

# «Viele Patienten werden unter Biologics weitgehend symptomfrei»

**Interview mit Prof. Dr. med. Nikhil Yawalkar, Inselspital Bern, über den Einsatz biologischer Wirkstoffe bei schwerer Psoriasis**

*Professor Dr. med. Nikhil Yawalkar ist Leitender Arzt an der Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital Bern, und Psoriasispezialist*



*Prof. Dr. med. Nikhil Yawalkar*

*Die Psoriasis wird heute nicht mehr nur als Hautkrankheit, sondern als eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung angesehen. Mit den Biologics (Biologika) stehen seit wenigen Jahren hochwirksame Medikamente zur Verfügung, die den Entzündungsprozess stoppen können, indem sie Zytokine wie TNF-alpha oder IL12/IL23 blockieren. Wann aber sind Biologics überhaupt indiziert, welche Erfolge sind zu erwarten, wie läuft die Therapie ab, welche Risiken bestehen? Darüber unterhielten wir uns mit dem Berner Dermatologen und Immunologen Nikhil Yawalkar.*

**medicos:** Professor Yawalkar, eine systemische Therapie wird oft bei schwer erkrankten Psoriasispatienten notwendig. Wie viele Menschen mit Schuppenflechte betrifft das?

**Prof. Dr. med. Yawalkar:** Darüber gibt es keine ganz verlässlichen Daten. Im Allgemeinen geht man aber davon aus, dass etwa 20 Prozent der Psoriatiker eine mittelschwere bis schwere Krankheitsausprägung haben.

*Anhand welcher Kriterien wird der Schweregrad festgelegt?*

**Yawalkar:** Der Schweregrad kann von vielen Faktoren (z.B. vorgängige Therapieresistenz, Ausdehnung, Form und Lokalisation der Psoriasis, Komorbiditäten und Leidensdruck) abhängig sein. Wir orientieren uns aber häufig an der Finlay-Regel: Eine mittelschwere bis schwere Erkrankung liegt vor, wenn entweder mehr als 10 Prozent der Körperoberfläche befallen sind, das heisst, die BSA grösser als 10 ist, der PASI grösser als 10 ist oder die krankheitsspezifische Lebensqualität im DLQI-Fragebogen einen Wert von 10 überschreitet (BSA: Body Surface Area; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index).

*Geht man in der Praxis wirklich immer so gründlich vor?*

**Yawalkar:** In der Praxis wird man den Schweregrad sicher oft primär nach der Form (z.B. Plaque, Pusteln) und Ausdehnung der Hautsymptome beurteilen, zumal man die betroffene Hautfläche relativ schnell abschätzen kann. Aber natürlich können neben der BSA auch bestimmte Lokalisationen eine Rolle spielen. Sind etwa Hände oder Kopf betroffen, dann kann dies zwar nur 3 oder 4 Prozent der Hautoberfläche ausmachen, trotzdem kann bei diesen Patienten eine schwere Psoriasis vorliegen, bei der die Lebensqualität nachhaltig und schwer beeinträchtigt ist.

*Können Sie uns erklären, wie Biologics wirken?*

**Yawalkar:** Es handelt sich bei den Biologics um Proteine, die mit biotechnologischen Methoden hergestellt werden und deshalb nicht per os eingenommen werden können. Die am häufigsten eingesetzten Biologics sind die TNF-alpha-Antagonisten. TNF spielt eine zentrale Rolle bei der entzündlichen Kaskade. Es fördert einerseits die Bildung weiterer proinflammatorischer Zytokine, andererseits stimuliert es die Keratinozyten, welche wiederum weitere Zytokine produzieren, die ihrerseits die Neovaskularisierung fördern. Dadurch werden indirekt weitere Entzündungszellen rekrutiert und der Entzündungs-

## «Ich empfehle vor dem Einsatz von Biologics einen Therapieversuch mit Methotrexat. Manche Dermatologen gehen aber lieber gleich auf ein Biologic.»

*Diese Patienten kommen dann oft nicht um eine systemische Therapie herum. Welche Therapieoptionen gibt es für sie?*

**Yawalkar:** Es kommen verschiedene Therapien in Betracht, zunächst insbesondere die Lichttherapie, falls erforderlich in Kombination mit Neotigason®. Ein Teil der Patienten spricht darauf aber nicht ausreichend an, oder es treten Nebenwirkungen auf. In diesen Fällen gehen wir zumeist über zu einer Systemtherapie mit Methotrexat. Unter Umständen kommt alternativ auch Ciclosporin in Betracht, das aber wegen der potenziell schweren Nebenwirkungen problematisch ist. Zuletzt kommen die Biologics ins Spiel.

