

Tipps & Caveats für die Praxis

Biologika in der Therapie der Psoriasis

Durch die Einführung der Biologika konnte das Armamentarium bei Psoriasis um hoch-effektive Substanzen erweitert werden, deren Handhabung allerdings große Sorgfalt und eine gut funktionierende Arzt-Patienten-Beziehung voraussetzt. Am 16. März 2013 referierten Experten im Rahmen einer Veranstaltung der AG Biologika der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie für niedergelassene Fachärzte über theoretische und praktische Aspekte dieser Therapie.

Zentrale Pathways als Targets

Das traditionelle Behandlungsschema bei Psoriasis ist treppenartig, wobei nach Versagen der vorangegangenen Therapie bei gegebener Indikation die nächsthöhere Kategorie zur Anwendung kommt. Auf OTC-Produkte (z.B. Emollients) folgen topische Medikamente, Phototherapie und schließlich systemische Präparate wie Cyclosporin A, Methotrexat, Retinoide oder Fumarsäure. Konventionelle Therapeutika zeigen zwar im Allgemeinen hohe Effektivität, gleichzeitig besteht aber die Gefahr toxischer Schädigungen verschiedener Organe (Leber, Niere, Knochenmark, Gastrointestinaltrakt), und auch das Potenzial der Tumorentstehung ist bei manchen dieser Medikamente erhöht. „Darüber hinaus erhalten Psoriasispatienten aufgrund von Begleiterkrankungen häufig andere Medikamente“, verwies Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Salmhofer, Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, auf das Interaktionsrisiko konventioneller Therapeutika.

Mit den Biologika steht nun zusätzlich eine moderne Option zur Verfügung, die regulierend an den pathogenetisch entscheidenden Signalwegen angreift. Adalimumab, Infliximab, Etanercept und Golimumab setzen am Tumor-Ne-

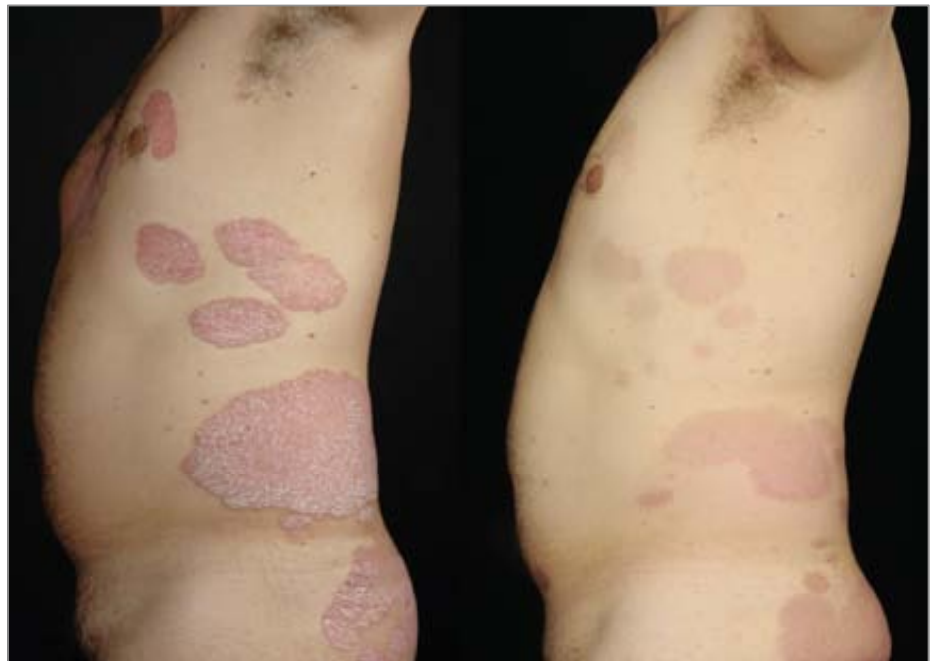


Abb. 1

kröse-Faktor alpha (TNF- α) an, der einen zentralen Stellenwert in der Pathogenese der Psoriasis innehat. Ustekinumab bindet und inaktiviert die Zytokine IL-12 und IL-23. Alle Substanzen sind Proteine (Antikörper, Fusionsmoleküle, rekombinante Zytokine) und müssen daher parenteral verabreicht werden. „Eine Indikation besteht bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und nach dem Versagen von bzw. Kontraindikation gegen systemische Therapien oder bei deren

