheliale ICAM-1-Rezeptoren binden. Die in die Dermis und Epidermis eingewanderten T-Zellen sezernieren Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), die über STAT-1- und NF $\kappa$ B-Signalkaskaden zur Expression von proinflammatorischen und pro-proliferativen Genen führen. Hochreguliert werden u. a. Zelladhäsionsproteine, aber auch Wachstumsfaktoren und Zytokine, die weitere Entzündungszellen anlocken, gewissermaßen in einem Circulus vitiosus.

Dieses pathogenetische Konzept ist nicht unumstritten, und bis heute kann die Frage, ob die primäre Ursache der Psoriasis auf einer Störung der Keratinozyten, der Endothelzellen oder des Immunsystems beruht, nicht ohne jeden Zweifel beantwortet werden. So ist es bisher trotz intensiver Bemühungen nicht gelungen, ein (Auto-)Antigen als Auslöser für die Psoriasis zu identifizieren. Auch ist unklar, an welcher Stelle die genetische Prädisposition zur Entwicklung einer Psoriasis zum Tragen kommt, und die Aufklärung der Psoriasis-assoziierten Genloci befindet sich erst in der Anfangsphase [15]. Insgesamt erscheint die Pathogenese äußerst komplex, und zahlreiche Fragen sind noch offen. Die Evidenz für eine primär T-Zell-induzierte Pathogenese ist jedoch stark, und es ist heute offensichtlich, dass die Psoriasis viele Gemeinsamkeiten mit anderen T-Zell-vermittelten chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und dem Morbus Crohn aufweist [16]. Bei allen diesen Erkrankungen spielt TNF- $\alpha$  eine zentrale Rolle, eine Erkenntnis, die zur Entwicklung von TNF- $\alpha$ -Antagonisten als neue, molekulare Therapien führte, ursprünglich für die Indikationen rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn [17,18], später auch für die Psoriasis und Psoriasisarthritis.

Das neue pathogenetische Konzept – verbunden mit den neuen Therapien – bedeutete für die Psoriasis ein Ende ihres Nischendaseins und einen Aufstieg in den Formenkreis der „richtigen“ immun-vermittelten, chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Was die TNF- $\alpha$ -Antagonisten betrifft, konnten die Dermatologen von Erfahrungen der Rheumatologen und Gastroenterologen profitieren. Umgekehrt stieß die Psoriasis plötzlich auch auf das Interesse anderer Fachdisziplinen und etablierte sich sogar zu einem Modellbeispiel für chronisch-entzündliche Erkrankungen, das sich hervorragend für die Entwicklung molekularer Therapien eignet: Erstens sind die Krankheitserscheinungen äußerlich erkennbar, sodass sich die Therapieeffekte einfach, schnell und sicher beurteilen lassen. Zweitens handelt es sich um eine häufige Erkrankung. Dies ermöglicht Studien mit hohen Fallzahlen, sorgt aber auch seitens der Pharmaindustrie für großes Interesse und Investitionswillen.

## Biologicals – eine neue Ära in der Psoriasis therapie

Die zentrale Bedeutung von TNF- $\alpha$  für die Psoriasis wird u. a. dadurch hervorgehoben, dass sich in Psoriasis-Läsionen, aber auch im Serum von Psoriasis-Patienten erhöhte TNF- $\alpha$ -Spiegel finden. Der Gehalt an TNF- $\alpha$  korreliert dabei mit dem Schweregrad der Psoriasis, und eine erfolgreiche antipsoriatische Therapie führt zur Normalisierung der TNF- $\alpha$ -Spiegel. Zur Therapie der Psoriasis und der Psoriasisarthritis stehen aktuell drei TNF- $\alpha$ -Antagonisten zur Verfügung: Etanercept, ein Fusionsprotein aus dem TNF-Rezeptor und IgG, Infliximab, ein chimärer Antikörper ge-