*Muss eine strenge Reihenfolge eingehalten werden, bevor die doch ziemlich teuren Biologics eingesetzt werden dürfen?*

**Yawalkar:** In der Schweiz ist man etwas liberaler als etwa in Deutschland. Bedingung für die Kassenzulässigkeit ist, dass die Patienten zunächst eine Phototherapie oder eine systemische Therapie durchlaufen haben. Rein theoretisch könnte man also von einer wenig erfolgreichen Lichttherapie direkt auf ein Biologic gehen. Ich empfehle, zunächst Methotrexat einzusetzen, wenn keine Kontraindikationen vorhanden sind. Mit dieser Substanz gibt es mehr als 30 Jahre Erfahrung, und 50 bis 60 Prozent unserer Patienten sprechen darauf auch gut an, wenn es richtig dosiert und lang genug eingesetzt wird. Es gibt aber Dermatologen, die setzen Methotrexat nicht mehr so gern ein und gehen inzwischen nach Lichttherapie gleich auf ein Biologic über.

prozess unterhalten und verstärkt. Kurz: Die «master cytokine» TNF-alpha oder Interleukine IL-12/IL-23 werden von Biologics neutralisiert.

*Es handelt sich also um eine symptomatische, nicht um eine kausale Behandlung.*

**Yawalkar:** Das ist richtig. TNF wird durch genetische Faktoren und verschiedene Trigger stimuliert, aber TNF ist natürlich nicht die primäre Ursache. Die hätten wir allenfalls gefunden, wenn es uns gelänge, ein Autoantigen zu identifizieren, das wir dann etwa mit einer Immuntherapie modulieren oder blockieren könnten. Aber davon sind wir noch sehr weit entfernt.

*Welche Biologics sind in der Schweiz zugelassen?*

**Yawalkar:** Momentan sind die TNF-Antagonisten Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®) und Infliximab (Remicade®) zugelassen. Ustekinumab (Stelara®), welches die Zytokine IL-12 und IL-23 blockiert, erhielt erst kürzlich, am 1. Februar 2011, die Zulassung.

*Welche Abklärungen sind erforderlich, bevor ein Biologic verschrieben werden kann?*

**Yawalkar:** Wir orientieren uns hier in Bern an den Erfahrungen der Rheumatologen, die dafür genaue Richtlinien entwickelt haben. Zu den Voruntersuchungen gehören unter anderem ein breites Labor und Serologien für Infektionen. Vor allem gilt es, eine latente oder gar aktive Tuberkulose auszuschliessen, etwa mit dem Quantiferon- oder T-SPOT.TB-Test und einem obligatorischen Thorax-Röntgenbild. Während der Therapie führen wir bei unseren Patienten, je nach



Vor TNF-Antagonisten

Woche 16

Woche 24

individueller Situation, alle 6 bis 12 Wochen eine Untersuchung und ein Blutscreening durch.

*Bei der Applikation der genannten Biologics gibt es Unterschiede. Welche sind das?*

**Yawalkar:** Enbrel und Humira werden subkutan appliziert, Enbrel einmal pro Woche, Humira alle zwei Wochen (nach einer loading dose), Remicade wird dagegen als Kurzinfusion verabreicht,

### «Bei 10 bis 20 Prozent der Patienten lässt die Wirksamkeit nach.»

wozu der Patient zu uns in die Klinik kommt. Stelara wird zunächst zweimal im Abstand von 4 Wochen injiziert, anschliessend nur noch alle 3 Monate.

*Kann der Patient die Injektion selbst vornehmen?*

**Yawalkar:** Ja. Mindestens 70 Prozent unserer Patienten machen es selber. Bei Stelara wird die Injektion meistens in der Klinik oder Praxis durchgeführt und mit einer klinischen Kontrolle kombiniert.

*Wie rasch sind Erfolge zu sehen?*

**Yawalkar:** Das ist je nach Medikament etwas unterschiedlich. Eine Rückbildung der Plaques stellt sich unter Humira, Enbrel und Stelara zumeist bis zum 2. Monat ein, bei Remicade sind Erfolge oft schon nach 2 bis 3 Wochen zu sehen.

*Muss die topische Therapie unter Biologics weitergeführt werden?*

**Yawalkar:** Da die Wirkung von Biologics etwas verzögert einsetzt, empfehlen wir, 4 bis 6 Wochen mit der topischen Behandlung fortzufahren und dann auszuschleichen. Bis etwa zur 12. Woche

gilt es dann zu entscheiden, ob das Biologic wirkt; und um diese Entscheidung treffen zu können, sollten möglichst keine topischen Medikamente mehr eingesetzt werden.

*Wie verändert sich das Hautbild unter Biologics?*

**Yawalkar:** Viele Patienten sind unter Biologics fast vollständig frei von Hautsymptomen, manche haben noch Restherde, oft an den Beinen, auf die sie dann kurzzeitig Steroide auftragen können. Aber die meisten Patienten haben die lokale Therapie satt und verzichten darauf.