Unverträglichkeit“, so Salmhofer. „Prinzipiell strebt man eine Dauertherapie an, da sich Pausen nicht als optimal erwiesen haben.“ Unter der Behandlung können bei einem Großteil der Patienten innerhalb von relativ kurzen Zeiträumen erhebliche Verbesserungen des Erscheinungsbildes bis hin zur Abheilung erwartet werden (Abb. 1). Mit einer Endorgantoxizität oder Medikamenteninteraktionen ist bei Verabreichung von Biologika nicht zu rechnen.

Stolperstein Antikörperbildung

Andererseits weisen Biologika wie alle systemischen Therapeutika gewisse Einschränkungen auf. Sie sind nicht für alle Patienten geeignet, können (selten) zu schweren Nebenwirkungen führen und gehen mit hohen Therapiekosten einher. In den Studien wurde bei allen Substanzen eine gewisse Tendenz zum Wirkverlust über die Zeit hinweg evident. „Immunreaktionen gegen Biologika sind möglich, da die Antikörper zum Teil Fremdeiweiße enthalten“, berichtete Salmhofer. „Aber auch bei rein humanen Antikörpern können hypervariable Regionen vom Empfänger-Immunsystem als ‚non-self‘ erkannt werden.“

Gegen hypervariable Regionen gerichtete Antikörper sind in der Lage, die Bindungsstelle zu neutralisieren; nicht neutralisierende Antikörper lassen dagegen zwar die Bindung zu, können aber die Pharmakokinetik des Wirkstoffs verändern.¹ Potenzielle Folgen umfassen Wirkverlust, rascheren Abbau, Anaphylaxie und Organpathologie.² Eine Antikörperproduktion ist bereits nach der ersten oder zweiten Applikation möglich, aber auch erst nach Jahren. Im Zusammenhang mit der Gabe von Etanercept fanden sich neutralisierende Antikörper bisher kaum oder gar nicht. Salmhofer: „Auch scheint bei Etanercept keine Assoziation zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen auf diese Therapie bzw. Nebenwirkungen zu existieren.“ Durch die konkomitante Verabreichung von Immunsuppressiva (Methotrexat, Azathioprin) lässt sich die Antikörperbildung hintanhalten.³

Was tun bei Wirkverlust?

„Wenn die Therapie nicht funktioniert, soll immer an die Möglichkeit einer mangelnden Adhärenz gedacht werden“, betonte **Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew**, Univ.-Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien. Gründe für ein Absetzen beziehen sich primär auf Wirkverlust (75%) und seltener auf Nebenwirkungen (12%).⁴ Die Häufigkeit von Therapieabbrüchen ist unter anderem vom Typ des

TNF- α -Blockers und dem Ansprechen auf eine vorherige Biologikatherapie abhängig. „Neben der Therapieadhärenz sollten Faktoren wie Änderungen in der Komedikation, intermittierende oder aktive Infektionen, Stress, Gewichtszunahme, Rauchen und körperliche Aktivität reevaluiert werden“, erklärte Tanew. Prädiktive klinische Marker oder Laborparameter, die eine Vorhersage des klinischen Ansprechens erlauben, gibt es derzeit noch nicht. Allerdings konnten Pink et al eine Korrelation zwischen der Entwicklung von antinukleären Antikörpern (ANA) bzw. Antikörpern gegen dsDNA und einem bevorstehenden Therapieversagen von TNF- α -Antagonisten feststellen.⁵

