

Biologika in der Therapie der Psoriasis



Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl

Mit einer Prävalenz von 1–3% in der westlichen Bevölkerung repräsentiert die Psoriasis eine häufige Hauterkrankung, die Männer und Frauen gleichermaßen betrifft. Zugrunde liegend ist eine genetische Prädisposition, deren Bedeutung durch die Tatsache, dass ca. 70% der Patienten mit Krankheitsbeginn in der Kindheit eine positive Familienanamnese aufweisen, unterstrichen wird. Neben genetischen Faktoren spielen verschiedene Realisationsfaktoren (z.B. Nikotin, Alkohol, Stress), die letztlich zur Krankheitsmanifestation führen eine Rolle. Obwohl die Ätiologie der Erkrankung letztendlich ungeklärt ist, wurden während der letzten Jahre wichtige Pathomechanismen der Psoriasis aufgeklärt. Psoriasis ist durch das exzessive Wachstum und die gestörte Differenzierung von Keratinozyten gekennzeichnet. Auslöser für dieses pathologische, durch eine adäquate Therapie reversible, Wachstumsverhalten, ist eine Entzündungsreaktion, die durch eine Aktivierung des zellulären Immunsystems mit Beteiligung von dendritischen Zellen, T-Zellen und unterschiedlichen Entzündungsmediatoren (Zytokinen und Chemokinen) gekennzeichnet ist. Dabei haben das proinflammatorische Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α)

und die Interleukine 12 und 23 zentrale Bedeutung.

Die häufigste klinische Manifestationsform ist die Psoriasis vulgaris mit typischen, mit silbrig weißer Schuppung bedeckten, rötlichen Herden unterschiedlicher Größe, die bevorzugt an Ellbogen, Knie und Stamm auftreten (Abbildung 1). Die Stärke des Befalls reicht von vereinzelt kleinen Läsionen bis zum generalisierten Befall. Begleitet werden die Hauterscheinungen häufig von Juckreiz, daher finden sich oft begleitend Erosionen und Blutungen. Neben der Haut können auch Gelenke und Nägel betroffen sein. Der Nagelbefall wird von den Patienten oft als stark belastend erlebt, da die Veränderungen von der Umwelt nicht selten als Pilzkrankung oder „mangelnde Körperpflege“ fehl interpretiert werden. Der Befall der Gelenke manifestiert sich meist als seronegative Oligo- oder Polyarthrit und betrifft bis zu 30% der Patienten mit Psoriasis. Typisch ist der asymmetrische Befall der distalen Interphalangealgelenke, der oft zu schmerzhaften, wurstartigen Verdickungen der Finger und Zehen führt (Dactylitis), sowie der Befall periartikulärer Strukturen (Enthesiopathie). Der Verlauf ist meist chronisch, sel-

tener akut. Unbehandelt kann die Entzündung zur Gelenkdestruktion führen.

Das Auftreten von Begleiterkrankungen ist ein weiterer krankheitsaggravierender Faktor bei Patienten mit Psoriasis. Lange Zeit wurde das gehäufte Vorkommen von Diabetes mellitus, Adipositas, arterieller Hypertonie und Hyperlipdämie, deren gemeinsames Auftreten als metabolisches Syndrom zusammengefasst wird, vor allem durch Einflüsse des Lebensstils erklärt. Neue Studien zeigen allerdings, unabhängig von exogenen Faktoren, eine erhöhte Rate dieser Begleiterkrankungen bei Patienten mit Psoriasis. Diese Beobachtungen untermauern die Hypothese, dass Entzündungsreaktionen zur Pathogenese von Diabetes mellitus und metabolischen Syndrom beitragen und unterstützen das Konzept einer adäquaten Therapie der Entzündung als mögliche Behandlungsstrategie.

Diese neuen Erkenntnisse beeinflussen auch die Beurteilung der Schwere der Erkrankung. Neben Ausdehnung und Schwere des Befalls (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) und dem Prozentsatz der betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) wird auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung (Dermatology Life Quality Index, DLQI) berücksichtigt. Liegt der PASI-Wert über 10, sind mehr als 10% Körperoberfläche betroffen, oder beträgt der „Dermatology life quality index“ (DLQI) als Ausdruck der Beeinträchtigung der Lebensqualität mehr als zehn Punkte, wird die Erkrankung als schwer eingestuft. Damit wird eine mögliche Diskrepanz zwischen Ein-

Abbildung 1



Tabelle 1

schränkung der Lebensqualität und PASI-Score oder Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche berücksichtigt. Sind besondere Lokalisationen (Gesicht, Hände, Nägel, Genitalbereich) betroffen, besteht oft eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität und rechtfertigt daher eine systemische Therapie.

