

Etanercept in der Therapie der juvenilen Psoriasis

Hintergrund

Mit einer Prävalenz von 1–3% ist die Psoriasis vulgaris eine der häufigsten Dermatosen. Besonders schwer von der Erkrankung betroffen sind Patienten, bei denen bereits in der Kindheit psoriatische Hautveränderungen auftreten, was bei 30–45% der Betroffenen der Fall ist [15]. Aktuelle Studien zeigen eine Prävalenz unter 18 Jahren von 0,71% ohne Geschlechterpräferenz mit einem fast linearen Anstieg von 0,12% im Alter von 1 Jahr auf 1,2% im Alter von 18 Jahren [1]. In derselben Studie, die 1.344.071 gesetzlich Versicherte aus dem gesamten Gebiet der Bundesrepublik Deutschland umfasste, zeigte sich in der Gruppe der Psoriasispatienten schon im Kindesalter eine deutliche Erhöhung der Komorbiditätsrate im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Im Vergleich zur adulten Psoriasis weist die Psoriasis im Kindes- und Jugendalter deutliche Unterschiede auf, was zu einer Unterteilung in eine „pediatric onset psoriasis“ (POP) und eine „adult onset psoriasis“ (AOP) geführt hat [15]. Wie im Erwachsenenalter ist auch in der Kindheit die Plaquepsoriasis die häufigste Form [20]. Deutlich häufiger als bei Erwachsenen tritt in der Kindheit und Adoleszenz dagegen der Guttata-Typ auf, der mit solitär stehenden, bis zu 1 cm großen erythemosquamösen, nummulären Herden einhergeht [2]. Diese Form ist häufig mit Infektionen der oberen Atemwege durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A assoziiert. Typisch für die juvenile Psoriasis ist des Weiteren der Befall der Kopfhaut und v. a. des Gesichts [2, 10]. Seltener Entitäten in der

Population unter 18 Jahren stellen unter anderem die Psoriasis inversa, die „Windelpsooriasis“ und die generalisierte pustulöse Psoriasis dar.

Für die jungen Patienten und ihre Familien bedeutet die Erkrankung in vielerlei Hinsicht eine Belastung und kann zu einer bedeutenden Einschränkung der Lebensqualität führen [9]. Schamgefühl, insbesondere bei Befall sichtbarer Areale, krankheitsbedingte Schmerzen, verminderte physische Aktivität, unangenehme Therapieprozeduren und erkrankungsbedingte Fehlzeiten in der Schule sind nur einige Beispiele für die Einschränkungen des täglichen Lebens, unter denen Patienten mit juveniler Psoriasis zu leiden haben. Neben der physischen kann auch die psychische Entwicklung der Betroffenen nachhaltig beeinflusst werden. Dies begründet die Notwendigkeit, in dieser Patientengruppe effektive, nebenwirkungsarme Therapien mit schnellem Wirkungseintritt einzusetzen.

Die von der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (DDG) und dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) konsentierten Versorgungsziele 2010–2015 nehmen hierauf Bezug. Im Gegensatz zur Therapie der adulten Psoriasis, bei der ein differenziertes Therapiespektrum verfügbar ist, sind bisher die zur Therapie der juvenilen Psoriasis zugelassenen Therapieoptionen sehr beschränkt. Einen präzisen, detaillierten Überblick über die derzeit für die juvenile Psoriasis zur Verfügung stehenden Therapieoptionen gibt ein kürzlich publiziertes Konsensuspapier deutscher Psoriasisexperten [18]. Zur topischen Therapie sind lediglich Kortikosteroid- und Anth-

ralin-haltige Präparate zugelassen [3, 12]. Bei mittelschweren bis schweren Formen [Body Surface Area (BSA) >10, Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) >10, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) >10] ist für die Therapie von Patienten >8 Jahren Etanercept, ein Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptor-Fusionsprotein, in der Dosierung 0,8 mg/kg KG, 1-mal wöchentlich subkutan appliziert, als einziges systemisches Therapeutikum von der EMA (European Medicines Agency) zugelassen.

