



POCKET GUIDE

Generalisierte **P**ustulöse **P**soriasis

Wissenschaftliche Bearbeitung:
Prof. Dr. med. Matthias Augustin
Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz



Boehringer
Ingelheim

Abkürzungsverzeichnis

ACH	Acrodermatitis continua Hallopeau
AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
AP1S3	Adaptor-related protein complex 1, sigma 3 subunit
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CARD14	Caspase recruitment domain family member 14
CRP	C-reaktives Protein
DITRA	Deficiency of interleukin-36 receptor antagonist
DLQI	Dermatology life quality index
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EQ-5D	EuroQol 5-D
ERASPEN	European rare and severe psoriasis expert network
GMA	Granulozyten-Monozyten-Apherese
GPP	Generalisierte Pustulöse Psoriasis
GPPGA	Generalized pustular psoriasis physician global assessment
GPPASI	Generalized pustular psoriasis area and severity index
HLA-Cw6	Humane Leukozytenantigene, Cw6-Allel
IL	Interleukin
IL36RN	Interleukin-36-Rezeptorantagonist
NRS	Numerische Ratingskala
PCP	Psoriasis cum pustulatione
PPBest	Psoriasis-Pustulosa-Register
PPP	Palmoplantare Pustulose
PsA	Psoriasis-Arthritis
PUVA	Psoralen plus UV-A
SF-36	Short Form-36 Gesundheitsfragebogen
SpA	Spondyloarthritis
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala

Begleitende Arbeitshilfe:

GPPmeter, Version 1.0 2022

In Kooperation mit:

Hautnetz Hamburg e.V.

Förderverein PsoNet in Deutschland - Regionale Psoriasisnetze

PsoBest - Deutsches Psoriasis-Register

PPBest - Psoriasis-Pustulosa-Register

Inhalt

1	Definition	04
2	Symptome und Verlauf	06
3	Ätiologie	08
4	Anamnese und Diagnostik	10
5	Krankheitslast	22
6	Therapie	24
7	PPBest	29
8	Anhang	30

1 Definition

GPP – Generalisierte Pustulöse Psoriasis

- Akut auftretende, disseminierte, schwere, autoinflammatorische, pustulöse Hauterkrankung mit Systembeteiligung
- Klinisch und genetisch eigenständige Entität, in 40–60% der Fälle mit Psoriasis vulgaris assoziiert

ERASPEN-Kriterien

- Primär sterile, makroskopisch sichtbare Pusteln auf nichtakraler Haut
- Kann auftreten:
 - mit oder ohne systemische Entzündung
 - mit oder ohne Psoriasis vulgaris
 - entweder rezidivierend (> 1 Schub)
 - oder persistierend (> 3 Monate)

Typisches klinisches Bild der GPP



Stellung der GPP innerhalb der Psoriasis-Erkrankungen

- GPP ist zwar eine eigene Entität, weist aber zur Gruppe der Psoriasis-Erkrankungen eine genetische und phänotypische Nähe auf
- Sie zählt historisch nach den morphologischen Kriterien zu den pustulösen Formen der Psoriasis (Abb. 1)

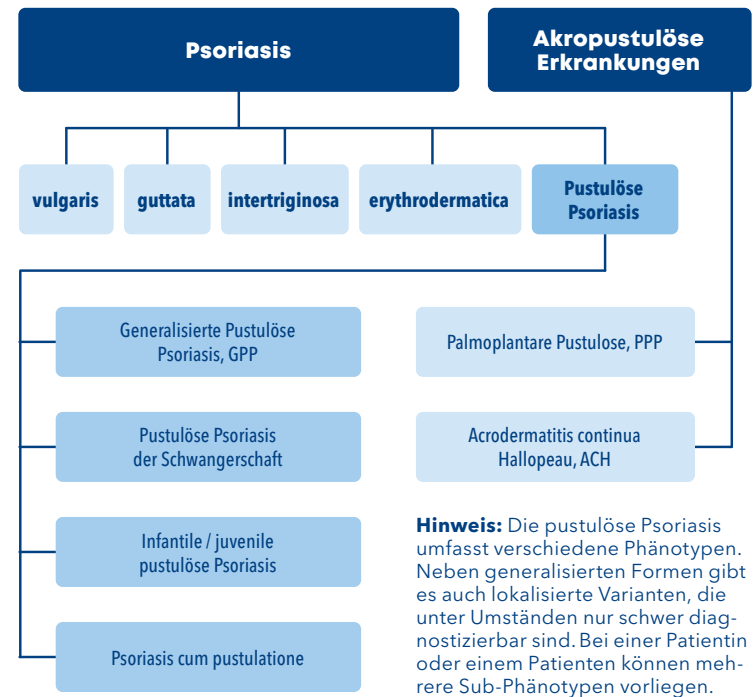


Abb. 1: Psoriasis-Erkrankungen nach der historischen, morphologisch orientierten Einteilung

2 Symptome und Verlauf

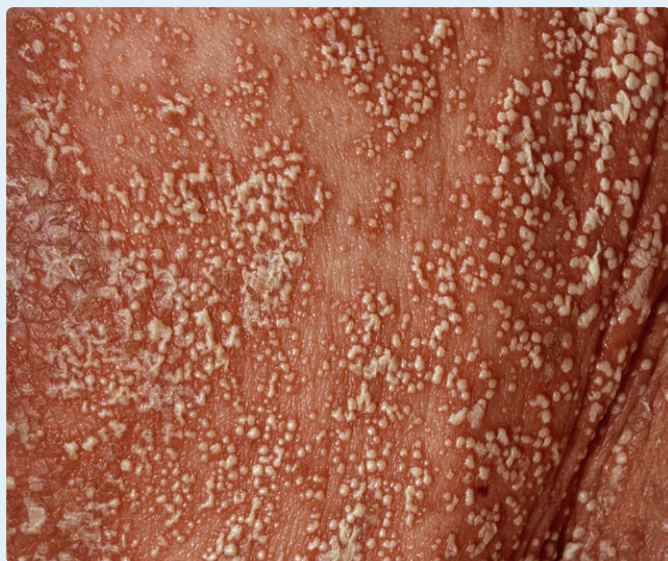
Klinische Merkmale

- Im akuten Schub schwere, weitgehend generalisierte Dermato-se mit multiplen sterilen Pusteln
- Meist schwere Allgemein-symptomatik
- Starkes Krankheitsgefühl
- Häufig mit internistischen Komplikationen bis zu Organversagen
- Lebensbedrohliche Zustände aufgrund von Komorbidität und systemischen Komplikationen beschrieben