Biologika stellen eine relativ neue Medikamentengruppe zur systemischen Therapie der Psoriasis dar. Diese Medikamente werden biotechnologisch hergestellt und greifen an wichtigen Schnittstellen des Entzündungsvorgangs ein.

Derzeit sind in Europa vier Biologika in der Indikation Psoriasis zugelassen: die Gruppe der TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) und Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper, der die Mediatoren Interleukin 12 (IL12) und Interleukin 23 (IL23) blockiert.

Efalizumab (Raptiva®), ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1), der gegen die Untereinheit CD11a des Adhäsionsmoleküls LFA-1 gerichtet ist, und zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris zugelassen war, wurde im Frühjahr 2009 vom Markt genommen. Grund hierfür war das Auftreten von tödlich verlaufenden Fällen von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie bei Patienten, die Efalizumab über längere Zeiträume erhalten hatten.

Biologika, die über eine Hemmung von TNF- α wirken, sind in den Indikationen Psoriasis und Psoriasis-Arthritis wirksam und zugelassen. Zur Gruppe der TNF- α -Antagonisten gehören das Fusionsprotein Etanercept (Enbrel®), der chimäre monoklonale Antikörper Infliximab (Remicade®) und der humane monoklonale Antikörper Adalimumab (Humira®).

Etanercept ist ein humanes TNF-Rezeptor-p-75-Fc-Fusionsprotein, das an lösliches TNF- α bindet und dieses biologisch inaktiviert. Bisher war Etanercept ausschließlich zur Intervallbehandlung der Schuppenflechte zugelassen. Nun kann es bei Erwachsenen sowohl als Intervallbehandlung über 24 Wochen als auch zur Dauertherapie eingesetzt werden. Daten zur Langzeitwirksamkeit zeigen eine PASI75-Reduktion bei rund 50% der Patienten. Seit kurzem steht Etanercept auch zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab dem achten Lebensjahr,

Biologika in der Indikation Plaque-Psoriasis				
Medikament	Typ	Zielstruktur	Anwendung	Dosis
Etanercept (Enbrel®)	Fusionsprotein	TNF- α , LT α	subkutan Intermittierend oder kontinuierlich	2 x 25 mg/Woche (1 x 50 mg/Woche); 2 x 50 mg/Woche;
Infliximab (Remicade®)	chimärer Antikörper	TNF- α	intravenös kontinuierlich	5 mg/kg alle 8 Wochen Induktion Woche 0, 2, 6
Adalimumab (Humira®)	rekombinanter humaner Antikörper	TNF- α	subkutan kontinuierlich	40 mg alle 2 Wochen (initial 80 mg)
Ustekinumab (Stelara®)	rekombinanter humaner Antikörper	IL12/IL23	subkutan kontinuierlich	45 mg (90 mg bei > 100 kg) alle 12 Wochen

die an einer schweren chronischen Plaque-Psoriasis leiden zur Verfügung. In einer placebokontrollierten Studie über 48 Wochen wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept an 211 Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis untersucht. Nach 12 Wochen erreichten 57% der Patienten eine PASI75-Antwort, nach 36 Wochen waren es 68%. In der Placebogruppe lag die Ansprechrate bei 11%.

Der chimäre monoklonale Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab (Remicade®), bindet sowohl lösliches als auch membrangebundenes TNF α . Der Wirkungseintritt erfolgt in der Regel rasch (3–6 Wochen). In Hinblick auf Dauer des Wirkeintritts und Zeitspanne bis zum Erreichen des PASI75 (einer Reduktion des PASI Wertes um 75% bezogen auf den Ausgangswert) ist Infliximab zur Zeit das wirksamste Biologikum zur Behandlung der Psoriasis. Nach 12 Wochen Therapie erreichen rund 80% der Patienten einen PASI75, mit Adalimumab und Ustekinumab sind es 70%, für Etanercept liegt der Wert bei 50%.

