

Psoriasis – Behandlung mit biologischen Wirkstoffen

von Gabriella Hänggi

Die Psoriasis ist eine chronische Erkrankung, welche für die betroffenen Personen eine beträchtliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. Seit kurzem stehen zur Behandlung der Psoriasis biologische Wirkstoffe zur Verfügung, die gezielt in die entzündliche Kaskade der Autoimmunreaktion eingreifen und auf diese Weise eine wirksame und verträgliche Kontrolle der mittelschweren bis schweren Psoriasis erlauben.

Starke Beeinträchtigung der Lebensqualität

Nach den Ausführungen von Professor Alan Menter, Dallas (USA), ist die Psoriasis eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die weltweit ungefähr 1 bis 2 Prozent der Bevölkerung betrifft. Die Psoriasis tritt zumeist zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf, wobei aber ungefähr 10 bis 15 Prozent der Patienten bereits vor dem 10. Lebensjahr erkranken. Die Erkrankung ist mit einer erheblichen psychosozialen Morbidität und einer beträchtlichen Einbusse an Lebensqualität verbunden, weshalb die Psoriasis als schwer wiegendes Gesundheitsproblem zu betrachten ist und eine konsequente Therapie erfordert.

Gemäss dem bisher angewendeten traditionellen Konzept erfolgt die Behandlung der Psoriasis nach einem stufenweisen Ansatz, bei dem zunächst topische Medikamente verabreicht werden und bei ungenügender Wirksamkeit auf die Phototherapie und schliesslich auf die systemische Therapie übergegangen wird. Für die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis werden Retinoide, Kortikosteroide, Methotrexat und Cyclosporin eingesetzt, die jedoch oftmals eine nur beschränkte Wirksamkeit besitzen. So zeigte eine bei Patienten mit schwerer Psoriasis durchgeführte Telefonumfrage, dass die systemische Therapie in 78 Prozent der Fälle als frustrierend und in 32 Prozent der Fälle als zu wenig aggressiv empfunden wurde. Neben der ungenügenden Wirksamkeit wird die traditionelle systemische Langzeittherapie wegen der mangelnden Spezifität der verwendeten Präparate vielfach durch eine erhebliche Toxizität beschränkt, weshalb die Behandlung in der Regel nach Abklingen der Symptome abgebrochen wird. Da aber die meisten Patienten bereits nach kurzer Zeit ein Rezidiv erleiden, werden dringend neue Ansätze zur Langzeitkontrolle der Pso-

Am 5. Juni 2004 fand in Luzern das Symposium «Current Aspects of Psoriasis» statt, an dem verschiedene Experten über die neusten Erkenntnisse zur Pathogenese und Behandlung der Psoriasis berichteten. Als zentrales Thema dieser Veranstaltung wurde auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von immunmodulierenden Präparaten, so genannte Biologika, eingegangen, die gemäss Professor Jean-Hilaire Saurat, Genf, zu einer entscheidenden Verbesserung der Behandlung der Psoriasis beitragen dürften.

Tabelle: Wirksamkeit von Efalizumab bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis

	Anteil der Patienten mit einem Rückgang des PASI-Wertes um mindestens 75 Prozent		Anteil der Patienten mit einem Rückgang des PASI-Wertes um mindestens 50 Prozent	
	Efalizumab	Plazebo	Efalizumab	Plazebo
Alle Patienten (n = 793)	31,4%	4,2%	53,7%	14,4%
Kandidaten für die systemische Therapie (n = 267)	34,8%	7,5%	56,7%	20,0%
Ungenügende Wirksamkeit von zwei vorgängigen systemischen Therapien oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Behandlungen (n = 526)	29,5%	2,7%	52,0%	12,0%

riasis benötigt. Seit einiger Zeit stehen nun biologische Wirkstoffe zur Verfügung, die einen entscheidenden Fortschritt bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis erwarten lassen. Mit dieser Erweiterung des therapeutischen Arsenal sollte nun anstelle des bisherigen stufenweisen Behandlungsansatzes eine individualisierte Therapie durchgeführt werden, die unter Berücksichtigung des Schweregrads und der Ausdehnung der Erkrankung sowie der subjektiven Bedürfnisse auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden kann.

