



VITILIGO / PSORIASIS

Biologics: Biologische Therapie in der Psoriasis

Die Zulassung der neuen Medikamentengeneration, der so genannten Biologics, markiert einen Meilenstein in der Entwicklung innovativer Psoriasisstherapien.

Unter Biologics versteht man Proteine (Antikörper oder Fusionsproteine), die spezifisch mit gewissen zellulären Vorgängen blockierend oder aktivierend reagieren. Im Gegensatz zu den meist empirischen Therapieformen in der Dermatologie beruht die Auswahl und Testung von Biologics bei einer dermatologischen Erkrankung wie der Psoriasis auf dem akkumulierten Wissen über die Immunpathogenese dieser Erkrankung. Verschiedene Biotechnologiefirmen haben in den letzten Jahren Psoriasis als wichtige Erkrankung erkannt und potente Medikamente zur Psoriasisstherapie entwickelt. Einige dieser Medikamente sind seit kurzem bereits in der Schweiz zugelassen. Wichtige Effektoren beziehungsweise Effektormoleküle in der Pathogenese der Psoriasis sind T-Zellen und das pro-entzündliche Zytokin Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Auf dieser Basis lassen sich die derzeit in der Psoriasis getesteten Biologics in zwei Kategorien einteilen:

- Biologics, welche T-Zell-Aktivierung, -Rekrutierung oder -Proliferation hemmen
- Biologics, welche TNF- α hemmen (siehe auch *Tabelle 1*).

Das erste Biologic in der Therapie der Psoriasis, das einen Wirksamkeitsnachweis in einer grossen Studie erbracht hat, war Alefacept (Amevive®). Es ist ein Fusions-

protein, das aus LFA-3 und einem humanen Fc-Rezeptor besteht und an CD2 auf Gedächtnis-T-Zellen bindet. Dadurch wird die Gedächtnis-T-Zell-Aktivierung blockiert. Man verabreicht es einmal pro Woche über zwölf Wochen intramuskulär. In klinischen Studien zeigte sich ein Ansprechen der Therapie (PASI 50) bei zirka 40 Prozent der Patienten. Die Verträglichkeit ist generell gut; es besteht kein Hinweis auf das vermehrte Auftreten von Infektionen. Wie bei allen Biologics fehlen aber noch Langzeitstudien bezüglich des Auftretens von Tumoren. Aufgrund einer möglichen Lymphopenie müssen die Helfer-T-Zellen während der Therapie überwacht werden. Alefacept ist neu für die Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis in der Schweiz zugelassen.

Das erste in der Schweiz zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassene Biologic ist Efalizumab (Raptiva®). Es ist ein humanisierter Antikörper, der an das Adhäsionsmolekül CD11a (LFA-1) bindet und sowohl die Aktivierung als auch die Rekrutierung von T-Zellen hemmt. Es wird einmal pro Woche über zwölf Wochen subkutan verabreicht. Die Verträglichkeit ist gut bis auf eine grippale Symptomatik, die nach der ersten Injektion auftritt. Es gibt keine Hinweise auf eine erhöhte Rate an Infektionen. In klinischen Studien zeigte sich ein Ansprechen (PASI 50) bei zirka 50 Prozent der behandelten Patienten. Während der Behandlung sollte das Blutbild kontrolliert werden (Thrombozytopenie, transitorische Lymphozytose). Ebenfalls ist auf ein Wiederaufflammen (Rebound) der Psoriasis nach Absetzen zu achten.

In der Gruppe der TNF- α -Hemmer finden sich derzeit drei Medikamente, die in der Schweiz unter anderem bei rheumatoider Arthritis zugelassen sind: Infliximab, Etanercept und Adalimumab.

Tabelle:

Übersicht über Biologics in der Therapie der Psoriasis

	Name	Wirkort	Substanz	Verabreichung	Nebenwirkung	Zulassung (CH)
Anti-T-Zelle Efalizumab	Raptiva	CD11a	AK	s.c.	Rebound Thrombozytopenie	Pso
Alefacept	Amevive	CD2	FP	i.m.	Lymphopenie	Pso
Anti-TNF Infliximab	Remicade	TNF- α	AK	i.v.	Infusionsreaktion Reakt. TBC	RA
Etanercept	Enbrel	TNF- α	FP	s.c.	Lokalreaktion Demyelinisierende Erkrankung	RA Pso-Arthritis
Adalimumab	Humira	TNF- α	AK	s.c.	Demyelinisierende Erkrankung	RA

AK: Antikörper, FP: Fusionsprotein, Pso: Psoriasis, RA: rheumatoide Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor, s.c.: subkutan, i.v.: intravenös

Infliximab (Remicade®) ist ein chimärer Anti-TNF- α -Antikörper; er neutralisiert zirkulierendes TNF- α und leitet über Bindung an zellständiges TNF- α die T-Zell-Apoptose ein. Infliximab wird typischerweise in Woche 0, 2, 6 und danach alle acht Wochen intravenös verabreicht. Aus Phase-II-Studien lässt sich ableiten, dass es sich bei Infliximab mit sehr raschem Wirkungseintritt um die derzeit wirksamste Psoriasisstherapie handelt (Ansprechen mit fast kompletter Abheilung, PASI 75, bei über 80 Prozent der Patienten). Potenzielle Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Infusionsreaktionen, das Auftreten von antinukleären Antikörpern sowie die Reaktivierung von TBC. In den USA und in der Schweiz ist die Zulassung für Psoriasis in Planung.

Etanercept (Enbrel®) ist ein TNF- α -Rezeptor-Fusionsprotein, welches zirkulierendes TNF- α neutralisiert. Etanercept wird subkutan zweimal pro Woche verabreicht. In klinischen Studien wurde ein Ansprechen bei zirka 60 Prozent der Patienten (PASI 50) erreicht. Nebenwirkungen bestehen in Reaktionen an der Einstichstelle, Verschlechterung von Herzinsuffizienz und demyelisierenden Erkrankungen; ebenfalls können antinukleäre Antikörper auftreten. In der Schweiz besteht eine Zulassung für Psoriasisarthritis, die Zulassung bei Psoriasis ist in Planung.

Adalimumab (Humira®) ist ein komplett humanisierter Antikörper gegen TNF- α , der Letzteres in der Zirkulation

bindet. Adalimumab wird alle zwei Wochen subkutan injiziert. Momentan laufen Studien in der Behandlung der Psoriasis. Das Nebenwirkungsspektrum ist ähnlich dem der vorher genannten TNF- α -Blocker.

Zusammenfassend gesagt kommt auf die Dermatologie eine Welle von neuen Medikamenten vorerst nur gegen die Psoriasis zu. Dringend notwendig dabei ist die aktive Mitwirkung aller praktisch tätigen Dermatologinnen und Dermatologen. Ebenso wichtig erscheint die Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit dieser Medikamente, insbesondere auch in Kombination mit anderen Anti-Psoriasismedikamenten.

Korrespondenzadresse:

Dermatologische Universitätsklinik

Direktor Prof. Dr. G. Burg

Gloriastrasse 31, 8091 Zürich

Dieser Beitrag erschien zuerst in der Frühlingausgabe 2004 des *Derma ZH* (Nr. 13), einer Semesterinformation der Dermatologischen Klinik des USZ und der Zürcher Dermatologen Gesellschaft. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Klinikleitung.