Mögliche Maßnahmen bei Eintreten eines Wirkverlustes umfassen die Änderung der Dosis und/oder der Applikationsfrequenz, die Kombination des Biologikums mit einer anderen Behandlungsform (z.B. Phototherapie, Methotrexat) und den Wechsel auf eine andere Therapie. Geringe Wirkstoffspiegel aufgrund eines beschleunigten Abbaus des Biologikums durch Anti-Drug-Antikörper können durch eine Dosiserhöhung oder eine Verkürzung der Verabreichungsintervalle wettgemacht werden. Ein Wechsel von einem Biologikum auf eine nicht biologische Therapie macht ebenso Sinn wie ein Switch innerhalb der Gruppe der TNF- α -Blocker (das Nichtansprechen auf einen TNF- α -Antagonisten schließt das Ansprechen auf einen anderen nicht aus) bzw. ein Wechsel zwischen den Biologikaklassen.

„Die ideale Sequenz ist aktuell ein viel diskutiertes Thema“, so Tanew. „Derzeit liegt nur wenig Evidenz zur Frage vor, welcher Patient welches Biologikum zuerst bekommen soll und auf welche Substanz im Fall eines Nichtansprechens umzustellen ist.“ Die allerorts ins Leben gerufenen Psoriasisregister werden einschlägige Daten zu dieser Thematik liefern. Bei mangelndem Ansprechen ist ein Switch auf jeden Fall einen Versuch wert, wie Tanew hervorhob. Mit verschiedenen Biologika durchgeführte Studien konnten eine Response-Steigerung unter dieser Strategie feststellen.

Vor der Neueinstellung

Dr. Katharina Wippel-Slupetzky, Univ.-Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, referierte über die vor und unter der Biologikatherapie zu beachtenden Faktoren. Bei gegebener Indikation und nach Ausschluss von Kontraindikationen (Tab. 1) werden vor der Einstellung ein Routine-labor (Leber, Niere, Blutfette, Hepatitisserologie, Blutbild, CRP, HIV), Tuberkulose-Screening (Anamnese, Lungenröntgen, Mendel-Mantoux-Test bzw. IFN- γ -basierende Tests wie QuantiFERON[®]-TB Gold Test) und bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest empfohlen. „Der Hautstatus inklusive Screening auf nicht melanomartige Hauttumore ist zu überprüfen und der Impfstatus zu erfragen“, so Wippel-Slupetzky. Prinzipiell sollen ausstehende Impfungen vor Beginn einer immunsupprimierenden Therapie komplettiert bzw. aufgefrischt werden. Während Totimpfstoffe unbedenklich sind, besteht gegen Lebendimpfstoffe eine Kontraindikation. Wippel-Slupetzky wies auf die Wichtigkeit der Aufklärung hin: „Den Patienten muss kommuniziert werden, dass ein Biologikum nicht zur Heilung führt und daher eine Langzeittherapie ist.“ Erfahrungsgemäß werden die Präparate nach Eintreten der Erscheinungsfreiheit immer wieder eigenmächtig abgesetzt. Notwendige Informationen umfassen weiters die Art der Anwendung sowie den Zeitpunkt, ab dem frühestens mit einem Wirkeintritt gerechnet werden kann. Darüber hinaus ist im Vorfeld abzuklären, ob das regelmäßige Erscheinen des Patienten zu den Kontrollen gewährleistet ist und ob er sich die subkutanen Injektionen selbst verabreichen kann oder sie durch den Arzt erhalten möchte. Die Lebensumstände (berufliche Belastungen, häufige Termine, Reisen) spielen eine nicht unbedeutende Rolle. „Bei dieser Therapie ist die Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient essenziell“, so Wippel-Slupetzky.

