

# Psoriasis therapie mit Biologika

Erstellt 27 Mai 2013 - 12:03

**Biologika haben die therapeutischen Möglichkeiten vieler Fachrichtungen in den letzten 20 Jahren revolutioniert. In der Dermatologie ist es insbesondere die mittelschwere bis schwere Plaquepsoriasis (und neuerdings auch das maligne Melanom durch die Anwendung von Ipilimumab), bei der sich durch die Zulassung von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und IL-12/23-Antagonisten völlig neue therapeutische Perspektiven ergeben haben.**

## PASI 75

Ein allgemein akzeptierter Parameter für einen zufriedenstellenden Therapieerfolg bei der Psoriasis ist der PASI 75. Dieser besagt, dass der klinische Score (PASI; Psoriasis Area and Severity Index) durch eine therapeutische Intervention um 75% reduziert werden konnte. Mit den derzeit verfügbaren Biologika ist (je nach Produkt) bei 50–80% aller Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaquepsoriasis nach 24–48 Wochen Therapie ein PASI 75 erreichbar.

Dennoch haben auch Biologika ihre Grenzen und führen, wie die oben angeführten Zahlen belegen, nicht bei allen Psoriasispatienten zu einer befriedigenden Einstellung ihrer Therapie.

## Gegenanzeigen

Gegenanzeigen für die Anwendung von Biologika sind u.a. schwere, chronische Infektionskrankheiten, demyelinisierende Erkrankungen, Herzinsuffizienz (TNF- $\alpha$ -Antagonisten) und maligne Erkrankungen in der Anamnese. Hinzu kommen die hohen Therapiekosten und der Umstand, dass potenzielle Langzeitr Risiken, wie z.B. ein erhöhtes Auftreten von Malignomen, aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können, da die Nachbeobachtungszeiträume für Patienten mit Psoriasis bisher weniger als zehn Jahre umfassen.

## Primäres und sekundäres Therapieversagen

Bei Patienten, die ungenügend auf Biologika ansprechen, muss zwischen primärem (a priori fehlendem Ansprechen) und sekundärem Therapieversagen (primärem Ansprechen, im Lauf der Therapie Auftreten von Wirkungsverlust) unterschieden werden. Beides fließt in den Begriff des drug survival (oder der drug survival time) ein, der angibt, wie lange Patienten bei einer bestimmten Therapie bleiben. Im Idealfall werden Patienten mit einer chronischen Erkrankung ihre Therapie laufend durchführen, sofern es keine therapieassoziierten Komplikationen gibt und die Wirkung der Therapie unvermindert anhält. Nachbeobachtungsdaten von Patienten unter Biologikatherapie zeigen allerdings, dass nach einem Zeitraum von vier Jahren je nach Biologikum und Studie bei 25–80% der Patienten das ursprünglich verabreichte Biologikum in der Zwischenzeit wieder abgesetzt worden ist. Die vorrangigen Gründe für den Abbruch der Therapie sind therapiebedingte Nebenwirkungen oder unzureichender Therapieerfolg. Während bei Psoriatikern eine gleichzeitig bestehende Psoriasisarthritis die drug survival time von Biologika verlängert (vermutlich wegen des zusätzlichen benefiziellen Effekts auf die Gelenke), hat ein unbefriedigendes Ansprechen auf ein Biologikum einen deutlich negativen Einfluss auf die drug survival time eines zweit- oder drittverabreichten Biologikums, da die Chance auf das Erzielen eines PASI 75 mit der Anzahl der verabreichten Biologika zunehmend geringer wird.

Eine der wesentlichsten Ursachen für einen sekundären Wirkungsverlust von Biologika resultiert aus deren Immunogenität. Wie alle therapeutischen Proteine können Biologika Antikörper (AK) induzieren. Neutralisierende AK blockieren die aktive Bindungsstelle von Biologika und interferieren somit direkt mit deren Wirkung. Nicht neutralisierende Antikörper sind gegen Epitope außerhalb der aktiven Bindungsstelle eines Biologikums gerichtet und beeinflussen ihre Wirkung indirekt über die Veränderung der Pharmakokinetik.

## Antikörperbildung

Es gibt nur wenige publizierte Daten zur Inzidenz von Antikörperbildung gegen Biologika bei Psoriasispatienten. Unter einer regelmäßigen Therapie mit 5mg/kg Infliximab alle acht Wochen entwickelten innerhalb von 66 Wochen 49/137 (36%) Patienten Infliximab-AK. Bei den AK-positiven Patienten traten häufiger Infusionsreaktionen auf und führten zu einer größeren Wahrscheinlichkeit eines Wirkungsverlusts. In einer Langzeitstudie (bis zu 96 Wochen) an annähernd 600 Patienten, welche zweimal wöchentlich 50mg Etanercept erhielten, wurden bei 18% der Patienten nicht neutralisierende AK zumindest einmal und bei 6% der Patienten dreimal oder öfter beobachtet. Es zeigte sich allerdings kein

Zusammenhang zwischen der AK-Bildung und der Sicherheit oder Wirksamkeit der Etanercept-Therapie. AK gegen Adalimumab mit Auswirkung sowohl auf den Talspiegel als auch die therapeutische Wirksamkeit wurden bei 13/29 (45%) der Patienten nach einer Therapiedauer von 24 Wochen nachgewiesen. Überwiegend neutralisierende AK gegen Ustekinumab fanden sich 52 Wochen nach Therapiebeginn bei 13% (20/158) der Patienten mit mäßigem Ansprechen im Vergleich zu lediglich 2% (12/589) der Patienten mit einer PASI-75-Response. All diese Daten belegen, dass Antikörperbildung ein wesentlicher, wenngleich nicht der einzige Faktor im Auftreten eines sekundären Wirkungsverlusts von Biologika ist.