Die Notwendigkeit der Formulierung einer evidenzbasierten Leitlinie für die Therapie der juvenilen Psoriasis ist mehrfach von den Fachgesellschaften betont worden. Ziel dieser Arbeit ist es, unsere bisherigen Erfahrungen mit Etanercept in der Therapie der juvenilen Psoriasis darzustellen und in den Kontext der aktuellen Literatur einzuordnen.

Patienten und Methoden

Die Patienten der vorliegenden Fallserie befanden sich im Zeitraum zwischen Februar 2009 und November 2010 in Behandlung in einem Psoriasis-Schwerpunktzentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und erfüllten die Kriterien einer mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris (BSA >10, PASI >10). Alle Patienten erhielten zuvor topische, zum Teil auch systemische Therapien, die jedoch allesamt ein unzureichendes Ansprechen aufwiesen.

Vor Therapiebeginn wurden die Patienten durch einen Facharzt für Pädiatrie untersucht, der in das weitere Vorgehen sowie in alle therapeutischen Entschei-



Abb. 1 ▲ Patient 5, Seitenansicht: klinisches Bild vor Therapiestart (PASI 12,2)

dungen eingebunden wurde. Außerdem erfolgten ein Tuberkuloseausschluss mittels QuantiFERON®-Gold-in-tube-Test (Cellestis, Carnegie, Australia) und eine Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen. Serologisch wurden eine akute und chronische Hepatitisinfektion (Hepatitis A, B, C) ausgeschlossen. Bei negativen Untersuchungsergebnissen erhielten die Patienten 1-mal wöchentlich eine subkutane Etanercept-Injektion in der Dosierung von 0,8 mg/kg KG. Die ersten beiden Visiten nach dem Therapiestart erfolgten nach 4 und 12 Wochen, im weiteren Verlauf alle 3 Monate. Zur Bewertung des Therapieergebnisses wurden bei jeder Visite der PASI und die BSA erhoben. Therapieziel war eine Verbesserung des PASI um mindestens 75% nach 12 Wochen Therapie.

Ergebnisse

Die Fallserie umfasste n=8 Patienten (Alter 7–16 Jahre, 6 männlich) mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (■ **Abb. 1, 2**). Bei 1 Patienten lag neben den psoriatischen Hautveränderungen auch eine Psoriasisarthritis vor. Sieben der 8 Patien-



Abb. 2 ◀ Patient 5, Rückansicht: klinisches Bild vor Therapiestart (PASI 12,2)



Abb. 3 ◀ Patient 5, Vorderseite: klinisches Bild nach 24 Wochen Therapie mit Etanercept (PASI 0,8)



Abb. 4 ◀ Patient 5, Rückansicht: klinisches Bild nach 24 Wochen Therapie mit Etanercept (PASI 0,8)

ten erhielten zuvor eine topische Therapie, unter anderem mit Kortikosteroiden und Calcipotriol, 1 Patient wurde bereits mit Acitretin, Fumarsäureester und Methotrexat ohne ausreichende Wirksamkeit vortherapiert. Die Patientenmerkmale sind in ■ **Tab. 1** schematisch zusammengefasst.

Bei Vorliegen einer eruptiv exanthematischen Psoriasis wurden vor Therapiestart mögliche Triggerfaktoren, wie z. B. rezidivierende Tonsillitiden durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A sowie häuslicher und schulischer Stress, identifiziert und, soweit möglich, ausgeschaltet. Der vor Therapiebeginn durchgeführte Tuberkulostest war bei

1 Patienten positiv, sodass vor Start der Etanercept-Therapie bei diesem Patienten über 3 Monate eine prophylaktische Behandlung mit einem tuberkulostatischen Kombinationspräparat (Isoniazid, Pyridoxin) gewichtsadaptiert (6–7 mg/kg KG) durchgeführt wurde. Diese Therapie wurde während der ersten 6 Monate der Etanercept-Therapie fortgeführt.