Kontrollen im Behandlungsverlauf

In den ersten 12 bis 16 Therapiewochen sollten klinische Kontrollen so-

wie Laborkontrollen (Leber, Niere, CRP, Blutbild, Blutfette) monatlich erfolgen, danach bei unkompliziertem Verlauf alle drei Monate. Wippel-Slupetzky empfahl eine PASI- bzw. PGA-Evaluierung bei Therapiebeginn und in Woche 12 bis 16 sowie in der Folge alle drei Monate. Auf Hauttumore (insbesondere nicht melanomartige Tumore) soll regelmäßig gescreent werden. Dazu erläuterte Wippel-Slupetzky: „Einmal pro Jahr erhalten alle unsere Patienten eine umfassende Kontrolle, bei der neben ausführlicher Labor- und Harnuntersuchung sowie Hautstatus auch Gewicht, Raucherstatus, Blut-

druck und EKG erhoben werden.“ Hinzu kommen Screening-Tests (nach dem 50. Lebensjahr) wie Haemocult, Koloskopie (alle zehn Jahre) sowie PSA, Mammografie (ab dem 40. Lebensjahr) und gynäkologische Evaluation. Zusätzliche Untersuchungen wie Sonografie oder Belastungs-EKG werden nur bei Bedarf durchgeführt. 12 bis 16 Wochen nach Therapiebeginn sollten eine deutliche Verbesserung des dermatologischen Erscheinungsbildes (mindestens PASI 50) und ein Anstieg der Lebensqualität eingetreten sein, andernfalls ist ein Behandlungsabbruch gerechtfertigt. Dies trifft

auch bei Wirkverlust und Auftreten schwerer Nebenwirkungen (invasive Pilzinfektionen, Hepatitis-B-Reaktivierung), Autoimmunreaktionen (Lupusartiges Syndrom, dsDNA-Antikörper) oder Infusionsreaktionen zu. Bei Eintreten einer Schwangerschaft und für die Dauer der Stillzeit soll die Therapie pausiert werden, ebenso bei schwerwiegenden Infektionen und rund um geplante Impfungen mit Lebendimpfstoffen sowie operative Eingriffe. Da Biologika den bisherigen Beobachtungen zufolge kein teratogenes Risiko mit sich bringen und im ersten Trimester noch kein relevanter plazentarer Transfer stattfindet, genügt das Absetzen nach dem positiven Schwangerschaftstest.

Absolute Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile
- Aktive Tuberkulose, andere schwere Infektionen wie Sepsis oder opportunistische Infektionen
- Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)
- Malignome (in Einzelfällen abzuwägen, z.B. Basaliom)
- Stillzeit

Relative Kontraindikationen

- Demyelinisierende Erkrankungen
- Akute Infektionen
- Autoimmunerkrankungen
- Leichte Herzinsuffizienz (NYHA I/II)
- Chronische Infektionen (z.B. HIV, Hepatitis B)
- Schwangerschaft

Tab. 1: Absolute und relative Kontraindikationen gegen eine Biologikatherapie

Entzündliche Erkrankung der Gelenke, Wirbelsäule oder Sehnen/Sehnenansätze (meist asymmetrisch oder strahlenförmig) plus mindestens drei Punkte aus folgenden Kriterien:

- Bestehende, bekannte Psoriasis (2 Punkte)
- Anamnestisch Psoriasis (1 Punkt)
- Psoriasis in der Familienanamnese (1 Punkt)
- Psoriatische Nagelbeteiligung bei aktueller Untersuchung (1 Punkt)
- Negativer Rheumafaktor (1 Punkt)
- Aktuelle oder vergangene, durch einen Rheumatologen diagnostizierte Daktylitis (1 Punkt)
- Radiologische Anzeichen einer gelenknahen Knochenneubildung an Händen oder Füßen (1 Punkt)

Tab. 2: CASPAR-Kriterien (Diagnose einer Psoriasisarthritis)