Klinische Studien belegen eine sehr gute Wirksamkeit in der Langzeitanwendung über 50 Wochen mit einer 75%-igen PASI-Reduktion bei ca. 70% der Patienten. Bei manchen Patienten tritt unter Langzeittherapie ein Wirkverlust von Infliximab ein. Eine Erklärung hierfür ist die Entwicklung von gegen den Wirkstoff gerichteten Antikörpern. Außerhalb der zugelassenen Indikationen, wird Infliximab „off label“ zur Behandlung anderer Formen der Psoriasis – nämlich der generalisierten pustulösen Psoriasis und der psoriatischen Erythrodermie – sowie anderer chronisch entzündlicher Hauterkrankungen, wie Hidradenitis suppurativa, erfolgreich eingesetzt.

Seit Dezember 2007 ist der humane monoklonale Antikörper Adalimumab (Hu-

mira®) in der Indikation Psoriasis zugelassen. In zwei klinischen Studien wurde eine mehr als 75%-ige Verbesserung des PASI bei über 70% der Patienten nachgewiesen. Adalimumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Wie Infliximab wird auch Adalimumab „off-label“ in dermatologischen Indikationen, wie Hidradenitis suppurativa, eingesetzt.

Im Jänner 2009 wurde der monoklonale Antikörper Ustekinumab unter dem Handelsnamen Stelara® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Psoriasis zugelassen. Ustekinumab hemmt die Wirkung der Interleukine 12 und 23. In den PHOENIX-Studien wurde Ustekinumab in zwei Dosierungen getestet (45 mg bzw. 90 mg). Nach zwölf Wochen erreichten 68% der Patienten aus der niedrigen Dosierungsgruppe, und 74% der Patienten aus der höheren Dosierungsgruppe eine PASI75-Antwort. Eine 90%-ige Verbesserung des PASI-Wertes erreichten 36% der Probanden in der 45-mg-Dosis-Gruppe und 45% in der 90-mg-Dosis-Gruppe. Infekte wurden als die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (vor allem Infektionen der oberen Atemwege) beobachtet.

Infekte können auch unter einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten aufgrund der Immunsuppression vermehrt auftreten beziehungsweise schwerer verlaufen. Daher dürfen Biologika bei Patienten mit schweren akuten oder chronischen Infekten nicht eingesetzt werden. Bei aktiver Tuberkulose darf keine Behandlung erfolgen.

Besteht eine latente Tuberkulose, ist eine Behandlung mit Isoniazid über sechs

Monate indiziert, um eine Reaktivierung unter der Biologikatherapie zu verhindern.

Als weitere unerwünschte Wirkungen wurden Erhöhungen der Leberenzyme, Blutbildveränderungen, die Entwicklung antinukleärer Antikörper, und demyelinisierende Prozesse beschrieben. Unter Infliximab können Infusionsreaktionen auftreten, die jedoch meist mild verlaufen. Bestehende Krebserkrankungen oder Krebserkrankungen in der Anamnese gelten als Kontraindikationen für eine Therapie mit Biologika. Prinzipiell kann nach dem heutigen Wissensstand ein potentiell erhöhtes Krebsrisiko unter Therapie mit Biologika, deren Wirkung

letztlich auf einer Immunsuppression beruht, nicht völlig ausgeschlossen werden. Bisher gibt es aber keine Daten, die ein solches Risiko belegen.

Bei rund 10–20% der Patienten mit Psoriasis erfordert die Schwere der Erkrankung einen systemischen Therapieansatz. Mit Einführung der Biologika wurde nicht nur das therapeutische Spektrum der Systemtherapien um eine Gruppe wirksamer Medikamente erweitert, sondern auch das Verständnis für die Komplexität dieser Erkrankung deutlich verbessert. Der Einsatz von Biologika in Kombination mit konventionellen lokalen und systemischen Therapien bietet

für die Zukunft die Möglichkeit einer weiteren Optimierung in der Behandlung der Psoriasis.

Literatur bei der Verfasserin

*Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl
Univ.-Klinik für Dermatologie
Abteilung für Allgemeine
Dermatologie
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Tel.: +43/1/40 400-77 00
Fax-Dw: -76 99
elisabeth.riedl@meduniwien.ac.at*