gen TNF- $\alpha$ , und Adalimumab, ein vollständig humaner TNF- $\alpha$ -Antikörper (Übersicht: [Tab. 1](#); [19,20]). Etanercept wird ein bis zweimal wöchentlich in einer Dosierung von 25–50 mg subkutan verabreicht. Hiermit lässt sich nach 12-wöchiger Therapiedauer bei knapp der Hälfte der Patienten ein guter Behandlungserfolg erzielen, entsprechend einer 75%igen Reduktion des „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) [21]. Adalimumab, das in zweiwöchentlichen Abständen subkutan gespritzt wird, und Infliximab, das eine intravenöse Gabe erfordert, sind noch potenter: Mit beiden Präparaten erreichen bis zu 80% der Patienten eine 75%ige PASI-Reduktion, wobei sich insbesondere Infliximab durch ein rasches therapeutisches Ansprechen auszeichnet [22,23]. [Abb. 2](#) zeigt beispielhaft einen Patienten aus der Mannheimer Hautklinik mit Psoriasis-Erythrodermie vor Therapiebeginn (**a, a'**) sowie nach 7 Infusionen Infliximab (**b, b'**).

Andere Angriffspunkte von Biologicals, außer dem von T-Zellen sezernierten TNF- $\alpha$ , sind T-Zell-Rezeptoren. Speziell für die Indikation Psoriasis wurde ein monoklonaler Antikörper gegen die CD11a-Untereinheit des LFA-1-Rezeptors auf T-Zellen entwickelt, Efalizumab. Dieser blockiert gleich drei Vorgänge, die allesamt durch LFA-1-ICAM-1-Interaktionen vermittelt sind: erstens die Aktivierung von T-Zellen durch dendritische Zellen, zweitens die Diapedese durch Blutgefäß-Endothelien und drittens die Einwanderung von Lymphozyten in die Epidermis. Im Gegensatz zu den TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist Efalizumab nur gegen psoriatische Hautveränderungen und nicht gegen Psoriasisarthritis effektiv. Der Antikörper wird einmal wöchentlich subkutan injiziert, womit sich nach 12 Wochen Therapiedauer bei rund einem Drittel der Patienten und nach 24 Wochen bei 44% der Patienten eine 75%ige PASI-Reduktion erzielen lässt [24,25]. Biologicals haben die Psoriasis therapie nicht nur enorm bereichert, sondern geradezu revolutioniert und sind heute aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Im Vergleich zu den klassischen Systemtherapeutika sind sie mindestens gleich gut, oft sogar stärker antipsoriatisch wirksam und dabei mit wesentlich geringeren Organtoxizitäten behaftet. Sie besitzen jedoch auch einige Nachteile: Zusätzlich zu Nebenwirkungen wie einer erhöhten Infektanfälligkeit ([Tab. 1](#)) und den letztlich unklaren Langzeit-Risiken stellen die hohen Therapiekosten, die je nach Patient und Applikationsschema pro Jahr um 20000€ liegen können, ein erhebliches Problem dar. In Deutschland zugelassen sind Biologicals daher als „second line“- oder „third line“-Therapien für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis und/oder Psoriasisarthritis, bei denen klassische systemische Antipsoriatika einschließlich systemischer PUVA-Therapie unwirksam oder kontraindiziert sind [20]. Gerade für diese Patientengruppe bieten die Biologicals oft die einzige Möglichkeit, die Psoriasis effektiv zu kontrollieren.

Allerdings sind nicht alle Biologicals für alle in Frage kommenden Patienten gleichermaßen geeignet: TNF- $\alpha$ -Antagonisten sind beispielsweise bei Patienten mit unbehandelten Infektionskrankheiten, aktiver Hepatitis B und C, schwerer Herzinsuffizienz und demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen kontraindiziert ([Tab. 1](#); [19,20]). Zudem sprechen nicht alle Patienten gleich gut auf Biologicals an: So sind die bisher zugelassenen Präparate bei einem Teil der Patienten primär unwirksam; bei einer weiteren Patientengruppe kann es nach längerer Therapiedauer zu einem Wirkungsverlust kommen, der z.T. mit der Bildung von Antikörpern gegen das jeweilige Biological einhergeht. Daher ist die Entwicklung von Biologicals heute keineswegs abgeschlossen. Um auch für bisher therapierefraktäre Patienten Optionen anbieten zu können, läuft die Suche nach

**Tab. 1** Wirkmechanismus, Effektivität und Sicherheitsprofil der in Deutschland zur Psoriasisstherapie zugelassenen Biologicals.

