

Psoriasis – Differentialdiagnosen und Therapie

Psoriasis – Differential Diagnosis and Therapy

Autoren

Simon Schneider¹ , Linda Li¹, Alexander Zink^{1,2}

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Fakultät für Medizin, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München, Germany
- 2 Division of Dermatology and Venereology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Schlüsselwörter

Psoriasis vulgaris, Therapie, Biologika

Key words

dermatology, Psoriasis, therapy

online publiziert 18.07.2022

Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 324–332

DOI 10.1055/a-1808-4069

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Simon Schneider

Klinikum rechts der Isar

der Technischen Universität München,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie am Biederstein

Biedersteiner Straße 29

80802 München

Germany

Tel.: 08941403047, Fax: 08941403448

simon.a.schneider@tum.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Psoriasis vulgaris, syn. Schuppenflechte, stellt eine der häufigsten ambulanten als auch stationären Behandlungsdiagnosen der Dermatologie dar. Die klassischerweise durch erythematosquamöse Plaques gekennzeichnete Hauterkrankung ist mit einem chronisch schubweisen Verlauf, sowie verschiedenen Komorbiditäten assoziiert. Die Patienten leiden im Falle einer Plaque-Psoriasis an typischen rötlichen, scharf begrenzten Plaques mit einer festhaftenden, groblamellären und weißlich-silbrigen Schuppung, wobei dies je nach Subtyp variieren kann. Typische Komorbiditäten aufgrund einer systemischen Inflammation betreffen unter anderem das kardiovaskuläre System, als auch den Bewegungsapparat. Neuartige, systemische Therapien ermöglichen es mittlerweile auch schwer Betroffenen eine Therapie-Option anzubieten und die Lebensqualität um ein hohes Maß zu steigern.

ABSTRACT

Psoriasis vulgaris is one of the most frequent outpatient and inpatient diagnoses for treatment in dermatology. The skin disease, classically accompanied by erythematous plaques, is associated with a chronic relapsing course and various comorbidities. In the case of plaque psoriasis, patients suffer from typical reddish, sharply defined plaques with adherent, coarse lamellar and whitish-silvery scaling, though this can vary in many ways, depending on the subtype. Typical comorbidities due to systemic inflammation include the cardiovascular as well as the musculoskeletal system. Novel, systemic therapies now make it possible to offer even severely affected patients a therapy option and to increase the quality of life by a high degree.

Einleitung

Die Psoriasis vulgaris, auch bekannt als Schuppenflechte, stellt mit einer Prävalenz von 1,5–5% in den westlichen Nationen, nicht nur in Deutschland eine der häufigsten dermatologischen Diagnosen dar [1]. Mit ihrer in den meisten Fällen typischen Klinik stellt sie einen regelmäßigen Grund für ambulante, als auch stationäre Behandlungen in der Dermatologie dar. Aufgrund der jedoch zahlreich existierenden Varianten ist die Diagnosestellung oft nicht ein-

fach. Anhand klinischer Parameter, sowie der histologischen Begutachtung mittels Probeexzision kann jedoch in den meisten Fällen die eindeutige Diagnose gestellt werden. In Deutschland gehen epidemiologische Studien von circa 2 Millionen aktiv erkrankten Personen aus, wovon ein Viertel der Erkrankten an einer moderaten bis schweren Schuppenflechte leidet. Die Psoriasis vulgaris an sich ist keine reine Hauterkrankung, sondern betrifft aufgrund schwerwiegender, teils systemischer Komorbiditäten den ganzen Körper. Circa 1,6 Millionen der Erkrankten in Deutschland

weisen Komorbiditäten auf, bei bis zu 200,000 besteht eine Beteiligung der Gelenke, gelenknahen Knochen und Enthesien im Sinne einer Psoriasis-Arthritis [2]. Auch sozioökonomisch kommt der Psoriasis eine enorme Bedeutung zu. Eine von Jungen et al. 2018 erhobene Studie geht von durchschnittlichen Krankheitskosten von circa 6000€ pro Patient pro Jahr aus. Diese setzen sich aus direkten Kosten für Therapeutika oder ärztliche Behandlungen, als auch aus indirekten Kosten durch Krankheitsausfälle zusammen [3].

Genetik

Die Ätiologie der Psoriasis vulgaris ist als multifaktoriell anzusehen, besonders eine genetische Determination scheint eine wichtige Rolle zu spielen, wofür HLA (Humanes Leukozyten Antigen) -Klasse-I-assoziierte Genloci auf Chromosom 6 verantwortlich sind. Im Gegensatz zu genetisch bedingten Erkrankungen, welche durch ein einziges krankheitsverursachendes Gen monogen verursacht werden, kommt es bei der Psoriasis vulgaris zu einem komplexen Zusammenspiel mehrerer assoziierter Genregionen [4]. Solche bisher bekannten suszeptiblen Genloci werden psoriasis susceptibility loci (PSORS) genannt. Der bekannteste Vertreter hiervon ist PSORS1 auf Chromosom 6p21, welcher zu etwa 50% das Risiko der Ausbildung einer Psoriasis erhöht und besonders mit der Typ-I-Psoriasis assoziiert ist. Je nach Familienanamnese, Erkrankungsalter und HLA-Assoziation werden zwei Typen der Psoriasis unterschieden. Zum einen Typ-1, welcher eine hohe HLA-Assoziation, sowie einen frühen und schweren Krankheitsverlauf meist in der 2. bis 3. Lebensdekade aufweist, und zum anderen Typ-2, welcher oft eine klinisch atypische Ausprägung, keine familiäre Häufung, als auch einen späteren Krankheitsbeginn (5.-6. Lebensdekade) zeigt. [5–6]

Ätiopathogenese

Durch unspezifische Trigger kommt es in der Haut der Betroffenen über verschiedene Rezeptoren zu einer übermäßigen, fehlregulierten Aktivität des innate Immunsystems, was eine HLA-Klasse-I-bedingte Immunantwort nach sich zieht. Durch die Aktivierung verschiedener dendritischer Zellen, welche Entzündungsmediatoren freisetzen, kommt es zu einer T-lymphozytären, besonders CD8⁺-vermittelten Entzündungsreaktion der Haut [7].

