

3.8. Neurologische Erkrankungen: Welche Behandlungen sind für Psoriasis-Patienten mit neurologischen Erkrankungen geeignet?

Es wurde ein narrativer Review der vorhandenen Literatur durchgeführt.

Ergebnisse/Empfehlungen:

Systemische Standardtherapie

Ciclosporin

Neurotoxizität ist eine gut etablierte Komplikation des Ciclosporins, obwohl sie in der Literatur erstaunlich wenig Beachtung findet. Eine umfassende Übersicht ²⁵⁷, die sich auf Daten (hauptsächlich) aus der Transplantationspopulation bezieht, schätzt, dass bei 10 bzw. 28 % der Patienten, die Calcineurin-Inhibitoren erhalten, neurotoxische Nebenwirkungen auftreten, die von leichten Parästhesien und peripheren Neuropathien bis hin zu zentral vermittelten Komplikationen, wie veränderte Kognition, Sehstörungen und Krampfanfällen, reichen. Am häufigsten wurden dabei Tremor und Parästhesien registriert und in den ersten Studien zur Psoriasis waren 40 bzw. 25 % der Teilnehmer, die 5 mg/kg ²⁵⁸ erhielten, davon betroffen. Calcineurin ist der Hauptbestandteil des Nervengewebes und spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Nervenzellenfunktion und der Neurotransmission ^{259,260}; die Toxizität ist dosisabhängig und weitgehend reversibel. Ciclosporin überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne Weiteres, jedoch können Bedingungen, die deren Integrität stören, wie z.B. neurodegenerative Erkrankungen, systemische Infektionen oder Bluthochdruck, die Patienten möglicherweise auch anfälliger für die neurotoxischen Wirkungen von CsA ²⁵⁹ machen. Zusätzliche Faktoren wie die CsA-bezogene Hypomagnesiämie ²⁶¹ können ebenfalls dazu beitragen. Es wurden keine Studien identifiziert, die speziell über die Ergebnisse bei Menschen mit bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen berichten, die mit CsA gegen Psoriasis behandelt wurden. Die bestehenden Leitlinien und die Fachinformationen nennen neurologische Erkrankung nicht als eine Kontraindikation für die Behandlung.

Fumarsäureester

Dimethylfumarat (DMF) wurde in jüngerer Zeit für den Einsatz bei Psoriasis zugelassen und entwickelt und ist ebenfalls eine zugelassene Behandlung bei multipler Sklerose (MS) (in ²⁶² besprochen) in Dosen von 240 mg BID. Fumarate könnten eine Option für die Psoriasis-Behandlung bei Menschen mit einer etablierten MS sein. Es gab insgesamt neun Berichte über eine bestätigte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten mit Psoriasis, die mit Fumaraten behandelt wurden; sechs mit Fumaderm[®], zwei mit Psorinovo[®] (eine DMF-Formulierung mit einer verzögerten Freisetzung) und einer mit zusammengesetzten

Fumarsäureestern ²⁶³⁻²⁷¹. In allen Fällen wird angenommen, dass ein gewisser Grad an Lymphopenie und/oder andere Faktoren, die zur PML beitragen, dabei von direkter ätiologischer Relevanz waren.

Methotrexat

Die ZNS-Toxizität ist ein gut bekannte UAW von hochdosiertem MTX, insbesondere bei intrathekaler Verabreichung. Es wurden nur selten Fälle einer reversiblen Leukoenzephalopathie unter niedrig dosiertem oralem und s.c. MTX berichtet (siehe ^{272,273} für neuere Berichte und Übersichtsarbeiten). Die Fachinformationen geben dazu Schläfrigkeit, Ataxie, verschwommenes Sehen sowie vorübergehende subtile kognitive Funktionsstörungen, Stimmungsschwankungen und ungewöhnliche kraniale Empfindungen an, UAW, über die auch gelegentlich bei niedrig dosiertem MTX berichtet wurde. Es wurden keine Studien identifiziert, die speziell über die Ergebnisse bei Menschen mit vorbestehenden neurologischen Erkrankungen berichten, die mit MTX wegen Psoriasis behandelt wurden. Die bestehenden Leitlinien und die Fachinformationen nennen neurologische Erkrankungen nicht als eine Kontraindikation für die Behandlung mit MTX.

