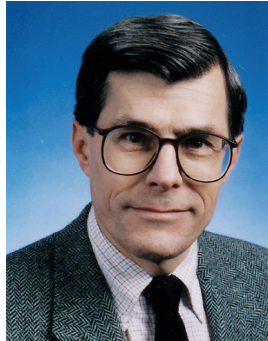


Biologics, Immunmodulatoren – Neue therapeutische Ansätze in der Dermatologie

Übersetzt aus dem Französischen (G. Stauber)

Interview mit Professor
Renato Panizzon,
Université de Lausanne



Was sind die Gründe für die Entwicklung neuartiger Therapeutika in der Dermatologie, wie zum Beispiel der Biologics für die Psoriasisbehandlung?

Die zunehmende Kenntnis über zelluläre und molekulare Mechanismen bei der Immunabwehr hat in den letzten Jahren sehr viel zum Verständnis der Pathogenese von Hauterkrankungen beigetragen. Heute geht man davon aus, dass bei der Psoriasis nicht mehr primär die Störung der Keratinozytenproliferation im Vordergrund steht, sondern die Entzündungsreaktion. Man hat festgestellt, dass T-Lymphozyten das komplexe Entzündungsgeschehen vermitteln können. Dies geschieht durch Sekretion eines bestimmten Musters von proinflammatorischen Zytokinen, welche nicht nur den Entzündungsvorgang auslösen, sondern auch die Proliferation von Keratinozyten anregen. Diese können wiederum selbst Entzündungsmediatoren freisetzen. Die Psoriasis kann als eine T-Zell-vermittelte (Auto-) Immunerkrankung betrachtet werden. Somit basieren neue Ansätze in der systemischen Therapie der Psoriasis auf der Blockierung der aktivierten T-Lymphozyten oder der Hemmung ihrer Aktivierung und Proliferation sowie der Ausschüttung von Zytokinen.

Wie greifen die unterschiedlichen Biologics ins Krankheitsgeschehen ein?

Basierend auf diesen Erkenntnissen und mit Hilfe biotech-

nologischer Methoden sind eine ganze Reihe neuer Medikamente für die Psoriasisbehandlung entwickelt worden, die spezifisch in die Mechanismen von T-Zell-vermittelten Entzündungsprozessen eingreifen oder Interaktionen zwischen T-Zellen und gewebsspezifischen Zellen hemmen.

- Die erste Gruppe von Biologics moduliert zielgerichtet T-Zellen. Hierzu gehören das neu in der Schweiz für Psoriasis zugelassene Efalizumab oder das als Erstes getestete Alefacept, dessen Zulassung im Herbst erwartet wird. Efalizumab wirkt als Antikörper und hemmt T-Zellen, ohne sie zu zerstören, indem es an das Adhäsionsmolekül CD11a (LFA-1) bindet. Alefacept ist ein Fusionsprotein, das direkt an CD2 auf Gedächtnis-T-Zellen bindet.
- Bei der zweiten Gruppe handelt es sich um Zytokinantagonisten, welche sich mittlerweile in der Therapie bei rheumatoider Arthritis etabliert haben. Es handelt sich dabei um die TNF-alpha-Hemmer (Tumornekrosefaktor-alpha) wie zum Beispiel Etanercept und Infliximab. Etanercept ist auch für die Psoriasis mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis) zugelassen und verbessert sowohl den Zustand der Haut als auch der Gelenke.

Welchen Stellenwert ordnen Sie den Biologics zu?

Langzeitwirkungen, Nebenwirkungen, Wirkungseintritt und Rückfallquote sind wichtige Aspekte, welche zur Positionierung eines Medikamentes beitragen. Die Psoriasis benötigt eine stufengerechte Therapie, die sich nach der Schwere und Ausdehnung der Erkrankung richtet. Der grösste Teil der Psoriasispatienten (60 bis 80%) leidet an einer mehr oder weniger leichten Form, die in der ersten Stufe ambulant mittels topischer Therapeutika behandelt werden kann. Allgemeinmassnahmen dürfen dabei nicht unterschätzt werden. Eine rückfettende Pflege der Haut ist

Eine kompetente Beratung und Behandlung von Patienten mit Biologics setzt ein vertieftes Verständnis immunologischer Veränderungen der Haut voraus.