Zu den unspezifischen Triggern gehören unter anderem Infektionen, Stress, als auch verschiedene Medikamente, wie Chloroquin, β -Blocker, ACE-Hemmer und NSAR. Auch mechanische Reize können Psoriasis-schübe auslösen, häufig zu sehen z. B. im Bereich des Hosenbundes. Dies wird als isomorpher Reizeffekt oder Köbner-Phänomen bezeichnet.

Nach der Aktivierung dendritischer Zellen sezernieren diese Interleukin-12 (IL-12) und IL-23. IL-12 induziert wiederum die Differenzierung naiver T-Zellen zu T-Helfer-1-Zellen (TH-1-Zellen). IL-23 ist von zentraler Bedeutung für das Überleben und die Vermehrung von TH-17- und TH-22-Zellen, woraufhin letztere die Freisetzung von IL-22 bedingen und erstere die von IL-17, IL-22 und TNF- α . TNF- α wird ebenfalls mitsamt Interferon Gamma (IFN- γ) von TH-1-Zellen freigesetzt. Unter diesen Signalwegen wird angenommen, dass die IL-23-vermittelte Aktivierung des TH17-Signalwegs vorherrschend ist [8].



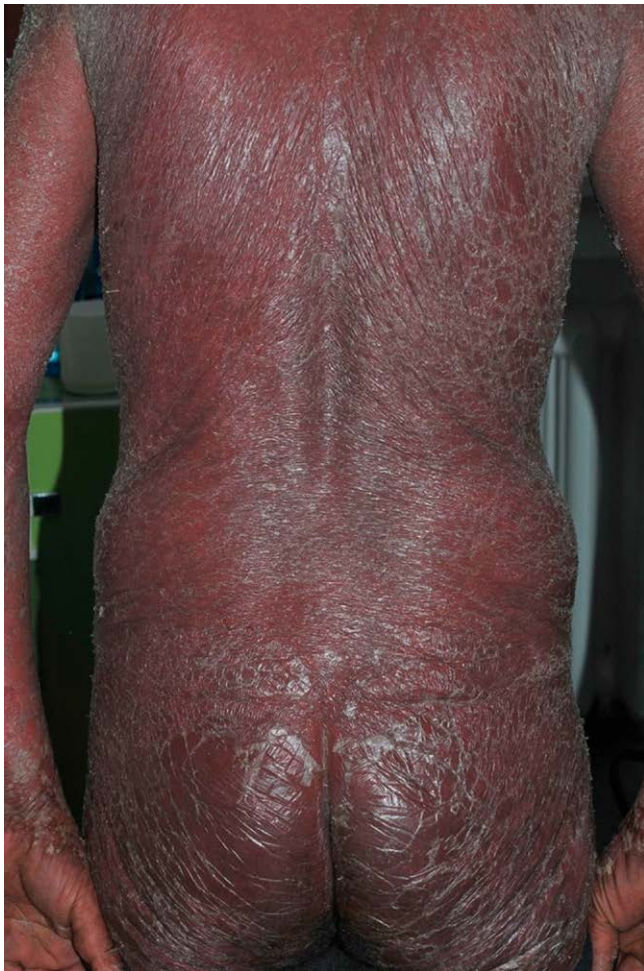
► **Abb. 1** Klassische Hauterscheinungen der Psoriasis vulgaris an den typischen Prädispositionsstellen bei hellem Hauttyp, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München.

IL-22, IL-17, TNF- α und IFN- γ setzen nachfolgend über einen Januskinase-Signalweg die für die Psoriasis charakteristische Entzündungskaskade in Gang. Es kommt zu einer nachgeschalteten Keratinozytenproliferation, einer erhöhten Expression angiogener Mediatoren und endothelialer Adhäsionsmoleküle sowie einer Infiltration von Immunzellen in die Hautläsionen. Die Proliferationssteigerung der Keratinozyten verkürzt deren Transitzeit durch die Epidermis von etwa 30 auf etwa 5–8 Tage. Dies ist für die starke Schuppung und Verdickung der Epidermis der Betroffenen verantwortlich. [5, 8–9]

Klinik

Plaque-Psoriasis

Grundsätzlich werden verschiedene klinische Varianten der Psoriasis unterschieden. Die häufigste Form ist die chronisch-stationäre Psoriasis vom Plaque-Typ, die im internationalen Sprachgebrauch auch bekannt ist als Plaque-Psoriasis oder Psoriasis vulgaris. Sie ist klassischerweise gekennzeichnet durch scharf begrenzte, lachsfarbene bis ziegelrote Plaques bei hellem Hauttyp bzw. grauen Plaques bei dunklem Hauttyp unterschiedlicher Dicke mit charakteristischer silbrig-weißer Schuppung, wie auf ► **Abb. 1, 2** dargestellt. [4] Die Schuppen lassen sich durch ihre nur lockere Haftung leicht im Gesamten abheben (Kerzenwachsphänomen). Werden mit einem Holzspatel weitere Schuppenlagen entfernt, so kommt es nach dem Abgang eines letzten dünnen Häutchens (Phänomen des letzten Häutchens) zum Auftreten von punktförmigen Blutungen (Auspitz-Phänomen). [10] Die Plaques sind in ihrer Ausdehnung und Dicke hochvariabel. Ihr Wachstum ist dynamisch, so sind sie bei Ihrer Entstehung oft punktförmig und können im Verlauf zu großen, landkartenartigen Seen konfluieren. Typische Prädispositionsstellen der Plaque-Psoriasis sind die Streckseiten der Extremitäten (Knie und Ellenbogen), die Lumbosakralregion und der behaarte Kopf, wobei hier nicht selten auch der Haaransatz und der Bereich retroaurikulär befallen sind. Diese Bereiche sollten daher bei Verdachtsdiagnosen von Erkrankungen aus dem Formenkreis