Therapieergebnisse

Die Therapiedauer in unserer Fallserie betrug zwischen 5 und 16 Monaten (Median: 11 Monate). Sechs von 8 Patienten wiesen nach 12 Wochen eine Verbesserung des PASI um 75% (PASI 75) gegenüber dem Ausgangswert auf. Bei einem Patienten zeigte sich ein verzögertes Ansprechen der Therapie mit Etanercept (■ Tab. 1, Patient 2: PASI 75 nach 18 Wochen). Nach 24 Wochen konnte bei 4 der 6 Patienten die Therapie aufgrund einer kompletten Abheilung oder eines sehr guten Hautbefundes pausiert werden (■ Abb. 3, 4). Bei 3 dieser 4 Patienten trat 3 bis 12 Monate nach Beendigung der Therapie eine Exazerbation des Hautbefundes auf, weswegen erneut eine Therapie mit Etanercept eingeleitet wurde. Bei 1 Patienten war nach Absetzen der Therapie mit Etanercept der Hautbefund unter der topischen Therapie mit Betamethason/Calcipotriol stabil. Keine Besserung des Hautbefundes zeigte sich bei 2 der 8 Patienten. Der Patient mit Psoriasis arthropathica wurde zur Vermeidung einer fortschreitenden Gelenkentzündung fortlaufend therapiert.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen bestanden aus lokalen Injektionsreaktionen (n=2), die unter der Applikation topischer Kortikosteroide gut kontrolliert werden konnten. Schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie, die einen Abbruch der Therapie nötig gemacht oder weitergehende Maßnahmen erfordert hätten, wurden nicht beobachtet.

Diskussion

Die Behandlung der juvenilen Psoriasis ist mit therapeutischen Besonderheiten verbunden und stellt besondere Anforderun-

Hautarzt 2012 · 63:406–410 DOI 10.1007/s00105-012-2337-8
© Springer-Verlag 2012

F.C. Beikert · M. Augustin · M.A. Radtke Etanercept in der Therapie der juvenilen Psoriasis

Zusammenfassung

Hintergrund. Mit einer Prävalenz von 0,71% ist die Psoriasis eine der häufigsten kindlichen Dermatosen.

Patienten und Methoden. Nach zuvor frustrierten Therapien erhielten 8 Kinder mit schwerer Psoriasis nach Ausschluss einer latenten Tuberkulose 1-mal pro Woche Etanercept (0,8 mg/kg KG). Reguläre Visiten erfolgten nach 4 und 12 Wochen, im weiteren Verlauf alle 12 Wochen.

Ergebnisse. Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn betrug 11,8 Jahre (7–16), 6 Patienten waren Jungen. Sechs Patienten wiesen nach 3 Monaten eine PASI (Psoriasis Area and Severity Index)-Verbesserung von 75% auf, bei 2 Patienten zeigte sich nach 12 Wochen keine Besserung des Hautbefundes. Bis

auf lokale Injektionsreaktionen und leichte Infekte wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Schlussfolgerung. Die Fallserie ist ein weiterer Beleg für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etanercept in der Therapie der juvenilen Psoriasis. Zur Beurteilung der Langzeitwirkung und -sicherheit sowie der Wirksamkeit einer intermittierenden Therapie sind weitere Studiendaten sowie Beobachtungen im Rahmen von Patientenregistern notwendig.

Schlüsselwörter

Juvenile Psoriasis · Etanercept ·
Plaquepsoriasis · Psoriasis guttata ·
Psoriasis vulgaris

Etanercept in juvenile psoriasis

Abstract

Background. With a prevalence of 0.71%, psoriasis represents one of the most frequent dermatoses in childhood.

Patients and methods. Eight children with severe psoriasis who failed to respond to other therapy received a weight-adapted treatment with etanercept (0.8 mg/kg body) administered subcutaneously once weekly after latent tuberculosis had been excluded. Follow-up visits were at week 4 and 12, subsequently every 12 weeks.

Results. Mean age at the start of treatment was 11.8 (range 7–16), six patients were boys. Within three months, six patients reached Psoriasis Area and Severity Index (PASI) reduction of 75%. Two patients stopped use

at week 12 because of ineffectiveness. Apart from local side reactions and minor infections, no adverse events were observed.

Conclusion. In our case series, etanercept proved to be an efficient drug in juvenile psoriasis without serious adverse events. However, patient registries and further randomized, double-blinded control studies are crucial to evaluate long-term efficacy and safety of etanercept.