Präparat	Wirkmechanismus	Applikationsform und Dosierung	Effektivität	Zulassung für weitere Indikationen	Kontra-indikationen	Nebenwirkungen
Etanercept (Enbrel®)	TNF-Rezeptor-antagonist, Fusionsprotein aus dem TNF- $\alpha$ -Rezeptor und IgG	1 $\times$ 50 mg oder 2 $\times$ 25 mg/Woche s. c., Dosissteigerung auf 2 $\times$ 50 mg/Woche s. c. für 12 Wochen möglich	PASI 75 bei 49% nach 12 Wochen	Psoriasisarthritis, rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, polyartikuläre idiopathische juvenile Arthritis	Tuberkulose, Hepatitis B und C, andere aktive Infektionen  Demyelinisierende ZNS-Erkrankungen	Infektionen, Reaktivierung einer Tuberkulose  Blutbild-Veränderungen
Adalimumab (Humira®)	Humaner TNF- $\alpha$ -Antikörper	initial 80 mg s. c., nach 1 Woche 40 mg s. c., weitere Gaben mit 40 mg s. c. alle 2 Wochen	PASI 75 bei 80% nach 12 Wochen	Psoriasisarthritis, rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn	Herzinsuffizienz  Malignome	Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische und/oder anaphylaktische Reaktionen
Infliximab (Remicade®)	Chimärer TNF- $\alpha$ -Antikörper	5 mg/kg KG i. v. in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen	PASI 75 bei 80% nach 10 Wochen	Psoriasisarthritis, rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	Immunsuppression (relative KI)  Leber- und Nierenfunktionsstörung  COPD  Schwangerschaft, Stillzeit	Bildung von Autoantikörpern, Induktion von Kollagenosen  Induktion von demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen  Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
Efalizumab (Raptiva®)	Humanisierter Antikörper gegen die CD11a-Untereinheit des LFA-1-Rezeptors auf T-Zellen	Erste Gabe: 0,7 mg/kg KG s. c., danach 1,0 mg/kg KG s. c. 1 $\times$ /Woche	PASI 75 bei 29% nach 12 Wochen bzw. bei 44–50% nach 24 Wochen	keine	Tuberkulose, andere aktive Infektionen  Malignome  Immunsuppression  Leber- und Nierenfunktionsstörung  Schwangerschaft, Stillzeit	Infektionen  Blutbildveränderungen  grippeartige Symptomatik  Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische und/oder anaphylaktische Reaktionen  Exazerbation der Psoriasis unter Therapie oder nach Therapieende

weiteren Zielmolekülen für neue „Targeted Therapien“ auf Hochtouren.

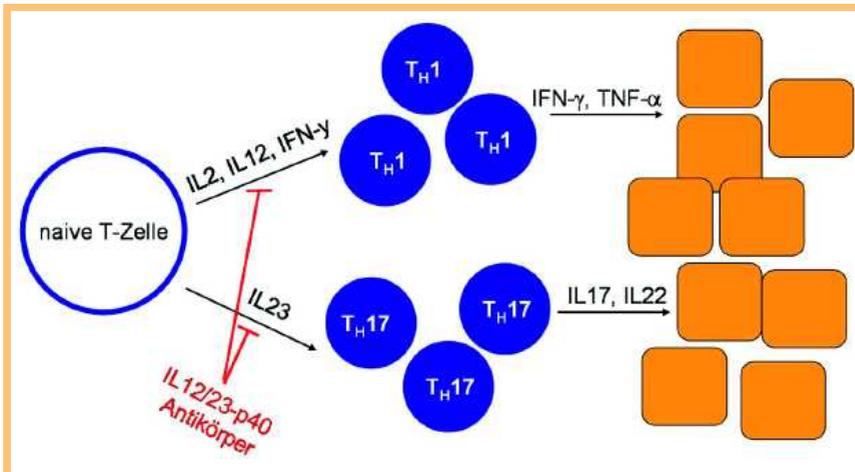
### Neue Zielmoleküle für „Targeted Therapien“