► **Abb. 2** Ausprägung einer Psoriasis vulgaris bei dunklem Hauttyp, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München.

der Psoriasis immer gezielt inspiziert werden. Kennzeichnend ist zudem das symmetrische Auftreten der Plaques, die oft beide Seiten des Integuments befallen. Ebenfalls typisch ist das Auftreten von Läsionen in Arealen erhöhten Drucks z. B. durch BH-Bügel, engen Hosenbund, Gürtel oder Knöpfe (Köbner-Phänomen). [4, 5, 10] Obwohl der psoriatische Herd an sich nicht juckt, klagen bis zu 90 % der Patienten über Pruritus. Verschiedene Faktoren, u. a. Stress, trockene Haut, heißes Duschen und Kontakt mit Kleidung werden als symptomverstärkend empfunden. [10]

Weitere Subtypen der Psoriasis

Psoriasis der Kopfhaut (Psoriasis capitis)

Die Kopfhaut ist oft das initial befallene Areal. Ca. 80 % der Psoriasis-Patienten sind im Laufe davon betroffen [11], oft auch isoliert. Die Klinik der Kopfhautpsoriasis reicht von einzelnen Plaques bis hin zu einem subtotalen bis totalen Befall. Kennzeichnend ist eine scharfe Abgrenzung im Bereich des Haaransatzes (siehe ► **Abb. 3**). Die Therapie erweist sich oft als anspruchsvoll. Bei isoliertem Befall des Kapillitiums ist eine Abgrenzung zur Seborrhöis schwierig. [5, 10–11]



► **Abb. 3** Psoriasis capitis, klassischer im Bereich des Haaransatzes, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München.

Psoriasis vom Guttata-Typ (Psoriasis guttata, akut-exanthematische Psoriasis)

Die Häufigkeit dieser Unterform wird auf 2 % aller Psoriasisfälle geschätzt [4]. Klinisch präsentiert sie sich mit zahlreichen, kleinen, punkt- bzw. tropfenartigen Herden und befällt vorwiegend den Rumpf sowie die proximalen Extremitäten, dargestellt in ► **Abb. 4**. In zwei Drittel der Fälle ist sie mit kurz zurückliegenden Fokalfekten, wie Pharyngitis oder Tonsillitis vergesellschaftet. Oft sind erhöhte Streptokokken-spezifische Titer bzw. Antikörper nachweisbar [12]. Bei Kindern und Jugendlichen ist diese Form häufig selbstlimitiert, ein Übergang in eine chronische Form ist jedoch möglich [5].

Psoriasis intertriginosa und Psoriasis inversa

Psoriasis herde können jedoch auch zusätzlich oder einzig die Achselhöhlen, die Nabelregion, die Rima ani, die submammäre Haut sowie die Leisten befallen. In einem solchen Fall wird von einer Psoriasis intertriginosa, wie in ► **Abb. 5**, gesprochen. Aufgrund der Okklusivität dieser Hautareale fehlt die charakteristische Schuppung und die Plaques zeigen sich flacher, glänzend und hochrot und können daher mit Candidaerkrankungen verwechselt werden. Sind ausschließlich die Beugeseiten betroffen, handelt es sich um eine Psoriasis inversa. [4–5]



► **Abb. 4** zahlreichen, kleinen, punkt- bzw. tropfenartigen Psoriasis-Herde im Bereich der unteren Extremität im Rahmen einer Psoriasis guttata, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München



► **Abb. 5** Manifestation einer Psoriasis inversa im Bereich der Achselhöhle, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München.

Psoriasis cum pustulatione

Gekennzeichnet ist diese Erkrankung durch das Auftreten von Pusteln in psoriatischen Plaques, die jedoch nicht auf diese begrenzt sein müssen, wie auf ► **Abb. 6** zu sehen [10]. Zu unterscheiden ist diese Form von der generalisierten Psoriasis pustulosa Typ Zumbusch, die zunehmend als eigene Krankheitsentität angesehen wird [13].

Psoriatische Erythrodermie

Diese schwere, hochakute Maximalvariante der Psoriasis ist verhältnismäßig selten und betrifft bis zu 2 % der Psoriasispatienten [14]. Aufgrund der Lebensbedrohlichkeit ist sie jedoch ein wichtiges Krankheitsbild. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch ein generalisiertes Erythem, Ödem der Haut, unscharf abgegrenzte psoriatische Plaques und Schuppung, Haarausfall, sowie eine diffuse exfoliative Abschilferung der Haut, zu sehen in ► **Abb. 7**. Quälend ist der ausgeprägte Pruritus, der zu anhaltendem Kratzen und damit zu einer Exazerbation führen kann. Nagelveränderungen sind häufig. Die systemische Beteiligung macht sich in Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Tachykardie, Lymphadenopathie sowie Arthralgien bemerkbar. Elektrolytent-



► **Abb. 6** Pusteln und Bläschen im Bereich der Psoriasis-Hauterscheinungen, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München.