Sicherheit der Biologika: Ergebnisse eines Reviews

Basierend auf den Daten europäischer Register und auf Fallberichten haben Girolomoni et al in ihrem Review-Artikel die Verträglichkeit von TNF- α -Inhibitoren bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasisarthritis bewertet.⁶ „Schwerwiegende Infektionen traten mit einer vergleichbaren Inzidenz auf wie unter DMARDs“, berichtete Priv.-Doz. Dr. Paul Sator, Abteilung für Dermatologie, KH Hietzing. Seltene opportunistische Infektionen sowie Tuberkulose manifestierten sich häufiger unter Infliximab und Adalimumab als unter Etanercept. Im Vergleich zu DMARDs resultierte ein signifikant gesteigertes Risiko für Herpes Zoster, wobei dieses mit Adalimumab am höchsten war, mit Infliximab am zweithöchsten und mit Etanercept am niedrigsten. Pilzinfektionen wurden bei den mit Infliximab behandelten Patienten am häufigsten beobachtet (80%), gefolgt von Etanercept (16%) und Adalimumab (4%). „In Bezug auf Malignome ergab das britische Register keinen Unterschied zwischen den TNF- α -Blockern und den Kontrollen“, betonte Sator. Psoriasispatienten weisen generell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen und kutanen T-Zell-Lymphomen auf. Mit Adalimumab und Infliximab schien diesbezüglich ein etwas höheres Risiko verbunden zu sein

als mit Etanercept, was auf die stärkere Affinität dieser Präparate zu den T-Lymphozyten zurückzuführen sein könnte. Das Risiko für Nicht-Melanom-Hautkrebs wird durch Anti-TNF- α -Therapien nicht beeinflusst. ANA konnten zwar in substanziellen Prozentsätzen gemessen werden, die Entwicklung eines Lupus erythematoses oder eines Lupus-artigen Syndroms war jedoch sehr selten. „Die Entstehung von ANA ist daher nicht gleichbedeutend mit der Manifestation einer Autoimmunkrankheit.“ Bei bestehender Hepatitis B oder C bedingte die Therapie keine Änderung der Serumaminotransferasen und der Viruslast. Reaktionen an der Injektionsstelle traten unter Etanercept etwas häufiger auf (35%) als unter Adalimumab und Infliximab (ca. 15%). Die Register erbrachten keine signifikante Zunahme schwerer kardialer Ereignisse. Einzelne Berichte belegen dagegen eine Verschlechterung demyelinisierender Erkrankungen.

Zur Sicherheit von Ustekinumab existieren mittlerweile Daten über fünf Jahre. „Auch bei diesem Präparat sind die Nebenwirkungsraten generell sehr gering“, so Sator. Das Risiko für schwere Infektionen, Nicht-Melanom-Hautkrebs und andere maligne Erkrankungen sowie schwere kardiovaskuläre Ereignisse stieg über die Behandlungsdauer hinweg nicht an.

Anwendung im Kindesalter

Mit 0,7% ist die Prävalenzrate der Psoriasis bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen (2%), die Erkrankung zeigt jedoch in letzter Zeit eine deutliche Zunahme in dieser Altersgruppe, wofür Faktoren wie Infektionen, psychosozialer Stress und Lebensstil (Ernährung, Bewegung, Übergewicht) verantwortlich sein dürften. Im Kindesalter überwiegen Plaque-Psoriasis (65%) und Guttata-Psoriasis (14%). Der Kopfbereich ist in 12–47% betroffen, die Nägel in 17%, der anogenitale Bereich in 9% und die Handflächen und Fußsohlen in 4–5%. „Pustulöse und erythrodermatische Formen finden sich nur selten“, erklärte Priv.-Doz. Dr. Sonja Radakovic, Univ.-Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien.

Ein bei Kindern häufig diskutiertes Thema ist der Zusammenhang mit Streptokokken-Infektionen. Exazerbationen einer Plaque-Psoriasis durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A konnten beobachtet werden, ebenso höhere PASI-Scores bei Streptokokkeninfektionen. „Der Benefit durch Antibiose und Tonsillektomie ist allerdings sehr umstritten“, berichtete Radakovic. Dennoch kam ein Konsensus der European Expert Group zum Schluss, dass mehr als drei rezidivierende Infektionen bei einem positiven Streptokokkennachweis aus Rachen oder Nase zu einer Tonsillektomie Anlass geben sollten.⁷