RAPTIVA[®]
efalizumab

A new direction for the treatment of psoriasis in Switzerland

Raptiva available in Switzerland since May 1st 2004

 **serono**
biotech & beyond

GEKÜRZTE FACHINFORMATION RAPTIVA®: WIRKSTOFF: EFALIZUMAB. INDIKATIONEN: MITTELSCHWERE BIS SCHWERE PLAQUE-PSORIASIS BEI ERWACHSENEN PATIENTEN. DOSIERUNG: INITIALE SUBKUTANE EINZELDOSIS VON 0,7 MG/KG, ANSCHLIESSEND WÖCHENTLICHE SUBKUTANE INJEKTIONEN VON 1,0 MG/KG KÖRPERGEWICHT. KONTRAINDIKATIONEN: ÜBEREMPFINDLICHKEIT GEGENÜBER EFALIZUMAB ODER EINEM DER HILFSSTOFFE. MALIGN ERKRANKUNGEN. SCHWERE INFEKTIONEN. VORSICHTSMASSNAHMEN: NICHT IN KOMBINATION MIT IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIEN ODER ANDEREN SYSTEMISCHEN ANTIPSORIATIKA VERABREICHEN. BEI ANZEICHEN EINER THROMBOZYTOPENIE PRÄPARAT ABSETZEN UND EINE SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG EINLEITEN. KONTROLLE VON THROMBOZYTEN (MONATLICH WÄHREND DEN ERSTEN 3 MONATEN DANN ALLE 3 MONATE) UND WEISSEM BLUTBILD ALLE 3 MONATE. BEI ABSETZEN DES ARZNEIMITTELS PATIENTENÜBERWACHUNG. VORSICHT BEI EINGESCHRÄNKTER LEBER- BZW.

NIERENFUNKTION. ABSETZEN DES PRÄPARATES BEI EXAZERBATION DER PSORIASIS ODER ARTHRITIS. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: IN DEN ERSTEN 3 WOCHEN LEICHTE BIS MÄSSIGE AKUTE GRIPPEÄHNLICHE SYMPTOME. LEUKOZYTÖSE, LYMPHOZYTÖSE, ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN, ANSTIEG DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE UND DER LEBERTRANSAMINASEN, THROMBOZYTOPENIE. AUFBEWAHRUNG: VOR LICHT GESCHÜTZT, IN DER ORIGINALVERPACKUNG BEI 2°C – 8°C LAGERN. NICHT EINFRIEREN. NACH ERSTMALIGEM ÖFFNEN UND REKONSTITUTION SOFORT ANWENDEN. ABGABEKATEGORIE: A. PACKUNGEN: 4 DURCHSTECHEFLASCHEN MIT PULVER, 4 FERTIGSPRITZEN MIT LÖSUNGSMITTEL, 4 REKONSTITUTIONSNADLEN UND 4 INJEKTIONSNADELN. AUSFÜHRLICHE INFORMATIONEN ENTNEHMEN SIE BITTE DEM ARZNEIMITTEL-KOMPENDIUM DER SCHWEIZ. SERONO PHARMA SCHWEIZ, STEINHAUSERSTRASSE 74, 6305 ZUG.