Als künftige Biologicals vielversprechend erscheinen besonders zwei monoklonale Antikörper, die sich aktuell in der klinischen Prüfung befinden und deren Entwicklungsgeschichte zeigt, wie schnell Laborergebnisse heute im Zuge der translationalen Forschung in den klinischen Alltag umgesetzt werden können. Diese Antikörper beeinflussen die T-Zell-Differenzierung (Abb. 3). Seit vielen Jahren ist bekannt, dass naive T-Zellen mithilfe bestimmter Zytokine – Interleukin 2, Interleukin 12 und  $\gamma$ -Interferon – zu  $T_H1$ -Zellen differenzieren, wogegen andere Zytokine wie Interleukin 4 und 5 eine  $T_H2$ -Differenzierung bewirken. Im Jahr 2000 wurde ein neues Zytokin, Interleukin 23, identifiziert, das strukturelle Gemeinsamkeiten mit Interleukin 12 besitzt [26]: Beide bestehen aus einer p40-Proteinuntereinheit,

die bei Interleukin 23 mit einer p19- und bei Interleukin 12 mit einer p35-Untereinheit assoziiert ist. Interleukin 23 induziert einen neuen Typ von T-Zellen, die  $T_H17$ -Zellen, die Interleukin 17 und 22 produzieren [27]. Die  $T_H17$ -Zellen sowie die von ihnen sezernierten Zytokine scheinen für Autoimmunerkrankungen bedeutsam zu sein und auch eine wichtige Rolle für die Pathogenese der Psoriasis zu spielen [28–30]: In psoriatischer Haut wurde eine Heraufregulierung von Interleukin 23, aber auch von Interleukin 17 und 22 gefunden [31, 32]. Außerdem sind Genpolymorphismen der p40-Untereinheit von Interleukin 12 und 23 sowie des Interleukin 23-Rezeptors mit Psoriasis assoziiert [33, 34]. Diese Laborerkenntnisse wurden prompt in therapeutische „Targets“ umgesetzt: Gegen die gemeinsame p40-Untereinheit von Interleukin 12 und Interleukin 23 wurden ein humanisierter monoklonaler Antikörper, Ustekinumab (CNTO-1275), sowie ein vollständig humaner Antikörper, ABT-874, entwickelt, die sich in klinischen Studien als hoch wirksam erwiesen. Ustekinumab führt gemäß einer im Jahr 2007 erschienenen Phase II-Studie je nach Dosierung und Applikationsschema bei über 80% der Pa-



**Abb. 2** Effektive antipsoriatische Therapie mit Infliximab. Gezeigt ist ein Patient mit Psoriasis-Erythrodermie vor Therapiebeginn (a, a') sowie nach 9-monatiger Therapie mit Infliximab (b, b'). Infliximab wurde zunächst in Woche 0, 2 und 6, später in 8-wöchigen Abständen in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Hiermit ließ sich eine nahezu vollständige Remission erzielen; nach sieben Infusionen lag der PASI bei 2,4.



**Abb. 3** Wirkungsmechanismus von IL12/IL23-p40-Antikörpern. Bei der Entstehung von Psoriasis werden naive T-Zellen mithilfe von Interleukin 2, 12 und IFN- $\gamma$  zu  $T_H1$ -Zellen differenziert und aktiviert. Diese produzieren IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  und bewirken so eine Heraufregulierung von pro-inflammatorischen und proliferationsfördernden Genen. Ein anderes kürzlich identifiziertes Zytokin, Interleukin 23, induziert eine Differenzierung zu  $T_H17$ -Zellen, die Interleukin 17 und 22 sezernieren und so Entzündungsreaktionen vermitteln. Gegen die gemeinsame p40-Proteinuntereinheit von Interleukin 12 und 23 wurden monoklonale Antikörper entwickelt, die sowohl die Differenzierung zu  $T_H1$ -Zellen als auch die  $T_H17$ -Differenzierung blockieren.

tienten zu einem PASI-75 [35]. Diese starke Wirksamkeit wurde jüngst in zwei groß angelegten Phase III-Studien an über 1000 Patienten, PHOENIX I und II, bestätigt, die PASI-75-Raten zwischen 63 und 75% bei insgesamt gutem Sicherheitsprofil ergaben und die vermutlich bald zur Marktzulassung von Ustekinumab führen werden [36, 37]. Zu dem vollständig humanen Antikörper ABT-874 wurde bisher eine Phase II-Studie durchgeführt, die eine 75%ige PASI-Reduktion bei bis zu 93% der Patienten belegt [38]; Phase III-Studien sind unterwegs.