► **Abb. 7** Psoriatische Erythrodermie, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München.

gleisungen sowie selten eine Herzinsuffizienz im Sinne eines High-Output-Failures können hinzukommen. [4, 14]

Psoriasis palmaris et plantaris

Diese Form der Psoriasis manifestiert sich mit ausgeprägten hyperkeratotischen, teils rhagadiformen Plaques an den Handflächen und Fußsohlen (siehe ► **Abb. 8**) [10]. Die oft schmerzhaften Rhagaden können eine Bewegungseinschränkung bei Patienten verursachen.

Nagelpsoriasis

Diese Erkrankung betrifft 50–79% der Patienten mit Psoriasis sowie bis zu 80% der Patienten mit Psoriasisarthritis und stellt damit ein häufiges, mit hohem Leidensdruck einhergehendes Krankheitsbild dar [15]. Es wird zwischen einem Befall der Nagelmatrix mit Ausbildung einer von Tüpfelnägeln bis zur vollständigen Nageldestruktion reichenden Onychodystrophie, sowie einer Psoriasis des Nagelbetts unterschieden, die zu einer gelblichen, auch als psoriatischer Ölfleck bezeichneten Hyperkeratose unter der Nagelplatte führt, wie in ► **Abb. 8** dargestellt. [5]



► **Abb. 8** Nagelbeteiligung im Rahmen einer Psoriasis, i) Ölfleck ii) Tüpfelnägel, Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München

Begleiterkrankungen der Psoriasis

Die Psoriasis ist mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert. Vor allem der Psoriasisarthritis kommt eine große Bedeutung zu. Diese befällt die distalen Interphalangealgelenke und kann auch das axiale Skelett betreffen, sowie gelenknahe Knochen und Enthesien. Weitere Manifestationsformen der Psoriasisarthritis beinhalten Enthesitis sowie Daktylitis. [16, 17] Ein gehäuftes Auftreten der Psoriasis wurde ebenfalls bei Patienten mit Übergewicht, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 sowie Dyslipidämie, welche häufig unter dem Begriff des metabolischen Syndroms subsummiert werden, beschrieben. Immer mehr Bedeutung kommt auch den kardiovaskulären Erkrankungen zu, allen voran Myokardinfarkt sowie Apoplex, die unter Psoriasispatienten signifikant häufiger vorkommen. Die Psoriasis kann damit als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse angesehen werden. [17] Weitere Studien zeigen eine Assoziation zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, v. a. M. Crohn [18] sowie Lebererkrankungen wie die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) [19]. Zu den gehäuft bei Psoriasispatienten auftretenden Erkrankungen zählen des Weiteren das chronische Nierenversagen, Malignome, v. a. kutane Lymphome, HIV-Infektion sowie psychiatrische Erkrankungen wie Depression und Angststörung [17].

Schweregrad-Einteilung

Angeichts der vielfältigen Therapiemöglichkeiten kommt einer objektiven Evaluation der Erkrankungsschwere eine wichtige Bedeutung zu. Verschiedene Scores zur Beurteilung des Schweregrads der Psoriasis stehen zur Verfügung. Die bekanntesten sind der Psoriasis Area and Severity-Index (PASI)- sowie der Physician Global Assessment (PGA)-Score. Seltener findet der Body-Surface-Area (BSA)-Wert Verwendung. [20] Zusätzlich zur prozentualen Ausdehnung (BSA) einzelner Körperregionen (Kopf, Stamm, obere und untere Extremität) wird beim PASI auch der klinische Schweregrad berücksichtigt. Dabei werden die Herde nach Schwere von Erythem, Infiltration (Dicke der Plaques) und Schuppung bewertet. Die höchstmögliche Punktzahl beträgt 75. [10] Beim PGA erfolgt

eine globale Beurteilung der Krankheitsschwere durch eine Punkteskala. Aufgrund der besseren Validierung und Berücksichtigung der Klinik gilt der PASI-Scores jedoch weiterhin als Goldstandard. [20] Ein weiterer wichtiger Score zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Dermatology Life Quality Index (DLQI) [21]. Nach europäischem Konsensus wird die Erkrankungs schwere in eine milde ($PASI \leq 10$, $BSA \leq 10$ und $DLQI \leq 10$) bzw. moderate bis schwere Psoriasis ($PASI > 10$, $BSA > 10$ und $DLQI > 10$) eingeteilt [22]. Diese Klassifikation ist für die Auswahl der Therapie von großer Relevanz.

Diagnostik

Die Diagnosestellung ist im Falle der Psoriasis vulgaris zumeist klinisch in Zusammenschau von (Familien-) Anamnese, typischer Morphologie der Psoriasis herde sowie Befall von Prädispositionsstellen möglich. [4] Die Holzspatelprobe kann zur zusätzlichen Erhebung der zuvor beschriebenen drei charakteristischen Psoriasisphänomene herangezogen werden. Bei einer atypischen Präsentation sowie einer Erythrodermie sollte jedoch stets eine histologische Sicherung zum Ausschluss etwaiger Differentialdiagnosen erfolgen. Weiterhin sollten Schuppen, sowie Hornmaterial insbesondere bei Nagelbefall, asserviert und mykologische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Das Labor ist bei der Psoriasis häufig unauffällig. Bei hoher Krankheitsaktivität wie der psoriatischen Erythrodermie sind Blutsenkung und Akute-Phase-Proteine erhöht, sowie Elektrolytverschiebungen und häufig Hypalbuminämie nachweisbar [10]. Im Differentialblutbild ist keine Lymphozytose ersichtlich. Sinnvoll kann die Bestimmung von Streptokokken-spezifischen Titern (Antistreptolysin O sowie Anti-DNAse B) sowie die Entnahme von bakteriologischen Abstrichen von Tonsillen und Rima ani bei Erstmanifestation sowie akut-exanthematischer Verlaufsform sein [5]. Bei Verdacht auf Psoriasis-Arthritis sollte eine Laboruntersuchung auf Rheumafaktor und CCP-Antikörper erfolgen. Bei überwiegenden Psoriasispatienten sind regelmäßige Blutzucker- und Blutdruckmessungen empfehlenswert. [5, 10] Vor allem in Hinblick auf ggf. einzuleitende Systemtherapien (Methotrexat, Biologika) sind weiterführende Laboruntersuchungen auf Tuberkulose sowie Hepatitis-Infektionen sinnvoll.