Typische Hautsymptome

- Multiple bis flächige Pusteln, durch Konfluenz Pustelseen
- Ausgeprägte Erytheme
- Schuppung
- Hautschmerzen
- Pruritus
- Brennen

Typisches klinisches Bild der GPP



Typische Allgemein-symptomatik

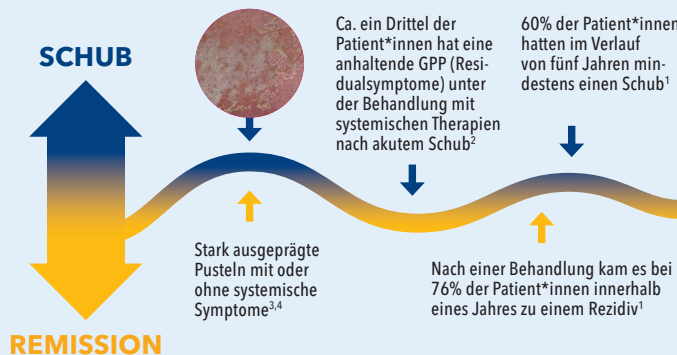
- Fieber
- Lymphknoten-Schwellungen
- Starkes Unwohlsein und Krankheitsgefühl
- Abgeschlagenheit bis Apathie
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen
- Labor: akute Entzündungszeichen mit Leukozytose, CRP-Erhöhung

Verlauf

- Klinisch heterogener Verlauf mit wiederkehrenden Schüben oder als persistierende Erkrankung mit intermittierenden Schüben
- Patientenweise variabler Schweregrad bei jedem Schub

Der Verlauf der GPP ist nicht vorhersehbar^{1,2}

Die GPP kann rezidivierend (mit wiederkehrenden Schüben) oder persistierend (mit periodischen Schüben) verlaufen.³



Die Abgrenzung von „Ende eines akuten Schubes“ und „Remission“ ist oft sehr schwierig, da viele Patient*innen keine komplette Erscheinungsfreiheit erreichen.

3 Ätiologie

GPP ist eine genetisch determinierte Erkrankung:

- Mutationen an *IL36RN*, *AP1S3*, *CARD14*, aber keine Assoziation mit *HLA-Cw6*
- Funktionsverlust-Mutationen von *IL36RN* bei Mehrheit der Patient*innen mit GPP nachgewiesen: Häufigkeit der Mutationsallele von *IL36RN* bei GPP fast 24%, Häufigkeit bei ACH ~17% und palmoplantarer Pustulose/PPP 0,6~5%
- Asiaten und Hispanics/Latinos haben im Vergleich zu Kaukasiern eine höhere Wahrscheinlichkeit, an GPP zu erkranken
- Diese Unterschiede spiegeln höchstwahrscheinlich das Vorhandensein bevölkerungsspezifischer, seltener genetischer Varianten wider, die mit pustulöser Psoriasis assoziiert sind

Pathogenese

- GPP könnte ein Teil eines Syndroms sein, das durch einen Mangel an Interleukin-36-Rezeptor-Antagonisten ausgelöst wird (deficiency of interleukin-36 receptor antagonist, DITRA)
- IL-36Ra ist ein natürlicher Antagonist von IL-36, das zur IL-1-Zytokinfamilie gehört. Epithelzellen, wie Keratinozyten, exprimieren große Mengen an IL-36 α , IL-36 β und IL-36 γ
- Die Überexpression von IL-36-Zytokinen spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von GPP
- Wissenschaftliche Daten bestätigen die Dominanz von IL-17 und IL-23 bei Psoriasis vulgaris gegenüber der Dominanz von IL-36 (zusammen mit einer starken Infiltration neutrophiler Granulozyten) bei GPP

Epidemiologie

- Wenige Tausend Menschen erkranken jährlich in Deutschland an GPP
- 250-500 werden jährlich stationär behandelt
- Frauen > Männer
- Alter: Median 40-60 Jahre, alle Altersgruppen möglich

Autoinflammation

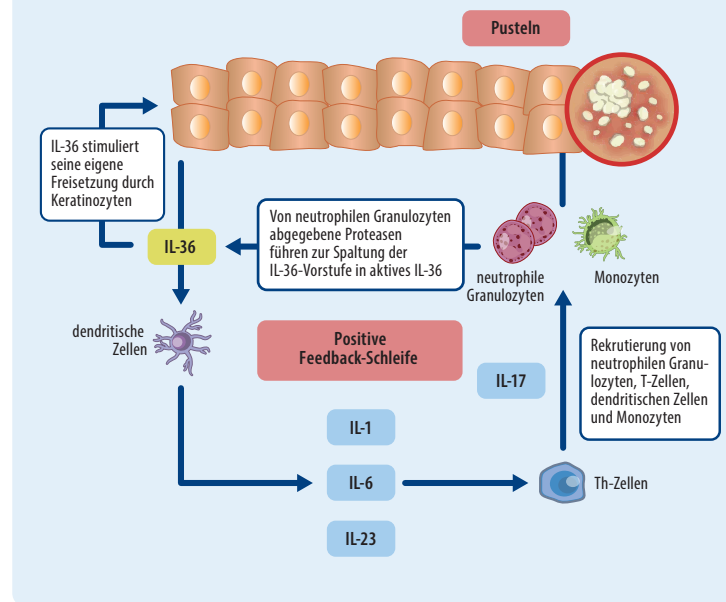


Abb. 2: IL-36 treibt die Pathogenese von GPP^{1,2}

Triggerfaktoren

Von etwa 40-70% der Patient*innen werden Auslösefaktoren benannt, am häufigsten:

- Arzneimittel
- Schwangerschaft
- Infektionen
- „Stress“

4 Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese ist Voraussetzung für die Diagnose der GPP

Themen	Merkmale
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> • Absetzen von systemischen Kortikosteroiden • Behandlung mit typischen Arzneimitteln, beispielsweise Lithium, Betablocker, Malariamedikamente
Umwelt	<ul style="list-style-type: none"> • UV-Strahlung oder reizende topische Substanzen
Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Virale Atemwegsinfektionen, darunter Rhinovirus und Coronavirus sowie Infektionen mit Retroviren
Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft Die Erkrankung manifestiert sich meistens im zweiten bis dritten Trimenon der Schwangerschaft
Stress	<ul style="list-style-type: none"> • Emotionaler Stress

Diagnostik

Labortests

- **Empfohlen und erforderlich**, um den Schweregrad der Krankheit zu bestimmen und Komplikationen zu erkennen
- **Ungenügende Sensitivität und Spezifität** für die Diagnose der GPP kann dazu führen, dass Therapien eingeleitet werden, die bei der GPP nicht wirken

Laborwerte

Pathologische Parameter	Häufigkeit	Notwendige Bestimmung	Interpretation
Leukozytose, Linksverschiebung	Häufig	Differential-Blutbild	Beides Zeichen der systemischen Inflammation; Schweregradmarker und Verlaufspareter
CRP, Erythrozytensedimentationsrate (ESR)	Häufig erhöht	CRP, ESR	Beides Zeichen der systemischen Inflammation; Schweregradmarker und Verlaufspareter
Transaminasen-Erhöhung	Gelegentlich	GOT, GPT, GGT Hepatitis-Serologie	Hepatopathie als Komorbidität oder als Folge der Systementzündung; Hepatitis als Trigger ausschließen
Erhöhte Nierenwerte	Gelegentlich	Kreatinin, Harnstoff Urinstatus	Nephropathie als Komorbidität oder als Folge der Systementzündung; Nephritis als Trigger der GPP ausschließen
Erhöhter Immunglobulinspiegel	Häufig	IgG und IgA	Zeichen der systemischen Inflammation; Schweregradmarker
Albumin	Häufig	Albumin i.S.	Hypoalbuminämie; Schweregradmarker
Antistreptolysin (ASL) O	Seltener	ASL-O-Titer i.S.	Zeichen einer vorausgehenden Streptokokkeninfektion, z. B. Tonsillitis
Rheumafaktor	Selten	Rheumafaktor i.S.	In Verbindung mit Klinik Hinweis für RF-neg. rheumatoide Arthritis, darunter PsA, SpA



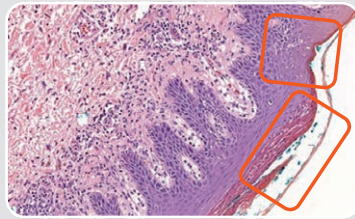
Die Laborbefunde sind nicht GPP-spezifisch und stützen die GPP-Diagnose nur im Zusammenspiel mit anderen klinischen Anzeichen, Haut- und systemischen Symptomen und der häufigen Komorbidität.

4 Diagnostik

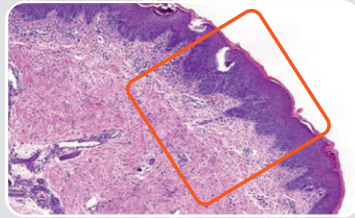
Zur Unterstützung der Diagnose werden Hautbiopsien empfohlen

Die GPP ist charakterisiert durch ausgeprägte neutrophile und mononukleäre entzündliche Infiltrate in der Epidermis, die zur Bildung steriler, makroskopisch sichtbarer Pusteln führen.

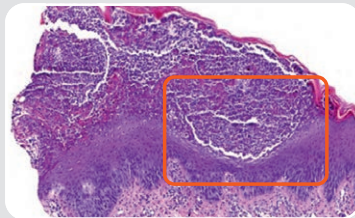
Munro- und Kogoj-Mikroabszesse



Vaskuläre Ektasie und spongiforme Pusteln

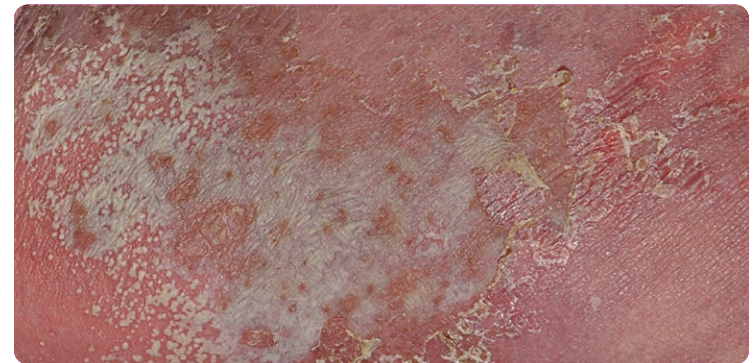
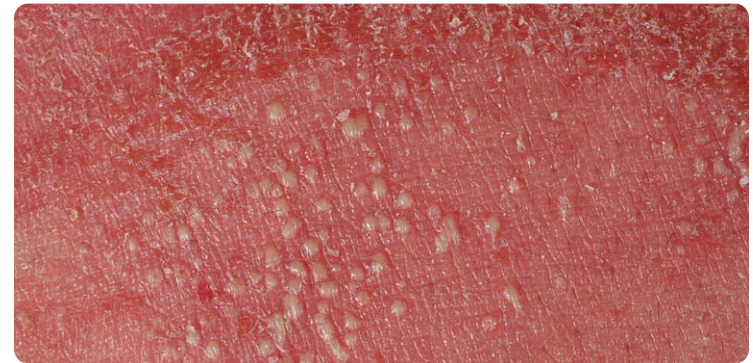


Ausgeprägtes neutrophiles Infiltrat



Zusammenfassung Diagnosestellung

- Anamnese mit akutem, foudroyantem Verlauf
- Komorbidität abklären
- Generalisierte Hautsymptome mit Pustulose
- Labor: Biopsie, Allgemein-/Entzündungsdiagnostik
- Systembeteiligung mit Fieber und starkem Krankheitsgefühl



TIPP: Zur Diagnostik und Schweregradbestimmung siehe GPPmeter

4 Diagnostik

Scoring

Klinische Tools können dabei helfen, das Ansprechen auf die Behandlung zu bewerten. In der Versorgung bietet sich der GPPASI an; in klinischen Studien wurde auch der GPPGA eingesetzt.