Biologische Therapie

TNF-Antagonisten

In-vitro-, Maus- und Humandaten deuten darauf hin, dass TNF eine wichtige Rolle in der Pathogenese von entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen spielt (in ²⁷⁴ besprochen). Ein erster Bericht über eine erhöhte Läsionsaktivität bei zwei MS-Patienten, die Infliximab ²⁷⁵ erhielten, sowie der Entzug von Lenercept (ein löslicher p55-Rezeptor, der für die Behandlung von MS entwickelt wurde) aufgrund der zunehmenden Schwere und Dauer der Symptome bei den Probanden klinischer Studien, führte jedoch zu einem erhöhten Bewusstsein für das potentielle Risiko einer Therapie mit TNF-Antagonisten im Zusammenhang mit MS. Kürzlich ²⁷⁶ wurde gezeigt, dass der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs1800693 im TNFRSF1A-Gen, das mit MS, nicht aber mit Psoriasis (oder anderen Autoimmunerkrankungen) assoziiert ist, eine neue, lösliche Form von TNFR1 direkt exprimiert, die TNF blockieren kann, was einer kausalen Beziehung zwischen TNF-Antagonismus und Demyelinisierung weitere biologische Plausibilität verleiht.

Alle fünf TNF-Antagonisten wurden mit einer Verschlechterung der MS und/oder einer neu einsetzenden zentralen Demyelinisierung in Verbindung gebracht, die Mahil et al. und Bosch et al. ^{277,278} zusammengefasst haben. Es wurden Fallberichte über neuere lizenzierte Anti-TNF-Wirkstoffe (Golimumab ^{279,280} und Certolizumab ²⁸¹) beschrieben. Von 84 Fällen zentraler Demyelinisierung, die bei Patienten mit Psoriasis gemeldet wurden, trat die Mehrzahl innerhalb

des ersten Jahres der Therapie auf; 33% (25/76) erreichten eine vollständige Genesung nach Beendigung der Anti-TNF +/- Begleittherapie, 72% (55/76) erreichten keine vollständige klinische Genesung nach Beendigung der Therapie mit TNF-Antagonisten. Es gab 14 Fälle einer sich verschlechternden neurologischen Erkrankung trotz des Absetzens der Anti-TNF-Therapie und mehrere Berichte über neue, klinisch stumme Läsionen, die erst bei Nachuntersuchungen entdeckt wurden^{277,280-291}.

Eine Fallkontrollstudie bei rheumatoider Arthritis unter Verwendung kanadischer Schadensregulierungsansprüche und elektronischer Krankenakten einer Datenbank, zeigte einen Trend zu einer erhöhten Demyelinisierungsrate bei 891 Patienten ohne Risikofaktoren für eine Demyelinisierung. Die Autoren schlugen vor, dass eine Therapie mit TNF-Antagonisten das Risiko demyelinisierender Ereignisse um ungefähr 30 % erhöhen könnte, obwohl dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war (angepasstes Odds-Ratio 1,31 [95% CI 0,68 bis 2,50])²⁹². Jedoch haben bis heute Studien- und Pharmakovigilanz-Registerdaten kein erhöhtes Risiko gezeigt. Dies könnte aber mit einer niedrigen Gesamtinzidenz sowie dem Ausschluss besonders gefährdeter Personen zusammenhängen.