Histologie

Die durch den zuvor beschriebenen pathophysiologischen Mechanismus in Gang gesetzte, Entzündungskaskade der Psoriasis äußert sich nicht nur in klinisch charakteristischen Merkmalen der Hauterscheinungen, sondern auch in der histologischen. Durch die Immunreaktion der Haut kommt es zur Einwanderung von Entzündungszellen, wie Makrophagen, Lymphozyten und besonders neutrophilen Granulozyten in die obere Dermis. Besonders die letztgenannten Neutrophilen finden sich pathognomonisch in der Epidermis, als sogenannte Munro-Mikroabszesse im Stratum corneum wieder. Im Falle einer stark ausgeprägten pustulösen Variante der Psoriasis sind diese auch klinisch in Form von Pusteln sichtbar.

Die verkürzte Transitzeit und die verstärkte Proliferation der Keratinozyten hat das vermehrte Vorhandensein dieser in der Epidermis zur Folge (Hyperkeratose). Durch die schnellere Transitzeit der

► **Tab. 1** Wichtige Differentialdiagnosen nach klinischem Subtyp der Psoriasis. Adaptiert nach Fritsch et al. [10].]

Klinischer Subtyp	Differentialdiagnose
Plaque-Psoriasis	Tinea corporis, nummuläres Ekzem, Parapsoriasis en plaques, Mycosis fungoides, subakut-kutaner Lupus erythematodes
Psoriasis capitis	Seborrhoisches Kopfhaut ekzem, Mikrosporie
Psoriasis guttata	Pityriasis rosea, Pityriasis lichenoides, sekundäre Syphilis
Psoriasis intertriginosa	Intertrigo, Kandidamykose, extramammärer M. Paget (meist einseitig)
Psoriatische Erythrodermie	Ekzematische Erythrodermie, Pityriasis rubra pilaris, Sézary-Syndrom
Psoriasis palmoplantaris	Chronisches Hand- und Fuß ekzem, palmoplantare Mykose

Keratinozyten innerhalb der Epidermis kommt es zum Auftreten unreifer, kernhaltiger Keratinozyten in der Hornschicht, gemeinsam mit der Hyperkeratose als Hyperparakeratose bezeichnet. Klinisch zeigt sich dies in der starken Schuppung der Psoriasis-Plaques. Darüber hinaus kommt es zu tief ausgezogenen Reteleisten, mit einer Verbreiterung der Epidermis, besonders des Stratum spinosum (Akanthose). Die dermalen Papillen des Stratum papillare reichen bei der Psoriasis hoch in die Epidermis hinein und sind mit elongierten Kapillaren durchzogen. Dies ist das pathologische Korrelat des Auspitz-Phänomens. Nach der Entfernung der Psoriasis-Schuppe erreicht man die dermalen Papillen sehr schnell und es kommt zu punktförmigen Blutungen der Haut.

Differentialdiagnosen

Die klassische Psoriasis vulgaris kann in der Regel klinisch diagnostiziert werden. Schwieriger ist eine sichere Diagnosestellung jedoch bei den verschiedenen Verlaufsformen. Je nach klinischem Subtyp sind verschiedene Differentialdiagnosen in Erwägung zu ziehen (► **Tab. 1**). Im Falle der Plaque-Psoriasis können Tinea corporis, nummuläres Ekzem, großherdige Parapsoriasis en plaques, Mycosis fungoides sowie subakut-kutaner Lupus erythematodes wichtige zu unterscheidende Krankheitsbilder sein. Bei Befall von Kopf und Stirn kann die Psoriasis mit einem seborrhoischem Ekzem verwechselt werden. Mischformen (Seborrhiasis) sind jedoch möglich. Bei der intertriginösen Psoriasis müssen Kandidamykosen sowie ein extramammärer M. Paget als Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Bei der Psoriasis guttata sollte differentialdiagnostisch an eine Pityriasis rosea oder ein Sekundärstadium der Syphilis gedacht werden.

Therapie

Die Therapie der Psoriasis hat sich im Laufe des letzten Jahrhunderts stetig gewandelt, besonders aufgrund des wachsenden Ver-

ständnisses der Pathogenese dieser komplexen Erkrankung. Über anfangs Arsen, Dithranol und UV-Therapien kam es im Verlauf zur erstmaligen Verwendung von Folsäure-Analoga (Methotrexat) sowie topischen und heutzutage nicht mehr zeitgemäßen Verwendung von oralen Steroiden. Einen Meilenstein der Therapie stellte die systemische Therapie mittels Biologika mit der Einführung des TNF- α -Inhibitors Etanercept im Jahre 2004 dar. Zudem existieren heutzutage eine Vielzahl an topischen, systemischen oder UV-Therapien [23]. Die Einführung von Biologika und auch small-molecules, wie Apremilast, hat es ermöglicht, Psoriasis-Patienten eine individualisierte Therapie je nach Schweregrad oder Begleiterkrankung anzubieten, die bestenfalls zum kompletten Abklingen der Hauterscheinung im Sinne einer Reduktion des PASI von bis zu 90–100% führen kann. Grundsätzlich sollte stets die Erscheinungsfreiheit angestrebt werden.