GPPGA – Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment^{1, 2}

- Der GPPGA-Score wird aus den drei Komponenten „Pusteln“, „Rötung“ und „Schuppung“ gebildet
- Die drei werden einzeln nach der Skala von 0 bis 4 eingeschätzt, dann der Mittelwert gebildet
- Der Mittelwert wird durch Rundung dem GPPGA-Gesamtwert zugeordnet

Mittelwert aus Pusteln, Rötung und Schuppung	GPPGA Gesamtwert	Beschreibung
0	0	Keine (clear)
> 0 bis < 1,5	1	Leicht (almost clear)
≥ 1,5 bis < 2,5	2	Mittel (mild)
≥ 2,5 bis < 3,5	3	Stark (moderate)
≥ 3,5	4	Sehr stark (severe)

GPPASI – Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index

- Angepasster PASI, bei dem die Komponente „Induration“ durch „Pusteln“ ersetzt wurde
- Eine numerische Skala für das allgemeine Krankheitsstadium der GPP-Patient*innen

Wert	Erythem	Pustelbildung	Schuppung
0 Keine (clear)	Normal oder post-inflammatorische Hyperpigmentierung	Keine sichtbaren Pusteln	Keine Schuppen- oder Krustenbildung
1 Leicht (almost clear)	Schwaches, diffuses Rosa oder schwaches Rot	Geringe Dichte gelegentlicher kleiner diskreter Pusteln (nicht koaleszierend)	Oberflächliche fokale Schuppung oder Krustenbildung, die auf die Peripherie der Läsionen beschränkt ist
2 Mittel (mild)	Schwaches Rot	Mäßig dichte, gruppierte, diskrete kleine Pusteln (nicht koaleszierend)	Vorwiegend feine Schuppung oder Krustenbildung
3 Stark (moderate)	Leuchtend Rot	Pusteln mit hoher Dichte und teilweise Koaleszenz	Mäßige Schuppung oder Krustenbildung auf den meisten oder allen Läsionen
4 Sehr stark (severe)	Tief feuriges Rot	Sehr dichte Pusteln mit Pustelseen	Starke Schuppung oder Krustenbildung auf den meisten oder allen Läsionen

*Individueller Wert für jede Körperregion = Körperregion-Faktor (Kopf = 0,1, obere Gliedmaßen = 0,2, Rumpf = 0,3, untere Gliedmaßen = 0,4) x Flächenwert der Körperregion x Summe der Komponentenwerte für den Schweregrad in der Körperregion.

GPPASI-Gesamtwert = Summe der Einzelwerte aus allen Körperregionen.

4 Diagnostik

Schweregrade zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Pusteln



1 = Leicht



2 = Mittel



3 = Stark

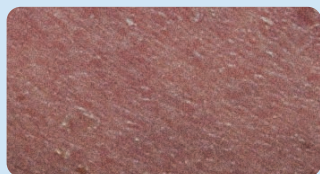


4 = Sehr stark

Erythem



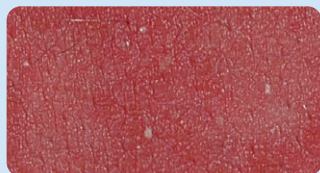
1 = Leicht



2 = Mittel

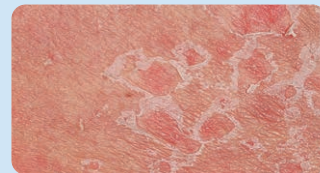


3 = Stark

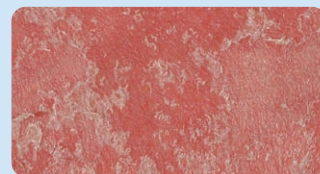


4 = Sehr stark

Schuppung



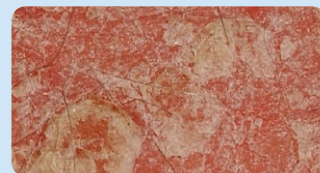
1 = Leicht



2 = Mittel



3 = Stark



4 = Sehr stark

Hinweis

Die Behandlungsent-scheidung basiert u. a. auf dem objektiven und subjektiven Schwere-grad der Erkrankung. Als Hilfestellung haben die Autoren hier eine Klassifikation von Pusteln, Erythem und Schuppung nach den Schweregraden „leicht“, „mittel“, „stark“ und „sehr stark“ vorge-nommen.

0 = keine bis
4 = sehr starke Ausprägung

4 Diagnostik

Differentialdiagnose

GPP1-7

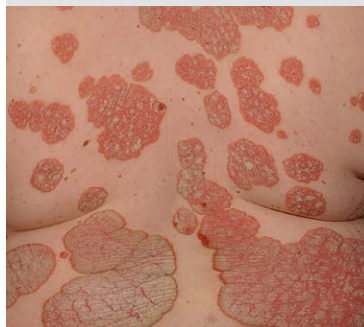
Generalisierte Pustulöse Psoriasis



- Großflächige Erytheme mit sterilen Pusteln auf nichtakraler Haut
- Rezidivierend (> 1 Schub) oder persistierend (> 3 Monate)
- Kann mit oder ohne Psoriasis auftreten
- Kann sich mit systemischen Symptomen manifestieren (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, starke Schmerzen)
- Auffällige Laborwerte (z. B. erhöhte CRP-Spiegel, Hypoproteinämie, Hypokalzämie)