In Bezug auf periphere Erkrankungen wurden alle Formen von demyelinisierenden Neuropathien, einschliesslich des Guillain-Barrée-Syndroms, des Miller-Fisher-Syndroms, der multifokalen motorischen Neuropathie mit Leitungsblockaden, des Lewis-Sumner-Syndroms und der chronischen Polyradikuloneuritis in Verbindung mit einer Therapie mit TNF-Antagonisten berichtet, obwohl die Anzahl der Fallberichte in der Literatur im Vergleich zur zentralen Demyelinisierung geringer ist^{278,293,294}. Ein Bericht über fünf Patienten mit längerfristigen Daten (bis 3-4 Jahre) wies darauf hin, dass eine einmal ausgelöste chronische demyelinisierende Neuropathie persistieren oder rezidivieren kann, unabhängig davon, ob der TNF-Antagonist abgesetzt wird²⁹⁴. Isolierte Fälle von axonalen und vaskulitischen Neuropathien werden ebenfalls berichtet²⁷⁸. Die Psoriasis-Leitlinien der USA, Großbritanniens und Deutschlands raten alle zur Vermeidung oder Vorsicht mit TNF-Antagonisten bei Patienten mit einer Demyelinisierung und auch zur Vorsicht bei Risikopatienten.

IL12/23-Signalweg-Hemmer

Die IL (Interleukin) 12 p40-Zytokin-Familie (IL-12 und IL-23) ist erheblich an der Pathogenese sowohl der MS als auch an der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) beteiligt, einem Tiermodell, das viele klinische und histologische Merkmale der MS nachahmt. Dies veranlasste eine Phase-II-Studie, in der die Rolle von Ustekinumab bei Patienten mit schubförmiger und remittierender MS untersucht wurde. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip 1:1:1:1:1 Placebo oder 27 mg, 90 mg oder 180 mg Ustekinumab alle vier Wochen oder 90 mg Ustekinumab alle acht Wochen bis zur 23. Woche zugeteilt. Insgesamt erhielten 200

Patienten somit mindestens eine Dosis Ustekinumab. Diese Studie ergab weder Belege für einen Nutzen, noch wurden im Vergleich zu Placebo Hinweise auf eine Verschlechterung der neurologischen Erkrankung oder ein Anstieg der UAW beobachtet. Bis heute gab es einen Fallbericht über eine primär progrediente MS bei einer Patientin, die Ustekinumab bei therapierefraktärem Morbus Crohn ²⁹⁵ einnahm, wobei die ersten neurologischen Symptome etwa ein Jahr nach Therapiebeginn bei ihr auftraten. Sie hatte vor der Behandlung mit Ustekinumab eine Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten (Infliximab, Adalimumab und Certolizumab) erhalten. Hinsichtlich der peripheren demyelinisierenden Erkrankung wurde ein einziger Fall von Guillain Barré bei einem 23-jährigen Mann mit refraktärem Morbus Crohn ein Jahr nach Beginn der Behandlung mit Ustekinumab berichtet, der zuvor mit Adalimumab ²⁹⁶ behandelt worden war. Ein weiterer isolierter Fall von einer peripheren Neuropathie unbekannter Ätiologie, nach einer dreimaligen Verabreichung von Ustekinumab, wurde in einer beobachtenden, retrospektiven 5-Jahres-Folgestudie zu Ustekinumab bei Psoriasis ²⁹⁷ berichtet. Darüber hinaus wurde über den ersten Fall eines reversiblen hinteren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS) bei einer 65-jährigen Frau mit Psoriasis berichtet, die über 2,5 Jahre lang Ustekinumab erhielt. Sie stellte sich mit einer geringgradigen Hypertonie, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und mehreren Krampfanfällen vor. Computertomographien und Magnetresonanzbilder ihres Kopfes zeigten charakteristische Befunde der RPLS. Es kam zu einer vollständigen klinischen Genesung und einer Umkehrung der radiologischen Befunde, was ebenfalls als typisch für RPLS ²⁹⁸ angesehen wird. Es wurden keine Daten zu den neueren p19-Inhibitoren identifiziert.