Aufgrund der pathogenetischen Gemeinsamkeiten der Psoriasis mit anderen T-Zell-vermittelten chronisch-entzündlichen Erkrankungen erscheinen IL12/23-p40-Antikörper auch für weitere Indikationen interessant: Solche Antikörper werden derzeit auch bei Patienten mit Morbus Crohn und multipler Sklerose getestet [39]. Dieses Beispiel zeigt einmal mehr, welche große Bedeutung heute der fachübergreifende Austausch von Therapiekonzepten besitzt. Was die Entwicklung der IL12/23-p40-Antikörper betrifft, nimmt die Dermatologie mit ihrer Modellerkrankung Psoriasis eine Vorreiterrolle ein, von der andere Fachdisziplinen profitieren können.

Die wichtige Bedeutung von  $T_H17$ -Zellen und Interleukin 23 für die Pathogenese der Psoriasis wird mittlerweile durch eine Viel-

zahl von Studien gestützt. Diese führten auch zu der Diskussion, ob es sich bei der Psoriasis wie bisher angenommen um eine  $T_H1$ -vermittelte oder vielmehr um eine  $T_H17$ -abhängige Erkrankung handelt, oder um eine Kombination aus beidem, eine Frage, die bisher nicht geklärt ist [30]. Für die Zukunft richten sich große Hoffnungen darauf, T-Zell-vermittelte Krankheitsprozesse wie die Psoriasis durch eine Hemmung des  $T_H17$ -Signalwegs noch selektiver beeinflussen zu können als bisher. So werden z. B. derzeit Antikörper gegen die p19-Untereinheit von Interleukin 23 entwickelt, die im Gegensatz zu den IL12/23-p40-Antikörpern eine selektive Hemmung der  $T_H17$ -Zellen ohne gleichzeitige Beeinflussung der  $T_H1$ -Schiene ermöglichen. Auch das von  $T_H17$ -Zellen sezernierte Interleukin 22 erscheint als künftiges Zielmolekül für Biologicals interessant, und Interleukin 22-Antikörper besitzen in Mausmodellen eine gute antipsoriatische Wirksamkeit [40].

An „Targets“ für neue Biologicals besteht also auch in Zukunft kein Mangel, und für Forscher sowie für Kliniker ist das Krankheitsbild Psoriasis heute spannender als je zuvor. Dabei können Erkenntnisse nicht nur „from bench to bedside“ sondern umgekehrt auch „from bedside to bench“ transferiert werden, und klinische Erfahrungen mit neuen Biologicals können zur Klärung

vieler noch offener Fragen zur Pathogenese der Psoriasis beitragen.

### Psoriasis als Risikofaktor für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen

▼  
In den letzten Jahren rückte die Psoriasis auch noch in anderer Hinsicht in den allgemeinen Blickpunkt: Es wurde deutlich, dass Psoriasis-Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko für internistische Komorbiditäten behaftet sind. Dabei ist die Psoriasis einerseits mit kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, arterieller Hypertonie und Myokardinfarkten, andererseits mit Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms wie Adipositas, Hyperlipidämie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus assoziiert [41–45]. Während das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen v. a. für Patienten mit schwerer Psoriasis erhöht ist, scheint die Assoziation mit metabolischen Erkrankungen unabhängig vom Schweregrad der Psoriasis zu sein [41, 42]. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen kann dabei abhängig vom Alter der Patienten ganz erheblich sein: So besitzen junge Patienten mit schwerer Psoriasis ein dreifach erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden [41]. Auch insgesamt ist die Mortalität von Patienten mit schweren Psoriasis-Formen gesteigert: Eine groß angelegte Studie in den USA ergab für Männer eine um 3,5 Jahre, bei Frauen eine um 4,4 Jahre verkürzte Lebenserwartung [46].