PV8-9

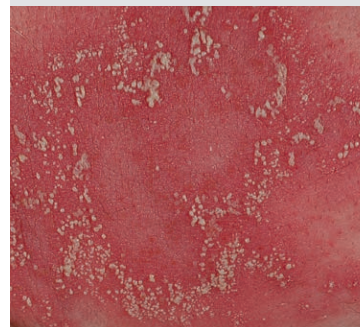
Psoriasis vulgaris



- Chronische, wiederkehrende Erkrankung, die durch schuppige, erythematöse Plaques charakterisiert ist
- Die Läsionen treten üblicherweise auf der Kopfhaut, an den Ellenbogen, im lumbosakralen Bereich und in Körperfalten auf. Auch die Nägel können betroffen sein
- Symmetrische, scharf begrenzte Plaques
- Graue/silbrig-weiße Schuppung
- Eher keine bis gering ausgeprägte systemische Symptome (z. B. Fatigue)

AGEP1-2

Akute generalisierte exanthematische Pustulose



- Durch Arzneimittel, selten durch akute Infektionen ausgelöst
- Disseminierte, sterile Pusteln auf ödematösem Erythem
- Fieber, Leukozytose, massive Neutrophilie
- Nach abruptem Beginn Dauer ca. zwei Wochen
- z.T. schwerwiegende Reaktion

PCP3-5

Psoriasis cum pustulatione



- Eruptiver Schub von frischen Pusteln, beschränkt auf Psoriasis-Plaques (innen, am Rand)
- Störungen des Allgemeinzustands (auch Fieber möglich)
- Pathogenetisch von der IL-23/ Th-17-Achse bestimmt
- Verschwinden der Pusteln nach Stunden bis Tagen
- Oft Lokalthherapie ausreichend

4 Diagnostik

Differentialdiagnose

GPP		PV	AGEP ¹	PCP
Dermatologische Merkmale				
Disseminierte, primäre Pusteln	Rote Plaques		Disseminierte, sterile Pusteln auf ödematösem Erythem	Rote Plaques
Weniger dicke, oft eher randständige Schuppen	Dicke, silbrig-weiße Schuppen		Pusteln können zu großflächigen Eiterseen konfluieren	Dicke, silbrig-weiße Schuppen
Pusteln, oft konfluierend	Gut abgegrenzt		Schuppung bei etwa 50% der Betroffenen	Gut abgegrenzt
Histologie				
Subkorneale Pusteln, gekennzeichnet durch spongiforme Pusteln von Kogoj	Verdickte Epidermis		Spongiforme subkorneale und/oder intraepidermale Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten	Verdickte Epidermis
Neutrophile Infiltrate überwiegen	Hyperproliferation/abnorme Keratinozyten-differenzierung, charakteristische neutrophile Infiltrate (Munro)		Ödem der papillären Dermis	Hyperproliferation/abnorme Keratinozytendifferenzierung, neutrophile Pusteln
-	Parakeratose		Vereinzelte apoptotische Keratinozyten	Parakeratose
Klinische Merkmale und Komorbidität				
Akuter Schub, eher protrahierter Verlauf	Chronisches Bild		Akuter Schub, eher kurzer Verlauf	Chronisches Bild
Systemische Entzündung	Subklinische systemische Inflammation		Systemische Inflammation mit Fieber bei der Hälfte der Fälle	Weniger systemische Inflammation
Häufiger Krankenhausaufenthalt (in den Schüben)	Ambulante Versorgung		Häufiger Krankenhausaufenthalt	Ambulante Versorgung, in schweren Fällen stationäre Behandlung
Risiko von schweren/tödlichen Komplikationen (Sepsis, ARDS, Herzversagen)	Geringes Risiko von akuten Komplikationen		Risiko von Komplikationen ist vom Auslöser abhängig	Geringes Risiko von akuten Komplikationen
Extrakutane Symptome (Cholestase, Cholangitis, interstitielle Pneumonie, akutes Nierenversagen)	-		Nieren- und Leberbeteiligung möglich	-
Genetik				
Einzelne Gendeterminanten	Multigene Basis		Nicht bekannt	Multigene Basis
Keine HLA-Cw6-Beteiligung	HLA-Cw6-Beteiligung		Keine HLA-Cw6-Beteiligung	HLA-Cw6-Beteiligung
Mutationen in <i>IL36RN</i> , <i>AP1S3</i> , <i>MPO</i> , <i>SERPIN3</i>	Beteiligung von Genen des Th17-Zellaktivierungsweges (<i>IL12B</i> , <i>IL23A</i> , <i>IL23R</i> , <i>TRAF3IP2</i> , <i>NFKBIZ</i>)		Nicht bekannt	Beteiligung von Genen des Th17-Zellaktivierungsweges (<i>IL12B</i> , <i>IL23A</i> , <i>IL23R</i> , <i>TRAF3IP2</i> , <i>NFKBIZ</i>)
Genexpression und Immunologie				
Veränderungen der Zytokinexpression von IL-36β, IL-36α und IL-36γ	Veränderungen der Zytokinexpression von IL-17-Zytokinen, IL-22, IL-23, IFNγ 1		Veränderungen der Expression von IL-36γ zusammen mit IL-17, IL-22, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, TNFα, CXCL8/IL-8	Veränderungen der Zytokinexpression von IL-17-Familie, IL-22, IL-23, IFNγ 1
Veränderungen des Expressionsprofils von Neutrophilen/Monozyten	Weniger Veränderung der neutrophilen Expression		Nicht bekannt	Weniger Veränderung der neutrophilen Expression
Erhebliche Veränderung der Expressionsprofile in nicht-läsionaler Haut	Geringe Veränderung der Expressionsprofile in nicht-läsionaler Haut		Nicht bekannt	Geringe Veränderung der Expressionsprofile in nicht-läsionaler Haut
Weitgehend vom angeborenen Immunsystem gesteuert	Weitgehend vom angeborenen und erworbenen Immunsystem gesteuert		Weitgehend vom angeborenen und erworbenen Immunsystem gesteuert	Weitgehend vom angeborenen und erworbenen Immunsystem gesteuert