Topische Therapie

Im Falle einer milden Psoriasis (PASI \leq 10, DLQI \leq 10) kommen vor allem topische Therapeutika zur Anwendung. Bei schwerwiegender Betroffenen können topische Therapeutika durch eine bestehende UV-Therapie oder systemische Therapie ergänzt werden. Neben einer Basistherapie kommen topische Glukokortikoide, Vitamin-D3-Analoga, Dithranol oder im off-label Gebrauch Calcineurininhibitoren zum Einsatz. Diese Wirkstoffe werden idealerweise von entweder Harnstoff-haltigen bzw. Salicylsäure-haltigen topischen Basistherapeutika, welche antipruriginös, keratolytisch oder penetrationsfördernd wirken, unterstützt.

Als initiale topische Erstlinientherapie der leichten Schuppenflechte sind Kombinationen aus Glukokortikoiden und Vitamin-D3-Analoga (Calcipotriol) zu empfehlen. Besonders die Verbindung aus stark wirksamen topischen Glukokortikoiden und Calcipotriol, verfügbar als Gel, Salbe, Schaum oder neuerdings auch Creme, hat sich hier bewährt. Die Wirkstoffe werden ein- bis zweimal täglich über 6–8 Wochen angewandt, gefolgt von einer Erhaltungstherapie, ein- bis zweimal die Woche und können sogar auch bei Kindern ab 6 Jahren angewandt werden. Als Zweitlinientherapie sind die zuletzt genannten in einer Monotherapie anzusehen, wobei topische Glukokortikoide, nach dem Absetzen die Gefahr eines erneuten Aufflammens der Schuppenflechte mit sich bringen und deshalb lieber in Kombination anzuwenden und auszuschleichen sind. Hier hat sich ein Wochenendschema bewährt gezeigt, mit topischen Steroiden Samstag/Sonntag und topischen Vitamin-D3-Analoga unter der Woche. Die Erhaltungsphase dieses Schemas besteht aus einer ein- bis zweimaligen Anwendung von Vitamin-D3-Analoga pro Woche [24].

Darüber hinaus sollte die jeweilige Potenz eines topischen Steroids, je nach Anwendungslokalisation berücksichtigt werden. Hochpotente starke bis sehr stark wirksame Glukokortikoide müssen auf sensiblen Arealen wie dem Gesicht oder dem Schambereich gemieden und falls nötig nur kurzzeitig angewendet werden. Ein ebenfalls zu berücksichtigender Effekt bei der Anwendung topischer Steroide hingegen ist das Risiko eines Auftretens von Atrophie, Striae distensae, Teleangiektasien oder die Möglichkeit einer systemischen Resorption. Die Anwendung von Vitamin-D3-Analoga kann passagere Hautreizungen nach sich ziehen und ist in der Schwangerschaft, während des Stillens und für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet.

Nur noch selten Anwendung findet in der topischen Therapie Dithranol (Cignolin). Dies ist der Tatsache geschuldet, dass dieses aufgrund einer langsamen Konzentrationssteigerung nur stationär bzw. tagesstationär eingeleitet werden sollte [5, 25, 26].

Lichttherapie

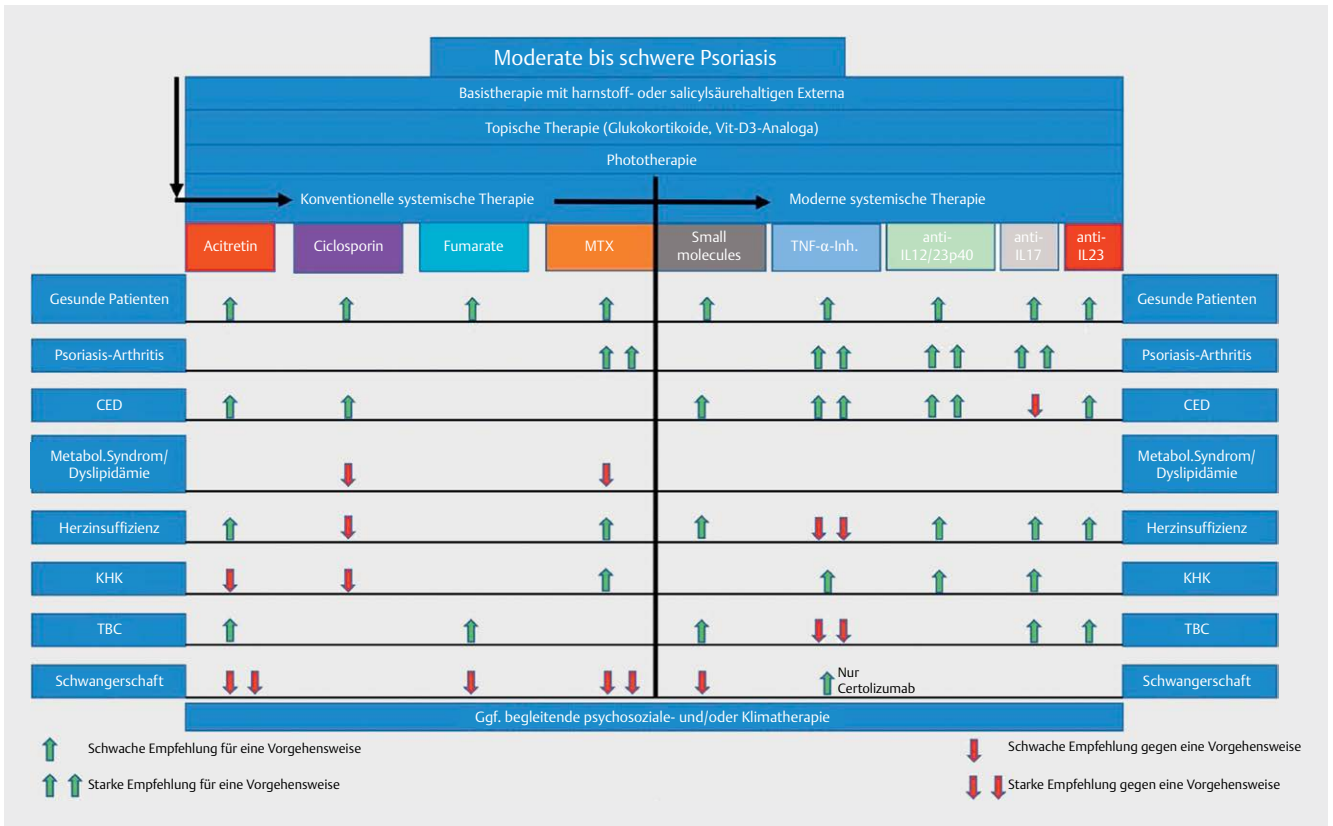
Die Lichttherapie wird im Falle der Psoriasis nicht als Monotherapie, sondern stets in Kombination zur topischen oder systemischen Therapie angewandt. Am häufigsten findet die UVB-Schmalspektrum-Therapie mit 311 nm Anwendung. Sollte dies bei den Betroffenen keine Linderung erzielen, kann in einzelnen Fällen auf eine UVB-Breitband-Therapie oder eine Psoralen-UVA-Therapie (PUVA) zurückgegriffen werden. Im Falle der PUVA wird ein Photosensibilisator, meist 8-Methoxypsoralen, entweder über Badewasser, topisch oder oral appliziert bzw. eingenommen. Zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen einer Lichttherapie gehört die Dermatitis solaris, als auch bei fehlendem Augenschutz das vermehrte Auftreten von Keratokonjunktividen. Bei einer langfristigen UV-Therapie steigt das Risiko für chronische Lichtschäden, sowie für melanozytäre- und nichtmelanozytäre (NMSC) Hauttumoren [27].