### **Prädiktive Parameter**

Die Detektion von AK gegen Biologika bedarf validierter Techniken. Diese sind für den Routinebetrieb bedauerlicherweise nicht verfügbar. Es ergibt sich daher die Frage, ob es andere genetische, laborchemische oder klinische Marker dafür gibt, ob Patienten langfristig auf eine Biologikatherapie ansprechen oder mit größerer Wahrscheinlichkeit zu den primären oder sekundären Therapieversagern gehören werden. Hätten wir diese Marker, könnten wir nach dem Prinzip der personalisierten Medizin jene Patienten herausfiltern, die kurz- oder langfristig nicht von einer Biologikatherapie profitieren. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen uns verlässliche prädiktive Parameter zum therapeutischen Ansprechen aber leider noch nicht zur Verfügung.

### **Antinukleäre Autoantikörper**

Ein indirekter Hinweis auf einen ungünstigen Therapieverlauf lässt sich möglicherweise aus der Entwicklung antinukleärer Autoantikörper (ANA) ableiten. In einer britischen Studie an 97 Patienten wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Prävalenz von ANA und der Anzahl der bereits verabreichten Biologika festgestellt. Insgesamt 17% (10/60) der Patienten, die unter ihrer ersten Biologikatherapie standen, wiesen in dieser Studie ANA auf. Im Vergleich dazu fanden sich ANA bei 78% (7/9) bzw. 83% (5/6) der Patienten, die bereits auf zwei oder drei Biologika nicht angesprochen hatten.

### **Möglichkeiten bei Wirkungsverlust eines Biologikums**

Primär muss ausgeschlossen werden, ob es sich nicht nur um einen scheinbaren Wirkungsverlust handelt, der lediglich auf mangelnde Therapieadhärenz zurückzuführen ist. Da die Psoriasis eine dynamische Erkrankung ist, die durch zahlreiche Einflüsse moduliert wird, ist auch zu überprüfen, ob die Verschlechterung des Hautzustands nicht durch krankheitsverstärkende Faktoren ausgelöst wurde. Dazu gehören insbesondere interkurrente Infekte, Psoriasis-exazerbierende Medikamente oder starker Stress. Liegen entsprechende Hinweise vor, kann allein schon durch die Elimination dieser Faktoren der Hautzustand stabilisiert werden. Wenn keine Ursache für den Wirkungsverlust der Biologikatherapie identifiziert werden konnte, gibt es die Möglichkeit, die Dosis zu erhöhen oder die Verabreichungsintervalle zu verkürzen, eine (vorübergehende) Kombination mit einer zweiten Therapie einzuleiten oder auf ein anderes Biologikum zu wechseln. Im Einzelfall kann die therapeutische Wirksamkeit eines Biologikums durchaus durch Modifikation der Verabreichung wiederhergestellt werden, kontrollierte Langzeitergebnisse liegen dazu jedoch nicht vor. Prinzipiell können Biologika aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofils auch sehr gut mit anderen Psoriasis-Therapien wie z.B. Phototherapien, Methotrexat oder Retinoiden kombiniert werden.

### **KeyPoints**

- Biologika stellen eine sehr wirksame und sichere Therapieform für Psoriasispatienten dar, sofern Therapieadhärenz und regelmäßiges Monitoring gewährleistet sind.
- Je nach Biologikum und Zeitdauer der Therapie entwickeln bis zu 45% der Patienten Biologika-Antikörper, welche die Wirksamkeit der Therapie beeinträchtigen können.
- Bei Wirkungsverlust eines Biologikums sollte ein Patient im Hinblick auf Psoriasis-exazerbierende Faktoren reevaluiert werden. Ein Wechsel auf ein anderes Biologikum kann bei einem Teil der Patienten eine erneute Krankheitsremission herbeiführen.

### **Fazit**

Welchen langfristigen Effekt eine additive Therapie bei Wirkungsverlust eines Biologikums tatsächlich hat, lässt sich aufgrund der spärlichen Datenlage nicht schlüssig beantworten. Die in der Praxis vermutlich am häufigsten angewandte Strategie, dem Wirkungsverlust eines Biologikums zu begegnen, ist der Wechsel auf ein anderes Biologikum. Die zu diesem Thema publizierten Studien belegen, dass das Nicht-Ansprechen auf einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor nicht grundsätzlich das Ansprechen auf einen zweiten TNF- $\alpha$ -Inhibitor ausschließt. Die Ansprechraten sind jedoch geringer als bei anti-TNF- $\alpha$ -naiven Patienten. Patienten mit einem primären Therapieversagen haben eine ungünstigere Prognose hinsichtlich des Ansprechens auf einen zweiten TNF- $\alpha$ -Inhibitor als jene mit einem sekundären Wirkungsverlust. Schlussendlich gibt es präliminäre Hinweise darauf, dass bei sekundärem Therapieversagen ein Wechsel zwischen den Biologikatypen (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, IL-12/23-Antagonisten) zu besseren Ergebnissen führt als der Verbleib innerhalb einer Biologikaklasse.

□ □

### **Autoren:**

*Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew  
Leiter der Psoriasis-Ambulanz  
Abteilung für Allgemeine Dermatologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien*

*Priv.-Doz. Dr. Sonja Radakovic  
Abteilung für Allgemeine Dermatologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien*

1 2013 Jatros Dermatologie/Allergologie

---

**Quellen-URL:** <http://dermatologie-allergologie.universimed.com/artikel/psoriasis therapie-mit-biologika>