Seit vielen Jahren bekannt und durch zahlreiche Studien belegt ist, dass bei Psoriasis-Patienten die Prävalenz von Rauchen und Adipositas erhöht ist – u. a. aufgrund der durch die Krankheit hervorgerufenen psychosozialen Belastung. Ursprünglich wurde angenommen, dass dieses Risikoverhalten verantwortlich für die erhöhte Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Neuere, groß angelegte Studien, in denen diese Variablen kontrolliert wurden, ergaben jedoch, dass Psoriasis auch unabhängig von Rauchen und Übergewicht einen Risikofaktor für koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt und Diabetes darstellt [41, 42]. Heute wird davon ausgegangen, dass die chronische Entzündung selbst die Entwicklung dieser Erkrankungen begünstigt. Diese Hypothese erscheint umso wahrscheinlicher, als auch Patienten mit anderen chronisch-entzündlichen und autoimmunologischen Krankheitsbildern wie rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematoses ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen aufweisen [47, 48]. Wie genau die chronische Entzündungsreaktion zu kardiovaskulären Veränderungen beiträgt, ist Gegenstand aktueller Forschung [49–51]. Eine wesentliche Rolle scheinen die bei Psoriasis überproduzierten pro-inflammatorischen Zytokine und Wachstumsfaktoren zu spielen. So kann TNF- $\alpha$  sowohl die Entstehung von Arteriosklerose begünstigen als auch die Entwicklung einer Insulinresistenz fördern. Auch der Wachstumsfaktor für Endothelzellen VEGF könnte zur endothelialen Dysfunktion im Rahmen von Arteriosklerose beitragen.

Nachdem bekannt wurde, dass chronische Entzündungen Arteriosklerose begünstigen, ließ sich umgekehrt vermuten, dass durch Reduktion der Entzündungsreaktion, z. B. mit systemischen antipsoriatischen Therapien, auch das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden kann. Wenngleich diese Hypothese nicht abschließend untersucht ist, deuten erste Studien auf einen kardioprotektiven Effekt bestimmter antipsoriatischer Systemtherapeutika hin. In einer retrospektiven Untersuchung von jeweils etwa 7000 Patienten mit Psoriasis und rheumatoider Arthritis

wiesen die mit Methotrexat behandelten Patienten ein signifikant niedrigeres kardiovaskuläres Risiko als Patienten ohne Methotrexat-Therapie auf [52]. Auch durch TNF-antagonistische Therapie ließ sich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse verringern [53].

Die Assoziation von Psoriasis und kardiovaskulären Erkrankungen verdeutlicht einmal mehr, dass die Psoriasis nicht als harmlose, auf Haut und ggf. Gelenke beschränkte Krankheit, sondern vielmehr als Multisystemerkrankung betrachtet und als solche ernst genommen werden sollte. Diese Betrachtungsweise stellt die Dermatologen vor neue Herausforderungen. Da sie gerade von jungen Psoriasis-Patienten häufig als erste und einzige Ärzte konsultiert werden, sollten sie diese auf ihr erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufmerksam machen und ggf. eine Abklärung und Therapie veranlassen. Von der „National Psoriasis Foundation“ in den USA wurden kürzlich Empfehlungen zum Screening von Patienten mit Psoriasis herausgegeben [54]. Zu den Basisuntersuchungen ab dem Alter von 40 Jahren gehören demnach die Bestimmung von Blutdruck, Puls, „Body Mass Index“, Bauchumfang, Blutzucker, Triglyzeriden, Gesamt-Cholesterin sowie LDL- und HDL-Cholesterin. Für besondere Risikogruppen wie junge Patienten mit schwerer Psoriasis, deren Risiko für einen Myokardinfarkt dreifach erhöht ist, gelten diese Empfehlungen bereits ab dem Alter von 20 Jahren. Daneben sollten die Patienten hinsichtlich ihres Lebensstils beraten werden; wo erforderlich, sollte sportliche Betätigung, Gewichtsreduktion sowie die Aufgabe von Rauchen nahegelegt werden. Insgesamt wird es in Zukunft Aufgabe der Dermatologen sein, den Zusammenhang zwischen Psoriasis und internistischen Komorbiditäten ins Bewusstsein ihrer Patienten, aber auch ins Bewusstsein der Allgemeinbevölkerung zu rufen, um so Risikofaktoren aktiv angehen zu können.