Systemische Therapie

Ab einer moderaten bis schweren Psoriasis mit PASI $>$ 10 und DLQI $>$ 10 ist eine systemische Therapie indiziert. Sollten sichtbare Areale, der Genitalbereich, ein Nagelbefall oder eine Therapiereisistenz vorliegen, kann eine systemische Therapie auch bei PASI und DLQI-Werten unter 10 eingeleitet werden. Prinzipiell zu unterscheiden sind konventionelle von modernen Systemtherapien, wovon beide sowohl oral als auch parenteral verfügbar sind. Systemische Glukokortikoide sind in der Therapie der Psoriasis untersagt, da sie nach dem Absetzen ein sehr hohes Risiko für ein verstärktes Wiederauftreten der Hauterscheinungen mit akuter Exazerbation bürden [5, 23, 25].

Zur konventionellen Therapie der Schuppenflechte werden Acitretin, Fumarsäureester, Ciclosporin und Methothrexat (MTX) gezählt. Laut S3-Leitlinie sind diese initial in der systemischen Therapie anzuwenden. Jedoch lässt die Leitlinie auch ein wenig Ermessensspielraum und moderne Systemtherapien können First-Line eingesetzt werden, falls „konventionelle Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen“ [25].

- Acitretin wird oral verabreicht und fördert die Ausdifferenzierung von Keratinozyten, sowie die Hemmung von Th-17-Zellen, zeigt jedoch ein vergleichsweise vermindertes Ansprechen. Aufgrund der starken Teratogenität sollte auf eine strikte Kontrazeption, bis zu 3 Jahre nach Absetzen, geachtet werden. Regelmäßige Blutbilder mitsamt Leberwerten, Blutfetten und Nierenwerten werden empfohlen. Besonders bei Patienten mit vorbestehenden Dyslipidämien ist Vorsicht geboten.
- Fumarsäureester wirken immunmodulatorisch und antientzündlich und bewirken im Falle der Psoriasis einen Shift von der Th-1-Immunantwort zur antientzündlichen Th-2-Antwort. Zu Therapiebeginn kann es zu gastrointestinalen Beschwerden kommen, weshalb eine langsame Dosissteigerung der oralen Gabe empfohlen ist. Blutbildkontrollen



► **Abb. 9** Therapie der moderaten bis schweren Psoriasis; (basierend auf Daten aus Nast A, Altenburg A, Augustin M et al., Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [25])

mitsamt Leberwerten, Blutfetten und Nierenwerten sollten durchgeführt werden.

- Methotrexat (MTX) hemmt als Folsäure-Antagonist die Zell-Proliferationen und somit auch die der Keratinozyten. Im Falle der Schuppenflechte ist MTX besonders bei Psoriasis-Arthritis einzusetzen. Jeweils am Tag nach der subkutanen Gabe hat eine einmalige Folsäure-Gabe stattzufinden. Auch hier sollten regelmäßige Laborkontrollen erfolgen.
- Ciclosporin (CyA) wirkt als Calcineurin-Inhibitor inhibitorisch auf die T-Zell-Aktivierung. Die Wirkung auf die Haut der Betroffenen ist sehr gut, jedoch wird CyA aufgrund seiner schädlichen Wirkung auf die Nieren mit der Folge eines Hypertonus, als auch aufgrund der bei langfristiger Einnahme beobachteten Zunahme von NMSC, nur noch selten eingesetzt. Kontrolle der Nierenwerte sind hier stets indiziert.