5 Krankheitslast

Stimmen von Betroffenen

„Durch GPP komme ich oft in Situationen, in denen ich Dinge tun will, dazu aber nicht in der Lage bin. Manchmal habe ich körperliche Einschränkungen. Und manchmal bin ich deswegen depressiv. Manchmal will ich das Haus nicht verlassen. Ich scheue die Öffentlichkeit. Ich will nicht, dass andere mich so sehen. Ich will mich nur noch verstecken. Und das tue ich.“¹



„Als ich meine Diagnose erhielt, war die GPP an meinem ganzen Körper so schlimm, dass ich meine Tochter nicht hochheben konnte. Ich war physisch dazu nicht in der Lage, weil ich so starke Schmerzen hatte. Sogar wenn sie mich anfassen wollte, drehte ich mich weg, weil manchmal selbst vorsichtige Berührungen wahnsinnig wehtaten. Die Krankheit beeinträchtigt meinen Umgang mit anderen Menschen jeden einzelnen Tag.“¹



Die GPP hat einen negativen Einfluss auf

- Allgemeinbefinden
- Lebensqualität (z. B. DLQI)
- Arbeitsfähigkeit (z. B. WPAI)
- Depressivität und Ängstlichkeit (z. B. HADS)
- Fatigue (krankhafte Erschöpfung, die sich nicht durch normale Erholungsmechanismen oder Schlaf beheben lässt)

Quality-of-Life-Ergebnisse bei Pustulöser Psoriasis

Die schlechtesten Quality-of-Life-Ergebnisse wurden beobachtet bei:

- Pustulöser Psoriasis
- Palmoplantarer Psoriasis
- Psoriasis Arthritis

Im Vergleich zu anderen Psoriasisformen hatte **Pustulöse Psoriasis einen größeren Einfluss** auf:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Vitalität
- Mentale Gesundheit

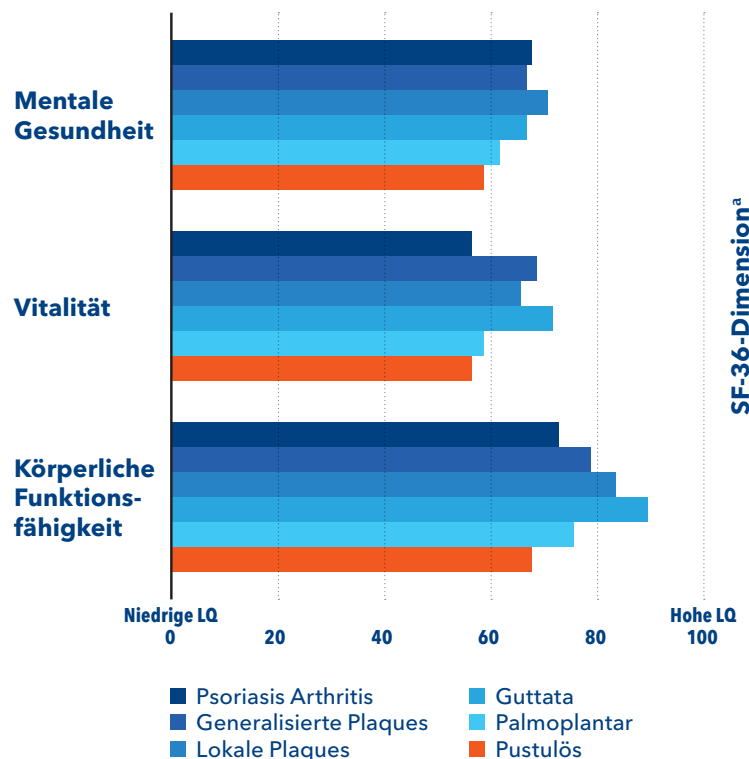


Abb. 3: Psoriasisformen und ihre Auswirkung auf die Lebensqualität¹

6 Therapie

Aktuelle Therapieempfehlungen (Stand: Februar 2022)

Grundsätze

Die Behandlungsentscheidungen basieren auf:

- Dem objektiven und subjektiven Schweregrad der Erkrankung und
- dem Vorliegen von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Therapieziele:

A Akut

1. Diagnose sichern, Schweregrad ermitteln
2. Systemreaktion reduzieren
3. Akutsymptome (Fieber, Schmerzen) kontrollieren
4. Vitalfunktionen sichern

B Überleitend

1. Hautsymptome unter Kontrolle bringen (Pustulose, Entzündung)
2. Kardiovaskuläre Symptome kontrollieren
3. Medikamente auf Erhaltungsphase überleiten
4. Komorbidität mitbehandeln

C Erhaltungsphase

1. Symptome weiter kontrollieren
2. Rezidive frühzeitig erkennen
3. Rezidivprophylaxe der Systementzündung, wenn nötig



Patient*innen-Bedürfnisse – Top 5 Ziele

Durch die Behandlung ...

1. von allen Hautveränderungen geheilt sein
2. keine Schmerzen mehr haben
3. eine Kontrolle über die Erkrankung zurückgewinnen
4. sich nicht mehr krank fühlen
5. eine klare Diagnose und Therapie finden

Expertenempfehlungen zur GPP-Schub-Therapie auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten* (Stand: Februar 2022)

Stabilisierung: Kontrolle der Entzündung – gegebenenfalls direkte Behandlung mit Biologika

Biologika

Anti-TNF α

Adalimumab, Infliximab

Anti-IL-17(R)

Bimekizumab¹, Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab

Anti-IL-(12)/IL-23

Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab, Ustekinumab

Topische Steroide
Kortikosteroide

Retinoide
Acitretin

Immunsuppressiva
Ciclosporin, Methotrexat

+/- Phototherapie



Falls erfolgreich: Fortführen der Therapie



Bei Problemen: Kombination oder Umstellung



Langfristig: Biologika-Behandlung

* Die Entscheidung, welche Therapie gewählt wird, sollte individuell erfolgen, d. h. auf die Situation der Patient*innen angepasst sein.

Nicht nur das Ausmaß der Entzündung, d. h. die Ausprägung der Pustulation, der Schuppung und die Größe der betroffenen Fläche sollten berücksichtigt werden, sondern auch der allgemeine Gesundheitszustand der Patient*innen, einschließlich des Vorhandenseins von systemischen Symptomen, sowie die Laborbefunde.