### Fazit

▼  
Die Psoriasis befindet sich derzeit wie kaum eine andere Hautkrankheit im Umbruch. Während sie früher als hautspezifische, für andere Fachdisziplinen weniger interessante Erkrankung galt, steht sie heute als Modellbeispiel für T-Zell-vermittelte chronisch-entzündliche Erkrankungen im allgemeinen Blickpunkt. Die Einführung von Biologicals in die Therapie der Psoriasis bedeutete nicht nur eine Bereicherung, sondern geradezu eine Revolution, die mit der beständigen Entdeckung neuer Zielmoleküle und der Entwicklung neuer „Targeted Therapien“ weiterhin in vollem Gange ist. Auch die Erkenntnis, dass die Psoriasis einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen darstellt, trug zu einem Paradigmenwechsel bei, nach dem die Psoriasis heute als Multisystemerkrankung betrachtet wird. Im klinischen Alltag stellt sich für den Dermatologen nunmehr die Aufgabe, Psoriasis-Patienten hinsichtlich internistischer Komorbiditäten zu beraten und ein geeignetes Screening zu veranlassen.

## Abstract

## Psoriasis – A Widespread Disease in Flux

Psoriasis is, with a prevalence of 2%, one of the most frequent dermatological diseases with a great medical, but also an enormous psychosocial and health economic impact. Until the end of the last century, therapeutic options were often dissatisfactory, in particular for patients with severe forms of psoriasis and with psoriatic arthritis. This changed abruptly when the pathogenesis was elucidated more precisely, leading to an establishment of psoriasis as a model example of  $T_H1$ -mediated chronic inflammatory diseases and allowing the introduction of biologics into antipsoriatic therapy. In addition to the TNF- $\alpha$  antagonists and the LFA-1 antibody efalizumab approved at present, promising new biologics are currently being developed and evaluated in clinical trials, especially antibodies against the common p40 protein subunit of interleukin 12 and 23. Such IL12/23-p40 antibodies inhibit the differentiation into  $T_H1$  cells, but also the development of  $T_H17$  cells, a newly discovered type of T cells with great importance for the pathogenesis of psoriasis. Today psoriasis appears as a more exciting disease than ever before, both for researchers and for clinicians.

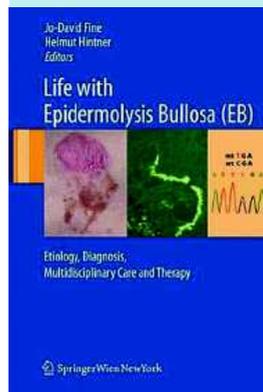
Moreover, it has become evident during the last years that patients with psoriasis have a substantially increased risk for cardiovascular and metabolic diseases. This contributed to a change of paradigm, after which psoriasis has to be considered no longer as a skin- and joint-specific disease, but as a multisystem disorder. Hence, a new task for dermatologists is to arrange suitable screening examinations, particularly for high risk patients.