Die modernen Systemtherapie zielen auf Schlüsselmoleküle (u. a. TNF-α, IL-17, IL-23) der Pathogenese der Psoriasis ab und hemmen diese punktuell. Hierzu gehören orale Phosphodiesterase-4-Hemmer (small-molecules; Apremilast) und Biologika. Lässt eine konventionelle Therapie keinen ausreichenden Erfolg erwarten, können vereinzelte Biologika als Erstlinientherapie initial eingesetzt werden. Hierzu gehören folgende, mit first-line-label zugelassene, Therapeutika:

- TNF-α-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab
- IL-17-Antagonisten: Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab

- IL-23-Antagonisten: Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab

Zweitlinienzulassung der Psoriasis-Therapie haben folgende Medikamente:

- TNF-α-Inhibitoren: Etanercept, Infliximab
- PDE-4-Hemmer: Apremilast
- IL-12/23-Antagonisten: Ustekinumab
- IL-17-Antagonisten: Bimekizumab

► **Abb. 9** gibt einen Überblick über Therapie der moderaten bis schweren Psoriasis, adaptiert nach der aktuellen S3-Leitlinie [25]. Hierbei wird besonders verdeutlicht, in welcher Situation bzw. mit welchen Komorbiditäten, welches Medikament einzusetzen oder dringend zu meiden ist.

Allen Biologika ist gemein, da sie einzelne Stellschrauben des Immunsystems punktuell hemmen, dass vor Beginn einer Therapie chronische Infektionen, besonders Tuberkulose, Hepatitis oder Herpes ausgeschlossen werden müssen. Aufgrund dieser Tatsache sind Infektionen wie z. B. durch Candida, bekannte, jedoch sehr seltene Nebenwirkungen. Biologika werden im Allgemeinen parenteral, meistens subkutan verabreicht, weshalb es vereinzelt zu Nebenwirkungen im Bereich der Einstichstelle kommen kann.

Eine 75% Reduktion des PASI ist in den meisten Zulassungsstudien Mindestziel, vereinzelt sogar um bis zu 100% und somit stellt die Therapie mit Biologika einen Quantensprung in der modernen, systemischen Psoriasis-Therapie dar und bietet sogar schwerwie-

genden, schwer zu therapierenden Fällen eine Option und sollte stets in Erwägung gezogen werden [6, 25, 26, 28].

Danksagung

Das Autorenteam bedankt sich bei Frau Professor Schmalzig und Herrn Privatdozent Schmieder für die freundliche Einladung zur Verfassung dieses Artikels.

Interessenskonflikt

A. Zink war Berater und/oder erhielt Vortragshonorare und/oder erhielt Zuschüsse und/oder nahm an klinischen Studien der folgenden Unternehmen teil: AbbVie, Amgen, Beiersdorf Dermo Medical, Celgene, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi Genzyme, Takeda Pharma, UCB Pharma.

S. Schneider erhielt Vortragshonorare der folgenden Unternehmen: Janssen-Cilag.

L. Li hat keinen Interessenskonflikt in der vorliegenden Arbeit.

Literatur

- [1] Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 205–212. doi:10.1111/jdv.13854
- [2] Augustin M, Reich K, Glaeske G et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147–151. doi:10.2340/00015555-0770
- [3] Jungen D, Augustin M, Langenbruch A et al. Cost-of-illness of psoriasis - results of a German cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 174–180. doi:10.1111/jdv.14543
- [4] Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE et al. Psoriasis. *Lancet* 2021; 397: 1301–1315. doi:10.1016/s0140-6736(20)32549-6
- [5] Mrowietz U, Prinz JC. Psoriasis. In Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Springer; 2018: 677–702
- [6] Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *Jama* 2020; 323: 1945–1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
- [7] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496–509. doi:10.1056/NEJMra0804595
- [8] Eyerich S, Onken AT, Weidinger S et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med* 2011; 365: 231–238. doi:10.1056/NEJMoa1104200
- [9] Garzorz-Stark N, Eyerich K. Psoriasis Pathogenesis: Keratinocytes Are Back in the Spotlight. *J Invest Dermatol* 2019; 139: 995–996. doi:10.1016/j.jid.2019.01.026
- [10] Fritsch P, Schwarz T. Erythematous/hyperkeratotic skin diseases. In *Dermatologie Venerologie: Grundlagen Klinik Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 361–390. doi:10.1007/978-3-662-53647-6_8
- [11] Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 962–971. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.890
- [12] Quimby SR, Markowitz H, Winkelmann RK. Antideoxyribonuclease B titers in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 485–490
- [13] Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 13–19. doi:10.1007/s40257-021-00655-y
- [14] Singh RK, Lee KM, Ucmak D et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2016; 6: 93–104. doi:10.2147/ptt.S101232
- [15] Bardazzi F, Starace M, Bruni F et al. Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 516–523. doi:10.2340/00015555-3098
- [16] Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* 2018; 391: 2273–2284. doi:10.1016/s0140-6736(18)30830-4
- [17] Takeshita J, Grewal S, Langan SM et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 377–390. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064
- [18] Cohen AD, Dreier H, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 561–565. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x
- [19] Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 656–662. doi:10.1111/jdv.12847
- [20] Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 369–375. doi:10.1016/j.jaad.2011.01.022
- [21] Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 333–337. doi:10.1111/jdv.12106
- [22] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1–10. doi:10.1007/s00403-010-1080-1
- [23] Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00032. doi:10.2340/00015555-3386
- [24] Fritsch P, Schwarz T. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik Atlas*. Springer-Verlag; 2018
- [25] Nast A, Altenburg A, Augustin M et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 934–951. doi:10.1111/ddg.14508_g
- [26] Elmets CA, Korman NJ, Prater EF et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 432–470. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.087
- [27] Hölzle E, Lehman P. Lichttherapie. In Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Springer; 2018: 2093–2104
- [28] Lwin SM, Snowden JA, Griffiths CEM. The promise and challenges of cell therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2021; 185: 887–898. doi:10.1111/bjd.20517