enorm wichtig. Auch wenn Patienten klagen, dass sie gar nicht Zeit haben, sich täglich zweimal einzucremen, sollten sie wenigstens morgens ein rückfettendes Duschöl verwenden. In der zweiten Stufe folgt, falls die Lokalbehandlung nicht ausreicht, eine UV-Bestrahlung, welche in der dritten Stufe mit Medikamenten kombiniert werden kann. Die vierte Stufe umfasst schwere und ausgedehnte Formen, welche zusätzlich systemische Therapeutika benötigen. Zur systemischen Therapie stehen Therapeutika wie Methotrexat und Cyclosporin zur Verfügung, die meist für andere Erkrankungen entwickelt wurden und bei welchen entsprechende Erfahrungen gesammelt werden konnten. Sie zeigen eine gute Wirksamkeit, ihr Einsatz benötigt aber eine grosse Erfahrung des behandelnden Arztes, da unerwünschte Nebenwirkungen manchmal zu schwer wiegenden Problemen (Hepato- und Nephrotoxizität) führen können. Biologics hingegen erlauben eine systemische Therapie mit weniger schwer wiegenden Nebenwirkungen. Bei einer kombinierten Psoriasis mit Gelenkschmerzen profitieren Patienten besonders von Biologics. Was im Moment natürlich noch fehlt, sind Langzeitstudien. Vom ökonomischen Standpunkt aus gesehen und angesichts der Tatsache, dass diese neuen Therapeutika gespritzt werden müssen, werden sie generell in der Praxis vorerst nicht «First Line» zur Psoriasisbehandlung eingesetzt. Efalizumab zum Beispiel ist für mittelschwere bis schwere Psoriasis zugelassen. Dies bedeutet, dass etwa 10 bis 20 Prozent der Psoriasispatienten davon profitieren können. Dabei gestaltet sich die Definition von «mittelschwer» als nicht ganz so einfach. In der Regel kann eine Psoriasis als mittelschwer eingestuft werden, wenn etwa 20 bis 40 Prozent der Körperfläche betroffen sind. Mitentscheidend ist aber auch der Leidensdruck des Patienten. All diese verschiedenen Aspekte müssen mit dem Patienten besprochen werden. Ich bin immer wieder erstaunt, wie viele Patienten genau wissen, was sie wollen, insbesondere ein neues Therapeutikum oder eines mit Langzeiterfahrung. Haben Patienten genug von der Anwendung lokaler Therapeutika oder liegen durch UV-Bestrahlungen bereits UV-Schäden der Haut vor, kann eine systemische Behandlung evaluiert werden. Tritt beim ausgewählten Präparat jedoch nach drei Monaten keine Besserung ein, müssen andere Behandlungsoptionen ins Auge gefasst werden.

Biologics müssen zurzeit parenteral verabreicht werden.

Auch in der Therapie der atopischen Dermatitis sind mit den Immunmodulatoren neue Therapieansätze möglich geworden. Wie bewerten Sie die Calcineurin-Inhibitoren?

Sie sind eine Therapieoption bei hartnäckigen Fällen und bei Problemlokalisationen, zum Beispiel im Gesicht, bei welchen eine Atrophie zu befürchten ist. Aus wirtschaftli-

chen Gründen sollten sie derzeit sehr gezielt eingesetzt werden. Auch fehlen in Moment noch die Langzeiterfahrungen, beispielsweise bezüglich viraler Infekte. Bisher wurde zwar kein erhöhtes Infektrisiko nachgewiesen, dies sollte aber doch im Auge behalten werden. Jedenfalls darf man nicht vergessen, dass es sich um eine lokale Immunsuppression handelt.

Werden Calcineurin-Inhibitoren die Kortikosteroide verdrängen?

Nein, das ist vorerst nicht zu erwarten. Kortikosteroide sind potente Mittel mit einem raschen Wirkungseintritt. Es ist heute so, dass Patienten oft Angst vor Kortikosteroiden haben, was ein intensiveres Aufklärungsgespräch notwendig macht. Man muss dem Patienten klar machen, dass Kortison lokal angewendet nicht die befürchteten Komplikationen ergibt, die bei einer systemischen Therapie auftreten können. Bei einer topischen Behandlung gibt es praktisch keine Resorption. Bei Nebenwirkungen der Kortikosteroide, wie der Atrophie bei dünnen Hautstellen, muss abgewogen werden, ob man Immunmodulatoren einsetzt. Ebenso ist bekannt, dass Kortikosteroide mit der Zeit nicht mehr so gut wirken wie am Anfang. Die Erfahrung wird zeigen, ob eventuell dann Intervallbehandlungen sinnvoll sind.

Sind weitere Indikationen für Calcineurin-Inhibitoren zu erwarten?

Bisher ist die Zulassung von Calcineurin-Inhibitoren auf die atopische Dermatitis beschränkt. Aber es ist zu erwarten, dass noch weitere Anwendungsmöglichkeiten dazukommen werden, wie zum Beispiel für das seborrhoische Ekzem. Wir stehen erst am Anfang.

Welche Bedeutung haben Immunmodulatoren in der dermatologischen Onkologie?