## Literatur

- Kimball AB, Jacobson C, Weiss S et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 383–392
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478–485
- Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 (Suppl 67): 11–23
- Heydenraet VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658–665
- Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005; 152: 597–615
- Ludwig-Peitsch WK, Kemmler N, Goerd S, Goebeler M. Klassische systemische Therapie der Psoriasis. *Akt Dermatol* 2006; 32: 190–200
- Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S25–28
- Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 445–461
- Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR et al. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 181–189
- Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1103–1115
- Boehncke WH, Sterry W, Hainzl A et al. Psoriasiform architecture of murine epidermis overlying human psoriatic dermis transplanted onto SCID mice. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 325–330
- Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986; 256: 3110–3116
- Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442–447
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866–873
- Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 699–711
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149–160
- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2398–2408
- Panés J, Gomollón F, Taxonera C et al. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs* 2007; 67: 2511–2537
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826–850
- Nast A, Kopp IB, Augustin M et al.; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Evidenz-basierte (S3) Richtlinien für die Therapie der Psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5 (Suppl 3): 1–119
- Papp KA, Tyring S, Lahfa M et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304–1312
- Reich K, Nestle FO, Papp K et al.; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–1374
- Menter A, Tyring SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106–115
- Dubertret L, Sterry W, Bos JD et al.; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 155: 170–181
- Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB et al.; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 425–433
- Oppmann B, Lesley R, Blom B et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13: 715–725
- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910–1914
- Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233–240
- Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648–651
- Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1064–1067
- Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125–130
- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207–1211
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273–290
- Nair RP, Ruether A, Stuart PE et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1653–1661
- Krueger GG, Langley RG, Leonardi C et al. CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580–592
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–1674
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al.; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–1684
- 38 *Kimball AB, Gordon KB, Langley RG et al.*; *ABT-874 Psoriasis Study Investigators*. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008; 144: 200–207
- 39 *Torti DC, Feldman SR*. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1059–1068
- 40 *Ma HL, Liang S, Li J, Napierata L et al.* IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118: 597–607
- 41 *Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al.* Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735–1741
- 42 *Neimann AL, Shin DB, Wang X et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829–835
- 43 *Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A et al.* Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156: 271–276
- 44 *Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321–328
- 45 *Shapiro J, Cohen AD, David M et al.* The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 6: 629–634
- 46 *Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD et al.* The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493–1499
- 47 *Wolfe F, Freundlich B, Straus WL*. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 36–40
- 48 *Rhew EY, Ramsey-Goldman R*. Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus – role of inflammatory mechanisms. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 101–105
- 49 *Wellen KE, Hotamisligil GS*. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111–1119
- 50 *Shelling ML, Federman DG, Prodanovich S, Kirsner RS*. Psoriasis and vascular disease: an unsolved mystery. *Am J Med* 2008; 121: 360–365
- 51 *Boehncke WH, Boehncke S*. Forschen für die Praxis: die systemische Dimension der Psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 622–625
- 52 *Prodanovich S, Ma F, Taylor JR et al.* Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262–267
- 53 *Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A et al.* Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213–1218
- 54 *Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM et al.*; *National Psoriasis Foundation*. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1031–1042

## Buchbesprechung



### Life with Epidermolysis Bullosa (EB). Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy.

Fine Jo-David, Hintner Helmut (Hrsg)  
Wien: Springer, 2009. 400 S., Geb.  
106,95 €  
ISBN 978-3-211-79270-4

Die intensive und gezielte Beschäftigung mit seltenen Krankheiten und Erbleiden (Orphan Diseases) verbessert dramatisch die Diagnostik, die Betreuung und die Behandlung der Patienten, ermöglicht die Einbindung der Familien, beschleunigt die Forschung zur Gewinnung neuer Medikationen und wird in so erfreulichen Büchern zusammengefasst, wie der vorgelegte Band vorzeigt. Auf 338 Seiten und einer Fülle von hervorragenden und aussagekräftigen Bildern wird alles zusammengefasst, was über die erblichen Formen der Epidermolysis bullosa, EB simplex, die junktionale EB und die dystrophische Form sowie deren Untergruppen von Bedeutung ist. Die erworbenen, komplementär gelagerten, blasenbildenden Autoimmunkrankheiten sind nicht eingeschlossen. Die beiden Herausgeber teilen sich die Materie mit 18 Mitautoren, Dermatologen vorranglich und Ophthalmologen, Pädiatern, Kinderchirurgen, physikalischen Mediziner und Genetikern, besonders aus den Zentren in Salzburg und London. Nationale Krankheitsregister, die weltweite, multilokale und ärztgestützte Selbsthilfeorganisation DEBRA sowie das EB-Haus in Salzburg zeigen, wie umfassend und gezielt die Bemühungen um diese seltenen Patienten und deren Lebensführung gestaltet sind. Solches wird besonders treffend geschildert von Patienten, einer Mutter und durch kompetente Lebenshelfer. Das Werk ist gegliedert zur frühen und raschen klinischen und feingeweblichen Diagnostik, zur Erfassen extrakutaner Manifestationen, zur konservativen und rekonstruktiven Therapie und zur Langzeitbetreuung der heranwachsenden Patienten und deren Einordnung in befriedigendes und erfüllendes Leben. Dazu kommen wissenschaftlich orientierte Kapitel über Epidemiologie, Genetik, Molekularbiologie, Immunologie und neue Wege der mutations-spezifischen Gentherapie. Leben mit Epidermolysis bullosa ist möglich und wird immer besser gestaltet. Dies vermittelt dieses Buch in überzeugender Weise, lässt den Patienten und deren Familien Hoffnung wachsen und verpflichtet uns Ärzte, dabei kundig mitzuwirken. All dies ist in dem wunderbaren Werk vereint.

E. G. Jung, Heidelberg