¹ Noch keine wissenschaftliche Evidenz vorhanden, da Bimekizumab erst seit 2021 zugelassen ist. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin 12 (IL-12), Interleukin-17-Rezeptor (IL-17R), Interleukin 23 (IL-23).

6 Therapie

Bisheriger Therapiestandard (Stand: Februar 2022)

Zur Behandlung werden bislang konventionelle Therapien eingesetzt, die nicht spezifisch für die GPP zugelassen sind

Standard-Immunsuppressiva haben den Nachteil, dass ihre Wirkung nur langsam einsetzt, wenn sie zur Kontrolle der akuten GPP verabreicht werden. Außerdem wird oft keine vollständige Beseitigung der Hautsymptome erreicht.

Retinoide werden häufig verschrieben, aber ihre Verwendung ist aufgrund verschiedener unerwünschter Wirkungen wie Teratogenität, Erhöhung der Serumlipide und Transaminasen, mukokutane Toxizität, Haarausfall und Skelettveränderungen begrenzt.

Kortikosteroide

- Patient*innen, bei denen ein GPP-Schub auftritt, werden häufig mit **systemischen Kortikosteroiden** behandelt, obwohl es keine Belege aus validen klinischen Studien für die Wirksamkeit und Sicherheit von Steroiden bei GPP gibt
- Die meisten Patient*innen benötigen ferner eine Erhaltungstherapie, um Schübe und Krankenhausaufenthalte zu vermeiden

Ciclosporin wirkt schneller, aber es dauert auch Tage bis Wochen, bis die Entzündung unter Kontrolle ist, weshalb systemische Steroide oder intravenöses Infliximab oft bevorzugt werden.

Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsstandard. Derzeit wird die GPP hauptsächlich nach dem Trial-and-Error-Prinzip mit Medikamenten behandelt, die für Psoriasis vom Plaque-Typ zugelassen sind, was zu suboptimalen Ergebnissen für die Patient*innen führen kann.

- Eine langfristige Anwendung von Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da ihre unerwünschten Wirkungen sowohl dosis- als auch zeitabhängig sind und selbst niedrige Dosen im Laufe der Zeit zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen können, einschließlich des Risikos eines Rebounds

Übersicht zu aktuell eingesetzten Therapien

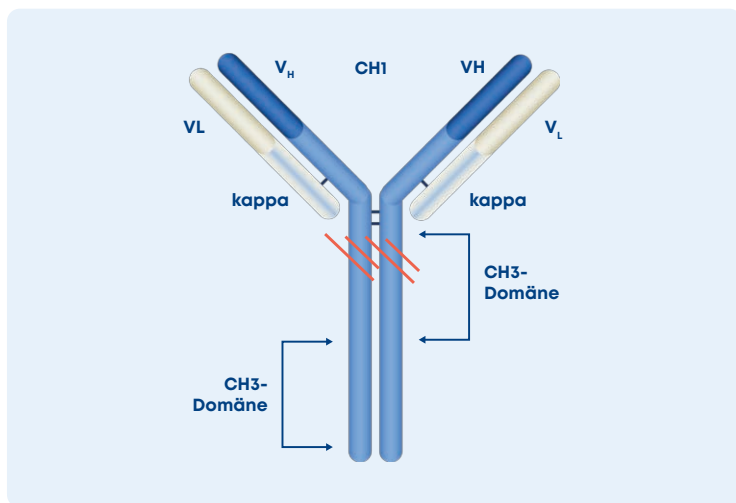
Behandlung	Spezifische Behandlung	Übliche Dosierung	Einsetzen der Wirkung ^a
Retinoide	Acitretin	25-50 mg/d, Anpassung der Dosis an klinisches Ansprechen und Nebenwirkungen ¹	Tage bis 2 Wochen ^{1,2}
Calcineurin-inhibitoren	Ciclosporin	Initial 2,5-5 mg/kg/KG/d verteilt auf zwei Gaben morgens und abends, nach klinischem Ansprechen langsame Dosisreduktion ¹	Tage bis 2 Wochen ²
Folsäure-Antagonisten	Methotrexat	5-15 (\leq 25) mg/Woche subkutan ² , 5 mg Folsäure am Folgetag oral	Wochen ²
Orale Kortikosteroide	Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison	Üblicherweise 0,5 mg/kg/KG/d Prednisolon-äquivalent initial, dann Dosisreduktion nach klinischem Ansprechen. Bei schwerem Verlauf auch 1 mg/kg/KG/d in der ersten Woche, dann Dosisreduktion ³	Schnell ⁴
Biologika	TNF-alpha-, IL-17-, IL-23p19-Inhibitoren	Siehe jeweilige Fachinformation	Wochen bis Monate ⁵

6 Therapie

Neue Behandlungsansätze sind in der Entwicklung

Ein neuartiger, gezielter therapeutischer Ansatz, der derzeit in klinischen Studien untersucht wird, ist die Blockade der IL-36-Rezeptor-Signalübertragung, die für die Pathogenese der GPP von zentraler Bedeutung ist. Phase-I- und Phase-II-Studien^{1,2,3,4} haben gezeigt, dass die Blockade des IL-36-Signalwegs

mit monoklonalen Antikörpern gegen IL-36R klinische Wirksamkeit gezeigt haben. Es kam zu einer raschen und anhaltenden Remission der klinischen Symptome – einschließlich der Haut- und systemischen Symptome sowie der von den Patient*innen angegebenen subjektiven Parameter.^{1,2}



- V-Gen: humanisiert
- Bindungsaffinität (K_D) \approx 20 pM
- F_c-Isotyp: humanes Immunglobulin G1
- Exprimiert in CHO-Zellen (chinese hamster ovary cells)
- Effektor-Mutationen: L234A und L235A