Keywords

Juvenile psoriasis · Etanercept ·
Plaque psoriasis · Guttate psoriasis ·
Psoriasis vulgaris

gen an den behandelnden Dermatologen, die nicht zuletzt durch die begrenzte Auswahl an Therapieoptionen zum Tragen kommen. Im Erwachsenenalter hat sich Etanercept als wirksames und sicheres Medikament zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, Psoriasis arthropathica, Psoriasis vulgaris und der ankylosierenden Spondylitis erwiesen. Die Erfahrungen mit Biologikatherapien im Kindes- und Jugendalter sind dagegen bisher noch begrenzt, auch wenn für chronisch entzündliche Erkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und juvenile idiopathische Arthritis in größeren Studien die Wirksamkeit innerhalb der beschriebenen Indikationen bei gutem Sicherheitsprofil belegt werden konnte [5, 6,

8, 11, 16, 19]. Eine Delphi-Befragung europäischer Experten auf dem Gebiet pädiatrischer, chronisch entzündlicher Hauterkrankungen ergab, dass Etanercept das am häufigsten eingesetzte Biologikum bei verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der juvenilen Psoriasis ist und häufig auch als erstes Biologikum in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis eingesetzt wird [17]. Zum Einsatz von Etanercept in der Therapie der juvenilen Psoriasis wurde nach mehreren Einzelfallberichten und Fallserien [4, 7, 14] 2008 eine große multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie publiziert [13]. In dieser Studie erreichten nach 12 Wochen 57% der mit Etanercept behandelten

Tab. 1 Zusammenfassung der Patientenmerkmale

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Alter bei Therapiestart (Jahre)	7	11	14	14	8	16	13	12
Gewicht bei Therapiestart (kg)	20	47	63	58	25	53	48	40
Geschlecht	Männlich	Männlich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Männlich
Typ der Psoriasis	Plaque	Eruptiv exanthematisch	Plaque	Eruptiv exanthematisch	Plaque	Eruptiv exanthematisch	Eruptiv exanthematisch	Plaque
PASI (vor Therapiebeginn)	11,6	11,4	27,6	16,6	12,2	11,4	12	15,9
BSA (in %; vor Therapiebeginn)	12	11	32	21	10	12	10	12
Begleitmedikation	Methylprednisolon-Creme	Methylprednisolon-Creme	Betamethason/Calcipotriol-Salbe, Momethasonfuroat-Fettcreme	Betamethason/Calcipotriol-Salbe, Clobetasol-Shampoo, Betamethason-Lösung	Momethasonfuroat-Fettcreme/Calcipotriol-Creme	Betamethason/Calcipotriol-Salbe	Betamethason/Calcipotriol-Salbe	Betamethason/Calcipotriol-Salbe
Wochen bis zur Erreichung von PASI 75	10	18	–	12	12	8	10	12
Bisherige Therapie	Topisch	Topisch	Acitretin, MTX, Fumarsäureester	Topisch	Topisch	Topisch	Topisch	Topisch
Psoriasisarthritis (=vorhanden)	0	0	0	0	0	0	0	1

MTX Methotrexat.

Patienten ein PASI-75-Ansprechen im Vergleich zu 11% in der Placebogruppe. Nach 36 Wochen, also nach mindestens 24 Wochen Therapie mit Etanercept, lag die PASI-75-Responserate bei 68% (Patienten der Verumgruppe) und 65% (Patienten, die in den ersten 12 Wochen Placebo erhielten). Unsere Fallserie (6 von 8 Patienten erreichten einen PASI-75-Response nach 12 Wochen) ist ein weiterer Beleg für die Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept in einem definierten Behandlungsintervall.

Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept in der Therapie der juvenilen Psoriasis abschließend beurteilen zu können, werden weitere Studiendaten, v. a. aus Patientenregistern unter den Bedingungen der Versorgungsrealität, benötigt. Auch die Frage nach der langfristigen Wirksamkeit der intermittierenden Therapie mit Etanercept ist bisher noch unzureichend mit Daten unterlegt.