Immunpathophysiologie der Psoriasis

PD Doktor Nikhil Yawalkar, Bern, erläuterte, dass die Psoriasis eine multifaktorielle Erkrankung ist, bei deren Entstehung eine genetische Prädisposition eine Rolle spielt. Bei prädisponierten Personen kann die Erkrankung durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst werden, welche bakterielle Infektionen, die Einnahme gewisser Medikamente, übermässigen Alkoholkonsum oder psychischen Stress umfassen. Nach dem heutigen Verständnis der Pathogenese der Psoriasis liegt der Erkrankung eine Autoimmunreaktion zugrunde, die durch fehlgeleitete T-Lymphozyten vermittelt wird. Im Rahmen dieser Autoimmunreaktion wird ein bisher nicht näher identifiziertes Antigen von bestimmten Zellen in der Epidermis aufgenommen, welche das Antigen an ihrer Oberfläche über den Major Histocompatibility Complex (MHC) präsentieren. Anschliessend wandern diese antigenpräsentierenden Zellen über die Lymphbahnen der Haut in die Lymphknoten, wo das präsentierte Antigen von den T-Lymphozyten über den T-Cell Receptor (TCR) erkannt wird. Als Folge der Antigenpräsentation kommt es durch die Wechselwirkung von spezifischen Oberflächenmolekülen der beteiligten Zellen zu einer Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten, die über den Blutkreislauf wieder in die Dermis und Epidermis gelangen. In der Haut findet eine antigenspezifische Reaktivierung dieser Gedächtnis-Effektor-T-Lymphozyten statt, was zur Ausschüttung von Interferon γ

und Tumornekrosefaktor- α führt. Diese freigesetzten Zytokine rufen eine Entzündungsreaktion sowie eine abnorme Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten hervor, wodurch die charakteristischen psoriatischen Plaques entstehen. Das bessere Verständnis der Pathophysiologie der Psoriasis hat zur Entwicklung von Biologika geführt, welche die Aktivierung der T-Lymphozyten hemmen, die aktivierten T-Lymphozyten selektiv zerstören oder aber die beteiligten Zytokine gezielt blockieren.

Neue Behandlungsansätze

Nach Professor Christopher Griffiths, Manchester (England), sind mittlerweile die Resultate von mehreren klinischen Studien veröffentlicht worden, in welchen der therapeutische Nutzen von vier verschiedenen Biologika bei der Behandlung der Psoriasis untersucht wurde. Dabei führte die Therapie mit dem rekombinanten Fusionsprotein Alefacept, das die Gedächtnis-Effektor-T-Lymphozyten eliminiert, in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Multizenterstudie nach zwölf Wochen bei ungefähr einem Viertel der 507 teilnehmenden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu einer nahezu vollständigen Rückbildung der Symptomatik. Als weiteres Biologikum zur Behandlung der Psoriasis wurde der humanisierte monoklonale Antikörper Efalizumab in klinischen Untersuchungen geprüft, welcher die Aktivierung, Migration und Reaktivierung der T-Lymphozyten hemmt. Gemäss den Resultaten von vier nordamerikanischen Studien erreichte unter der Therapie mit Efalizumab im Vergleich zu Plazebo jeweils ein signifikant grösserer Anteil der Patienten eine mindestens 75-prozentige Reduktion des zur Beurteilung von Schweregrad und Ausdehnung der Psoriasis herangezogenen Psoriasis Area and Severity Index (PASI-Wert). Darüber hinaus wurde bei den mit Efalizumab behandelten Patienten auch eine signifikant stärkere Verbesserung der zur Beurteilung der Lebensqualität, des Schweregrads und der Häufigkeit der Psoriasis-Manifestationen sowie

des Juckreizes herangezogenen Werte verzeichnet als bei den Patienten der Placebogruppe.

Zusätzlich zu den beiden auf die T-Lymphozyten wirkenden Präparaten wurden zwei weitere Biologika in klinischen Studien untersucht, deren Wirksamkeit auf der Blockierung des Tumornekrosefaktors- α beruht. Dabei führte das rekombinante Fusionsprotein Etanercept, das zur Behandlung der chronischen Polyarthrit, des Morbus Bechterew und der psoriatischen Arthritis eingesetzt wird, in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie nach zwölf Wochen bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten mit einer Psoriasis zu einer Verringerung des PASI-Wertes um mindestens 75 Prozent. Der chimäre monoklonale Antikörper Infliximab, welcher zur Behandlung des Morbus Crohn und der chronischen Polyarthrit zugelassen ist, bewirkte in einer klinischen Studie nach einer Behandlungsdauer von zehn Wochen im Vergleich zu Placebo bei einem wesentlich grösseren Anteil der Patienten eine mindestens 75-prozentige Reduktion des PASI-Wertes.