IL-17-Signalweg-Hemmer

Der IL 17A/F-Signalweg ist sowohl bei Psoriasis als auch bei multipler Sklerose involviert, wobei bei beiden Erkrankungen erhöhte IL-17A- und IL-17F-Spiegel festgestellt wurden ²⁹⁹. Randomisierte, kontrollierte Daten der Phase II haben ermutigende Ergebnisse mit Secukinumab gezeigt, die mit einer Verringerung sowohl der Anzahl der aktiven als auch der neuen MRT-Hirnläsionen bei Patienten mit schubförmiger MS einhergingen, die um 49% bzw. 67% reduziert wurden ³⁰⁰; dies muss jedoch noch in weiteren Studien repliziert werden. In der Literatur gibt es fünf Fälle von Patienten, die Secukinumab zur Behandlung immunvermittelter Entzündungskrankheiten mit begleitender MS erhielten. Unter dieser Therapie blieb bei 80% (4/5) der Patienten die MS-Erkrankung stabil und es kam zu einer Remission von Psoriasis/Psoriasis-Arthritis/ankylosierender Spondylitis. 20% (1/5) hatten einen Rückfall der MS und benötigten eine Behandlung mit Rituximab ³⁰¹⁻³⁰⁴. Es gibt keine de novo-Fälle von zentraler Demyelinisierung mit Secukinumab, jedoch sind noch Langzeit-Sicherheitsdaten

erforderlich. Es wurden keine Daten zu anderen IL17-Wirkstoffen (Ixekizumab, Brodalumab) identifiziert.

Zusammenfassung der Empfehlungen

Mit Ausnahme der TNF-Antagonisten kann jede der konventionellen oder biologischen Behandlungen bei Patienten mit gleichzeitig bestehender neurologischer Erkrankung eingesetzt werden. Obwohl über Neurotoxizität bei CsA und (selten) bei MTX berichtet wird, gibt es keine Hinweise darauf, dass Personen mit einer bereits bestehenden neurologischen Erkrankung darunter einem erhöhten Risiko ausgesetzt wären. Der kausale Zusammenhang zwischen TNF-Antagonisten und einer Demyelinisierung muss jedoch noch bewiesen werden, obwohl die sich häufenden anekdotischen Berichte, die biologische Plausibilität und der Expertenkonsens darauf hindeuten, dass diese Medikamentenklasse bei Patienten mit einer eindeutigen Vorgeschichte einer zentralen Demyelinisierung vermieden werden sollte. Angesichts des Nachweises einer genetischen Grundlage für MS³⁰⁵ und der Tatsache, dass asymptotische Verwandte ersten Grades morphologische Hinweise auf eine subklinische Erkrankung und/oder oligoklonale Banden im Liquor haben können (überprüft in³⁰⁶), erscheint es ratsam, TNF-Antagonisten auch in dieser Gruppe nur mit Vorsicht einzusetzen. Dimethylfumarat ist für den Einsatz bei MS zugelassen und kann daher eine bevorzugte Erstlinien-Option sein, jedoch wird die Überwachung der peripheren Leukozytenzahl dringend empfohlen, um das Risiko einer PML zu minimieren. Ustekinumab und anti-IL17 stellen dabei alternative Behandlungsmöglichkeiten dar.

Die Verwendung von Fumaraten bei Psoriasis-Patienten mit multipler Sklerose kann empfohlen werden.	↑	STARKER KONSENS KONSENSBASIERT
Eine Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten bei Psoriasis-Patienten mit der Diagnose multiple Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Krankheit wird nicht empfohlen.	↓↓	
Bei Psoriasis-Patienten mit einem Verwandten ersten Grades mit multipler Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung kann eine Therapie mit TNF-Antagonisten nicht empfohlen werden , wenn andere geeignete Therapieoptionen verfügbar sind.	↓	