Abb. 4: Ein humanisierter monoklonaler Anti-IL-36R-Antikörper

7 Deutsches Register

Hintergrund

- PPP und GPP sind seltener als die Psoriasis vulgaris, GPP ist sogar eine äußerst seltene Erkrankung
- Weltweit besteht ein hoher Bedarf an Daten aus der Versorgungspraxis bei Ärzt*innen, Entscheidungsträgern der Politik, Kostenträgern, den Patient*innen und in der Öffentlichkeit zu GPP und PPP
- Register erfassen in systematischer, wissenschaftlicher Weise die Versorgungsroutine definierter Erkrankungen
- Die Verwendung von Registerdaten erweitert das Wissen und die Geschwindigkeit der Analysen von realen Daten zu PPP und GPP, um die Auswirkungen und die Belastung durch die Krankheit zu verdeutlichen

Registerziele

- Erkenntnisse über klinische Formen und die reale Versorgung von PPP und GPP gewinnen und ein einheitliches Langzeit-Krankheitsregister in Deutschland und nachfolgend in Europa zu etablieren

Patient*innen

- Die Patientenbasis umfasst die in den beteiligten Zentren routinemäßig dokumentierten PPP- und GPP-Patient*innen, nachdem die informierte Zustimmung eingeholt worden ist

Methodik

- Online-Register mit standardisierten Datenfeldern in Anlehnung an das deutsche Psoriasis-Register PsoBest

Einschlusskriterien

- Palmoplantare Pustulose (PPP)
- Generalisierte Pustulöse Psoriasis (GPP)
- Alter: ab 18 Jahre

Ausschlusskriterien

- Vorherrschende Psoriasis vulgaris
- Fehlendes Vermögen zur Teilnahme an einer Studie

Erstanmeldung *leicht gemacht*

- Anmelden unter: www.ppbest.de



- Starterset erhalten
- Aktiv mitmachen

8 Anhang: Literatur, Anmerkungen

Seite 7

1. Kharawala S, et al. Exp Rev Clin Immunol. 2020;16(3):239–252
2. Choon SE, et al. Int J Dermatol. 2014;53(6):676–684
3. Navarini AA, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(11):1792–1799
4. Bachelez H. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 30;100(3):adv00034

Seite 9

1. Furue K, et al. Acta Derm Venereol. 2018;98:5
2. Pfaff CM, et al. Sci Rep. 2017;7:15631

Seite 14

1. Choon SE, et al. BMJ Open. 2021. Mar 30;11(3):e043666
2. Bachelez H, et al. NEJM. 2021;385:2431–2440

Seite 18

1. Navarini AA, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(11):1792
2. Benjegerdes KE, et al. Psoriasis (Auckl). 2016;6:131
3. Marrakchi S, et al. N Engl J Med. 2011;365(7):620
4. Choon SE, et al. Int J Dermatol. 2014;53(6):676
5. Liang Y, et al. Curr Opin Immunol. 2017;49:1
6. National Center for Biotechnology Information: StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493189>. Letzter Zugriff: Januar 2022
7. Fujita H, et al. J Dermatol. 2018;45(11):1235
8. De Rosa G, et al. Reumatismo. 2007;59 (suppl 1):46
9. Langley RGB, et al. Ann Rheum Dis. 2005;64 (suppl 2):ii18

Seite 19

1. Sidoroff A. Der Hautarzt. Ausgabe 5/2014
2. Akute generalisierte exanthematische Pustulose – Altmeyers Enzyklopädie – Fachbereich Dermatologie. Letzter Zugriff: Dezember 2021
3. Psoriasis vulgaris cum pustulatione – Altmeyers Enzyklopädie – Fachbereich Dermatologie. Letzter Zugriff: Dezember 2021
4. Franz C. Psoriasis follicularis cum pustulatione. Dermatologische Monatsschrift. Ausgabe 7/1970
5. Thiel W., Kowalick L. Akt Dermatol. Ausgabe 32/2006

Seite 21

1. Creadore A, et al. JAMA Dermatol. 2022;158(2):176–183

Seite 22

1. Boehringer Ingelheim, <https://patient.boehringer-ingelheim.com/gpp/living-with-gpp>. Letzter Zugriff: Januar 2022

Seite 23

1. Sampogna F, et al. Br J Dermatol. 2006;154(5):844–849
- a Werte wurden aus der Abbildung extrapoliert; N = 380 Patienten mit Psoriasis. Gen: generalisiert; Lok: lokalisiert; SF-36: Kurzform des Gesundheitsfragebogens

Seite 27

1. Warren RB, et al. Clin Dermatol. 2008 Sep–Oct;26(5):438–447
 2. Robinson A, et al. J Am Acad Dermatol. 2012;67:279
 3. Prednisolon Fachinformation
 4. Umezawa Y, et al. Arch Dermatol Res. 2003;295 (suppl 1):S43
 5. Wang WM, et al. Expert Opin Drug Saf. 2020 Aug;19(8):969–980
- a Die ungefähren Zeiten bis zum Einsetzen der Wirkung basieren auf begrenzten Berichten; für viele dieser Wirkstoffe liegen im Zusammenhang mit der Pustulösen Psoriasis keine Informationen zur Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung oder zur Verbesserung der Erkrankung vor. Daher wurden die angegebenen Zeiten aus Studien zur Psoriasis oder zu anderen Erkrankungen abgeleitet

Seite 28

1. Bachelez H et al. N Engl J Med. 2019 Mar 7;380(10):981–983
2. Bachelez H et al. N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2431–2440
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619902>. Letzter Zugriff: März 2022
4. Gudjonsson J: Präsentation der Gallop Studiendaten, 30. Jahreskongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) am 2. Oktober 2021

Bildverzeichnis

Klinische Bilder

© Ulrich Mrowietz, UKSH, Campus Kiel 2022

Seite 7

© Massachusetts Medical Society 2019

Seite 12

© Choon 2021 (Abb. oben)

© El Sayed 2021 (Abb. Mitte, unten)

Generalisierte Pustulöse Psoriasis

ICD-10:L 40.1

Wissenschaftliche Bearbeitung:

Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Institut für Versorgungsforschung in der
Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz

Psoriasis-Zentrum
Klinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel

© **M. Augustin**



gppmeter.com

Mit freundlicher Unterstützung:

Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein

Telefon +49 (0) 613 277-0
gpp-diagnose.de