

Was bewirken Biologika bei Psoriasis?

Hinweise auf Verringerung des Herzinfarkttrisikos bei Patienten mit Schuppenflechte

69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology

New Orleans, 4. bis 8. Februar 2011

Für Patienten mit schweren Formen der Psoriasis haben Biologika eine willkommene Bereicherung der Behandlungspalette gebracht, die möglicherweise über die günstige Beeinflussung der Hauterscheinungen hinausgeht.

.....
HALID BAS

Insbesondere gegen den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) gerichtete Biologika, also Adalimumab, Etanercept und Infliximab, finden seit einiger Zeit in der Therapie der mittelschweren und schweren Plaquesoriasis sowie bei

Signifikante Reduktion des Myokardinfarkttrisikos bei Behandlung mit TNF- α -Blockern

Jashin Wu und Kollegen extrahierten aus den Kaiser-Permanente-Daten eine Kohorte von 21 081 Patienten, die zwischen Januar 2004 und Dezember 2008 wegen Psoriasis mit einem TNF- α -Blocker behandelt wurden, und verfolgten die Stichprobe bis November 2010. 48 Prozent waren Männer, das mittlere Alter betrug 50 Jahre, das mediane Follow-up 3,6 Jahre. 22 Prozent litten an einem Typ-2-Diabetes, und über die Hälfte hatte pathologische Lipid- und Blutdruckwerte. Knapp die Hälfte war an einer Psoriasisarthritis erkrankt.

Die Forscher fanden, dass die Behandlung mit TNF- α -Blockern im Vergleich zu anderen Therapien insgesamt mit einem signifikant verminderten Risiko für Myokardinfarkt einherging. Das Myokardinfarkttrisiko war mit einer Hazard Ratio von 0,52 praktisch halbiert ($p < 0,05$).

C-reaktive Protein (CRP) mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko assoziiert sind und dass bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasisarthritis nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Etanercept signifikant reduzierte CRP-Spiegel gemessen wurden.

Geheilte Haut bleibt verändert

Die klinisch effektive Behandlung der Hautveränderungen bei Psoriasis durch den TNF- α -Blocker Etanercept oder durch den Interleukinhemmer Ustekinumab normalisiert die Erscheinung der befallenen Haut. Laut einem Poster, das Prof. James Krueger von der Rockefeller-Universität New York diskutierte, wird aber der zugrunde liegende kutane Krankheitsprozess nicht geheilt. «Bisher hatten Hautbiopsien nach Verschwinden der Psoriasisläsion ergeben, dass die Erkrankung durch die Therapie vollständig rückgängig gemacht wurde, möglicherweise ist dies aber nicht der Fall», sagte Prof. Krueger in einem Interview.

Zu dieser Aussage kommen James Krueger und Mitarbeiter dank Untersuchungen an Hautbiopsien, in denen sie nicht auf den histologischen Aspekt der Strukturen, sondern mittels Mikroarray-Analysen auf molekulare Parameter gewisser in der Psoriasisentzündung aktiver Gene abstellten. Die Daten stammen aus einer 12-wöchigen Vergleichsstudie mit Etanercept und Ustekinumab bei 8903 Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis, in deren Verlauf die Forscher bei einer Untergruppe der Patienten in den Wochen 1 und 12 Hautbiopsien entnehmen und analysieren konnten. In den zu Studienbeginn entnommenen je 85 Biopsien aus nicht veränderter Haut und aus Psoriasisläsionen ergab sich, dass in den Läsionen mehrere tausend Gene eine veränderte Expression

«Wir sollten daran denken, dass Patienten mit schwerer Psoriasis ein höheres Herzinfarkttrisiko haben.»

Psoriasisarthritis Verwendung. Dies hat eine retrospektive Auswertung der umfangreichen Datenbank des Gesundheitsnetzwerks Kaiser Permanente Southern California ergeben, über die Dr. Jashin Wu vom Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center berichtete. Er erinnerte daran, dass die Schuppenflechte mit einer Häufigkeit von 2 bis 3 Prozent in der Bevölkerung eine der verbreitetsten Hauterkrankungen ist, für die neuerdings auch gezeigt werden konnte, dass sie mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten wie Myokardinfarkt oder Hirnschlag assoziiert ist.