Aufgrund der Resultate der bislang durchgeführten klinischen Studien scheinen die Biologika eine wirksame Kontrolle der Psoriasis zu erlauben, sodass diese Präparate insbesondere bei schweren Krankheitsformen eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten bieten. Da es sich bei der Psoriasis um eine chronische Erkrankung mit einem schubförmigen Verlauf handelt, liegt das Ziel der Behandlung nicht nur im Erreichen einer Remission, sondern insbesondere auch in deren Langzeiterhaltung. Im Hinblick auf eine dauerhafte Symptomkontrolle der Psoriasis wird sich zukünftig die Frage stellen, wie die Biologika in die bisherige systemische Behandlung mit den konventionellen Präparaten integriert werden sollen.

Langzeiterfahrung mit Efalizumab

Doktor Kim Papp, Ontario (Kanada), wies darauf hin, dass mittlerweile über 2700 Psoriasispatienten im Rahmen von klinischen Studien während bis zu zwei Jahren mit Efalizumab behandelt worden sind. In einer randomisierten Doppelblindstudie mit 556 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis führte die zwölfwöchige Therapie mit einmal wöchentlich 1 mg/kg subkutan verabreichtem Efalizumab bei einem signifikant grösseren Anteil der Patienten zu einer mindestens 75-prozentigen Reduktion des PASI-Wertes als in der Placebogruppe. Die mittlere prozentuale Verbesserung des PASI-Wertes nahm unter der Behandlung mit Efalizumab kontinuierlich zu, wobei der Unterschied zwischen Efalizumab und Placebo bereits nach vier Wochen statistische Signifikanz erreichte. Nach Abschluss der doppelblinden Studienphase erhielten die Patienten die Möglichkeit, im Rahmen einer offenen Studienphase während zwölf Wochen mit Efalizumab weiterbehandelt zu werden. Dabei zeigte sich, dass sowohl die mittlere prozentuale Verbesserung des PASI-Wertes als auch der Anteil der Patienten, deren PASI-Wert um mindestens 75 Prozent verringert wurde, im Verlauf der offenen

Behandlungsphase noch weiter anstiegen. In einer weiteren Studie mit 339 Patienten wurde bei den 290 Studienteilnehmern, die unter der zwölfwöchigen Therapie mit Efalizumab eine deutliche Besserung der Symptome erfahren hatten, während der nachfolgenden 21 Monate eine Erhaltungstherapie mit Efalizumab durchgeführt. Gemäss den Resultaten dieser offenen Langzeitbeobachtung stieg der Anteil der Patienten, die eine mindestens 75-prozentige Verbesserung des PASI-Wertes erreichten, von ungefähr 40 Prozent nach drei Monaten auf rund 50 Prozent nach sechs Monaten an und blieb im Verlauf der anschliessenden Erhaltungstherapie im Wesentlichen konstant. Die Behandlung mit Efalizumab erwies sich als gut verträglich, und bei den Patienten der Efalizumab-Gruppe wurde im Vergleich zu denjenigen der Placebogruppe keine erhöhte Inzidenz von Infektionen oder Malignitäten festgestellt.

In der kürzlich beendeten, grossen randomisierten Multizenterstudie Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) wurde in der Gruppe der 267 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, welche Kandidaten für eine systemische Therapie waren, unter der zwölfwöchigen Behandlung mit einmal wöchentlich 1 mg/kg subkutan verabreichtem Efalizumab im Vergleich zu Placebo bei einem grösseren Anteil der Patienten eine 75-prozentige Reduktion des PASI-Wertes erreicht. Darüber hinaus führte die Therapie mit Efalizumab sogar in der Gruppe der 526 Patienten, bei denen mindestens zwei vorgängige systemische Behandlungen eine nur ungenügende Wirksamkeit gezeigt hatten oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Behandlungen bestand, bei einem signifikant grösseren Anteil der Patienten zu einer mindestens 75-prozentigen Reduktion des PASI-Wertes als in der Placebogruppe (Tabelle). Die Behandlung mit Efalizumab wurde von den Patienten beider Gruppen gut vertragen, wobei die Inzidenz der infusionsbedingten Nebenwirkungen mit zunehmender Anzahl erfolgter Verabreichungen abnahm.

Mit der Entwicklung der Biologika konnte bei der Behandlung der Psoriasis ein entscheidender Fortschritt erzielt werden, da diese Präparate selbst bei Patienten mit schweren Krankheitsformen vielfach zu einem deutlichen Rückgang der Symptome führen. Ausserdem weisen die Resultate von ersten Langzeitstudien darauf hin, dass die Biologika neben der schnellen Induktion der Remission auch eine dauerhafte Symptomkontrolle erlauben. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. Gabriella Hänggi

Heuelstrasse 24

8800 Thalwil

Interessenskonflikte: Der Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung der Sero Pharma Schweiz. Die Firma hat auf die Berichterstattung keinen Einfluss genommen.