Bis jetzt haben sich Hoffnungen nicht bestätigt, metastasierte maligne Melanome erfolgreich mit Vakzinierung dendritischer Zellen oder Interleukin und Interferon zu therapieren. Melanome lösen im Körper eine starke Immunantwort aus. Dafür sprechen diverse Hinweise wie zum Beispiel Regressionzonen im primären Melanom. Trotzdem gelingt es den Melanomzellen, die Immunantwort zu umgehen. Es gibt zahlreiche, von Patient zu Patient verschiedene Escape-Mechanismen, die es dem Tumor erlauben, sich zu etablieren. Sogar innerhalb des gleichen Tumors kann die Immunogenität ändern. Es werden noch aufwändige Studien notwendig sein, um in diese komplexen Prozesse gezielt eingreifen zu können.

Erfolgversprechender ist die Therapie von Präkanzerosen und epithelialen Hauttumoren, insbesondere des Basalzellkarzinoms, mit Hilfe des Immunmodulators Imiquimod. Er wird bereits erfolgreich zur Behandlung viraler Infekte (HPV-Tumoren), wie zum Beispiel bei Kondylomen, eingesetzt und ist dafür zugelassen. Das Basalzellkarzi-

nom ist der häufigste Tumor der Haut und tritt vor allem an den sonnenexponierten Hautpartien wie Gesicht und Ohren auf. Die lokal anzuwendende Substanz Imiquimod stimuliert die Zytokinproduktion der Haut und verstärkt so die antitumorale Immunabwehr. Diese Therapie erscheint besonders für Hautstellen geeignet, an denen eine Operation schwierig ist. Die besten Ergebnisse erzielte die Creme bei Patienten mit superfiziellen Basaliomen.

Da wir beim metastasierten malignen Melanom noch weit entfernt von einem therapeutischen Durchbruch sind, ist primäre und sekundäre Prävention umso wichtiger. Jeder auffällige braune Fleck sollte ernst genommen und darf vor allem nicht einer Laserbehandlung unterworfen werden. Nur wenn Melanome in einem frühen Stadium, das heisst bei kleinerer Tumordicke nach Breslow, diagnostiziert werden, sind die Prognose und Überlebensrate gut. Darum ist es mir ein Anliegen, auf unsere Kampagne mit der Krebsliga, insbesondere auf den Solar-Bus, hinzuweisen (www.swisscancer.ch). Ebenso engagiere ich mich auch für die Durchführung eines Melanomtages (bzw. einer Melanomwoche), wie wir ihn Anfang Mai bei uns im Kanton Waadt realisiert haben. ●

Die Redaktion dankt Herrn Professor Renato G. Panizzon für das interessante Gespräch.

Was sind Biologics?

Biologics sind Therapeutika, die durch rekombinante Biotechnologie hergestellt werden. Es handelt sich hierbei in der Regel um monoklonale Antikörper, Fusionsproteine oder rekombinante Proteine. Sie unterscheiden sich in der Art und Weise, wie sie T-Zellen verändern oder mit Mediatoren interagieren.

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper (25% murin, 75% human), der an den Tumornekrosefaktor-alpha bindet. Indikation: rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn und Morbus Bechterew.

Etanercept ist ein TNF-Rezeptor, fusioniert mit humanem IgG-Fragment, das an den Tumornekrosefaktor-alpha bindet. Indikation: rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis.

Bei *Efalizumab* handelt es sich um einen humanen, rekombinanten, monoklonalen Antikörper, der sich an die Alpha-Untereinheit CD11a von LFA-1 (*Leukocyte-Function-associated Antigen Type 1*) bindet. Indikation: Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis.

Alefacept ist ein humanisiertes LFA-3/IgG1-Fusionsprotein, das an CD2 der T-Lymphozyten bindet. In der Schweiz noch nicht für mittelschwere und schwere Psoriasis zugelassen.



**Die Sonne wird
immer stärker.
Daylong auch.**

Daylong visage vitaminé

Neu

- Mit Vitamin A, C und E
- Schützt vor frühzeitiger Hautalterung
- SPF 25



Hochwirksamer Sonnenschutz.

 **partner der krebsliga schweiz**

Offizieller Sonnenschutz des Swiss Olympic Teams.

- Hochwirksamer UVA- und UVB-Schutz
- UVA-Schutz erfüllt australische Norm
- Wasserfest
- Erhältlich in Apotheken und Drogerien

spirig