«Wir sollten daran denken, dass Patienten mit schwerer Psoriasis ein höheres Herzinfarkttrisiko haben», sagte Dr. Wu, «und die Behandlung mit TNF- α -Blockern könnte mit einer Senkung dieses Risikos einhergehen.» Natürlich könne eine solche Beobachtungsstudie keine Kausalität beweisen, dies müsse zukünftigen, entsprechend geplanten Studien vorbehalten bleiben. Als möglicher Mechanismus bei der beobachteten Assoziation käme eine Eindämmung der Gesamtentzündungsaktivität durch die Biologika infrage. Dies werde nahegelegt durch die Beobachtung, dass erhöhte Werte für das

Biologika bei Psoriasis

Wirkstoff	Handelsname	Eigenschaften
Adalimumab	Humira®	humaner monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- α
Etanercept	Enbrel®	gentechnologisch hergestelltes Protein, das Zytokine (Tumornekrosefaktor- α [TNF- α] und Lymphotoxin [TNF- β]) bindet und inaktiviert
Infliximab	Remicade®	chimärer monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- α
Ustekinumab	Stelara®	humaner monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-12 und Interleukin-23

aufwiesen. Der zusätzliche Vergleich mit 25 Biopsien von hautgesunden Probanden zeigte, dass in der nicht von Läsionen befallenen Haut von Psoriatikern im Vergleich zu derjenigen von Gesunden etliche Gene eine Dysregulation aufwiesen.

Die Forscher analysierten ferner auch die Auswirkung der Therapie mit den beiden Biologika auf Haut- und Entzündungszellen und auf Genexpressionen, die mit den Entzündungs- und chronischen Immunaktivierungsmechanismen in Zusammenhang stehen. Für den klinischen Verlauf stützten sie sich auf den üblichen Psoriasis Area and Severity Index (PASI). So konnten

und er fügte hinzu: «Jedenfalls sollten wir uns aufgrund dieser Forschungsergebnisse bewusst sein, dass wir bei Patienten, deren PASI-Score und Hauterscheinungsbild sich verbessert haben, noch keine völlige Heilung erzielt haben.»

Psoriasis-Problemzone Kopfhaut

Während des grossen amerikanischen Dermatologenkongresses orientierten die Firmen Amgen und Pfizer über die Ergebnisse einer plazebokontrollierten Studie mit Etanercept bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis mit Kopfhautbefall bei Erwachsenen. «Mindestens die Hälfte der Patienten mit Plaques

auf eine niedrigere Dosis auch über die folgenden 12 Wochen erhalten. In Gruppe B erreichten die nun ebenfalls mit Etanercept therapierten Teilnehmer zu Studienende mit einer prozentualen PSSI-Score-Verbesserung von 79 Prozent auch noch ein gutes Behandlungsergebnis.

Zusätzlich zur Besserung des Kopfhautbefalls ergab sich in einer exploratorischen Analyse nach den ersten 12 Wochen auch eine mittlere Verbesserung beim PASI von 74 Prozent in Gruppe A, verglichen mit 11 Prozent in Gruppe B ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen näherten sich die prozentualen PSSI-Verbesserungen der beiden Gruppen an (78 resp. 68%). Die Nebenwirkungen unter Etanercept entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil, häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Infekte der oberen Luftwege (11,6%), Nasopharyngitis (8,3%), Reaktionen am Injektionsort (5,8%) sowie Arthralgien und Kopfweg (je 5,0%). ■

Halid Bas

Quellen: www.medscape sowie Presstext Amgen und Pfizer Inc.

Interessenkonflikte: keine

«Jedenfalls sollten wir uns bewusst sein, dass wir bei Patienten, deren PASI-Score und Hauterscheinungsbild sich verbessert haben, noch keine völlige Heilung erzielt haben.»

sie bei Patienten, die klinisch gut angesprochen hatten (21 mit Etanercept, 19 mit Ustekinumab), belegen, dass es zu einer signifikanten Rückbildung pathologischer Genaktivierungen gekommen war, die derjenigen normaler Haut entsprach.

«Allerdings wurden einige Gene wie DEFB4, S100A7, CCL18 und SERPINB3 durch die Therapie nicht auf die Werte der normalen Haut reduziert», resümierte Prof. Krueger, «man kann also auf molekularer Ebene vermuten, dass es zu einer subtilen Vernarbung der Haut kommt.» Dies würde die Psoriasis in die Nähe von Erkrankungen rücken, die mit einer Vernarbung und Zerstörung von Gewebe einhergehen, wie die rheumatoide Arthritis oder die Psoriasisarthritis. «Vielleicht sollten wir länger behandeln oder Kombinationstherapien einsetzen», so James Krueger,

psoriasis haben auch eine Beteiligung der Kopfhaut, was sehr stark zu ihrer Behinderung durch die Krankheit beiträgt», betonte der Hauptautor Dr. Jerry Bagel vom Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey. In der Studie wurden die Patienten entweder zu 12 Wochen Etanercept (50 mg 2 \times pro Woche) und danach 12 Wochen Etanercept (50 mg 1 \times pro Woche; Gruppe A) oder zu 12 Wochen Plazebo und danach 12 Wochen Etanercept (50 mg 2 \times pro Woche; Gruppe B) randomisiert. Die Studie erreichte den primären Endpunkt mit einer prozentualen Verbesserung des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) nach den ersten 12 Wochen von 87 Prozent in Gruppe A gegenüber 20 Prozent in Gruppe B ($p < 0,0001$). Die Therapieantwort blieb in der durchgehend mit Etanercept behandelten Gruppe trotz des Wechsels