Ebenso wie bei Erwachsenen fußt die Psoriasis-therapie des Kindes auf den drei Säulen Lokalthherapie, Lichttherapie und systemische Therapie. Unter den Biologika ist nur Etanercept bei Kindern ab acht Jahren zugelassen. „Wir rechnen damit, dass bald weitere Substanzen zur Verfügung stehen werden“, hielt Radakovic fest. Für Infliximab belegen Fallberichte eine hohe Effektivität im Kindesalter, Adalimumab und Ustekinumab werden derzeit im Phase-III-Setting bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis getestet. Im Vergleich zu Erwachsenen zeigen Kinder unter der Therapie mit TNF- α -Blockern eine stärkere Tendenz zu Hypersensitivitätsreaktionen sowie zur Bildung von Antikörpern und zur Malignomentstehung. Radakovic erläuterte: „Schwere Psoriasisformen treten zum Glück nur sehr selten auf, daher wird nur eine kleine Anzahl von Patienten diese Therapien benötigen.“

Psoriasisarthritis

Männliches Geschlecht, Plaque-Psoriasis mit Kopfhautbefall, Nagelbeteiligung und Befall von mehr als drei Körperstellen prädisponieren zur Psoriasisarthritis. In 70% der Fälle bestehen bei Auftreten der Gelenksymptomatik bereits Hautmanifestationen. „Der wichtigste Biomarker ist die Psoriasis selbst“, unterstrich OA Dr. Georg Gonda, Abteilung für Innere Medizin, Herz-Jesu-Krankenhaus, Wien.

Die Psoriasisarthritis ist Teil des Konzepts der Spondylarthritiden und kann sowohl das Achsenskelett als auch das

periphere Skelett betreffen. Nicht selten finden sich zusätzlich chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Enthesiopathie und akute anteriore Uveitis. Häufig beginnt die Krankheit oligoartikulär (Knie, Sprunggelenke) und wird bei Nichtbehandlung polyartikulär. Eine Arthritis der distalen Interphalangealgelenke der Finger und Zehen besteht in 5–10%, eine symmetrische Polyarthritiden in 20%, eine Wirbelsäulenbeteiligung in 5–40%. „Radiografisch führt die charakteristische progrediente Zerstörung der peripheren Gelenke zum Pencil-in-cup-Bild“, erläuterte Gonda. „Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis findet jedoch auch ein knöcherner Anbau statt.“ MRI und Untersuchung des Gelenkspunktats (Entzündungszeichen) können zur Diagnosesicherung beitragen. Für die Diagnose einer Psoriasisarthritis sind die CASPAR-Kriterien ausschlaggebend (Tab. 2).

Adalimumab, Infliximab, Etanercept und Golimumab können bei Psoriasisarthritis zur Anwendung kommen; Golimumab ist in dieser Indikation, nicht aber bei Psoriasis zugelassen. „Die Gelenksymptomatik ist die Spitze des Eisbergs“, betonte Gonda. „Sie bedingt Einschränkungen der Funktionalität und der Lebensqualität, das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bestimmt jedoch die Lebenserwartung.“ Inwieweit die Anti-TNF- α -Therapie Komorbiditäten verhindern bzw. mittherapieren kann, muss noch beantwortet werden. „Dazu liegen derzeit noch zu wenige Langzeitdaten vor.“ ■

Literatur:

- ¹ Brinks V et al, *Pharm Res* 2011; 28: 2379-2385
- ² Nechansky A, Kirchels R, *Expert Opin Drug Discov* 2010; 5: 1067-1079
- ³ Krieckaert CL et al, *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 217
- ⁴ Gniadecki R et al, *Br J Dermatol* 2011; 164(5): 1091-1096
- ⁵ Pink AE et al, *Br J Dermatol* 2010; 162(4): 780-785
- ⁶ Girolomoni G et al, *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34(4): 548-560
- ⁷ Stähle M et al, *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(10): 812-818

Bericht: Dr. Judith Moser

Quelle:
Veranstaltung der AG Biologika
„Theorie & Praxis der Biologikatherapie“,
16. März 2013, Wien