Kinder und Jugendliche stellen in vielerlei Hinsicht eine besondere Patientengruppe dar, die den Therapeuten vor bedeutende Herausforderungen stellt. Um eine hochwertige, an modernsten Therapiestandards orientierte Versorgung sicherstellen zu können, ist die Implementierung einer Leitlinie zur Therapie der juvenilen Psoriasis von größter Bedeutung.

Nur mittels eines interdisziplinären Therapieansatzes, der in erster Linie Pädiater, Rheumatologen und Dermatologen einschließt, können junge Patienten eine an ihren individuellen Anforderungen und Bedürfnissen ausgerichtete Therapie erhalten, die alle Besonderheiten dieser Altersgruppe berücksichtigt. Vor Therapiebeginn sollte jeder Behandler unbedingt eine kritische Risiko-Nutzen-Abwägung vornehmen und in vertrauensvoller Zusammenarbeit mit den Betroffenen und deren Familien eine individualisierte, langfristig angelegte Therapieplanung erarbeiten.

Die Ziele einer erfolgreichen, nachhaltigen Therapie gehen deutlich über eine signifikante, sichtbare Verbesserung des Hautbefunds hinaus. Der Patient soll in die Lage versetzt werden, ein Höchstmaß an Kontrolle über die Erkrankung zu erhalten, die Therapie mit Unterstützung der Eltern eigenständig durchführen zu können und möglichst geringe Einschränkungen des Alltagslebens hinnehmen zu müssen.

Fazit für die Praxis

- In der vorliegenden Fallserie erweist sich Etanercept als wirksames Me-

dikament mit günstigem Nebenwirkungsprofil in einem definierten Behandlungsintervall.

- Zur Beurteilung der Langzeitwirkung und -sicherheit von Etanercept werden weitere Studiendaten sowie Beobachtungen im Rahmen von Patientenregistern benötigt.

Korrespondenzadresse



Dr. F.C. Beikert
CeDeF - Kompetenzzentrum Dermatologische Forschung, IVDP – Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
florian.beikert@uke.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. M. Augustin und PD Dr. M. Radtke waren oder sind als Referenten für die Firmen Pfizer, Janssen, MSD, Biogen-Idex und Abbott tätig und führten oder führen klinische und/oder versorgungswissenschaftliche Studien und Beratungstätigkeiten durch. Dr. F.C. Beikert ist und war für die Fa. Pfizer als Referent tätig und führt für die Fa. Pfizer klinische und versorgungswissenschaftliche Studien durch.

Literatur

1. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA et al (2010) Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 162(3):633–636
2. Benoit S, Hamm H (2007) Childhood psoriasis. *Clin Dermatol* 25:552–562
3. De Jaeger ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM (2010) Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 62:1013–1030
4. Hawrot AC, Metry DW, Theos AJ, Levy ML (2006) Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients. *Pediatr Dermatol* 23:67–71
5. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S et al (2007) REACH study group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 132(3):863–873, quiz 1165–1166
6. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A et al (2010) Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 105(6):1430–1436
7. Kress DW (2006) Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 54:126–128
8. Lamot L, Bukovac LT, Vidovic M et al (2011) The „head-to-head“ comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 29(1):131–139
9. Langley RG, Paller AS, Hebert AA et al (2010) Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 64(1):64–70
10. Leman J, Burden D (2001) Psoriasis in children, a guide to its diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 3:673–680
11. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al (2000) Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric rheumatology collaborative study group. *N Engl J Med* 342(11):763–769
12. Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P (2009) Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl* 106:25–31
13. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG et al (2008) Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 358(3):241–251
14. Papoutsaki M, Costanzo A, Mazzota A et al (2006) Etanercept for the treatment in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 154:181–183
15. Raychaudhuri SP, Gross J (2000) A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 17:174–178
16. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J et al (2009) Retrospective evaluation of the safety and effect of adalimumab therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 104(12):3042–3049
17. Stähle M, Atakan N, Boehncke WH et al (2010) Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(10):812–818
18. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH et al (2011) Therapy of psoriasis in childhood and adolescence – a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 9(10):815–823
19. Viola F, Civitelli F, Di Nardo G et al (2009) Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 104(10):2566–2571
20. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K (2001) Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 17:174–178

Hier steht eine Anzeige.