*Muss die Therapie mit Biologics im Prinzip lebenslang fortgeführt werden?*

**Yawalkar:** Wie lang diese Medikamente weiter gegeben werden sollen, ist eine offene Frage. Zumindest wird es von den Firmen meistens so vermarktet, dass es sich um eine Dauertherapie handelt. Unsere Schwierigkeit besteht darin, dass wir mit Biologics bei Psoriasis wenig Langzeitdaten haben. Die müssen wir uns von den Rheumatologen und Gastroenterologen ausleihen, die ja schon viel länger Biologics einsetzen.

*Und wie sind deren Erfahrungen?*

**Yawalkar:** Im Grossen und Ganzen sehr gut. Aber es gibt Patienten, bei denen die Wirkung im Lauf der Zeit nachlässt. Wir sehen das auch bei zirka 10 bis 20 Prozent unserer Psoriasispatienten, die manchmal im 1. Behandlungsjahr völlig beschwerdefrei sind, und dann im 2. oder 3. Jahr verliert das Biologic (v.a. bei Humira und Remicade) seine Wirkung, manchmal sogar komplett.

*Das ist eine Folge der Autoantikörperbildung?*

**Yawalkar:** Neutralisierende Autoantikörper sind ein Faktor, aber wahrscheinlich nicht die ganze Erklärung für den Wirkungsverlust.

*Und wie kann man diesen Patienten dann helfen?*

**Yawalkar:** Man kann auf ein anderes Biologic umstellen. Die Therapie schlägt dann meist wieder an, die Frage ist nur, wie lange.

*Ist nach Absetzen von Biologics ein Reboundphänomen zu befürchten?*

**Yawalkar:** Unter einem Rebound versteht man, dass die Symptome nach Absetzen schlimmer sind als bei Aufnahme der Therapie. Das hat man tatsächlich früher unter Raptiva beobachten können. Bei den jetzt eingesetzten Präparaten haben wir das Problem nicht. Richtig ist aber, dass es oft innert 6 bis 12 Wochen nach Beendigung der Therapie zu einem Relapse kommt, also zu einem erneuten Auftreten der Hautsymptomatik.

beurteilen! Stelara® beispielsweise war bei der Zulassung in Europa bei erst zirka 4000 Patienten untersucht worden. Zwischenzeitlich sind zirka 29 000 Patienten weltweit mit Stelara behandelt worden, ohne dass neue Risikosignale eindeutig aufgetreten sind. Trotzdem können für dieses Medikament in der Postmarketingphase möglicherweise noch bis anhin unbekannte Risikosignale auftreten. In Bezug auf die zurzeit in der Schweiz zugelassenen TNF-Antagonisten werden wir aber kaum noch Überraschungen erleben. Die Substanzen können als recht sicher eingeschätzt werden. Das lässt sich nach über 15 Jahren Erfahrung bei zusammengenommen über 1 Million Patienten (aus der Gastroenterologie, Rheumatologie und Dermatologie) sagen. Ich möchte aber betonen, dass es gleichwohl sehr wichtig ist, dass

### «Zum Zeitpunkt der Zulassung lässt sich die Sicherheit nicht abschliessend beurteilen. Es ist wichtig, dass die behandelnden Ärzte stets wachsam sind.»

*Was bedeutet es, wenn unter Biologics an bestimmten Stellen wieder Plaques auftreten? Spricht das automatisch für ein Therapieversagen?*

**Yawalkar:** Nicht unbedingt. Handelt es sich um kleine Herde, dann kann man zusätzlich topisch therapieren. Falls das nicht hilft, kann man die Dosis des Biologics erhöhen beziehungsweise das Therapieintervall verkürzen. Bei Humira beispielsweise verkürzt man das Injektionsintervall auf 1 Woche, oder man erhöht die Dosis für ein paar Wochen von 40 auf 80 mg. Das sind Vorgehensweisen, die mit jedem Patienten individuell vereinbart werden müssen. Sie beruhen auf unseren praktischen Erfahrungen, nicht auf Studienergebnissen. Lässt sich die Psoriasis durch solche Umstellungen aber nicht in den Griff bekommen, sollte die Therapie abgebrochen werden.

*2009 musste Efalizumab (Raptiva®) vom Markt genommen werden, nachdem 3 Psoriasispatienten nach längerer Therapie mit dem monoklonalen Antikörper eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) entwickelt hatten und daran verstorben waren. Wie steht es um die Sicherheit der derzeit zugelassenen Biologics?*

**Yawalkar:** Die Erfahrungen mit Raptiva waren äusserst lehrreich. Sie haben uns vor Augen geführt, dass sehr viele Patienten über mehrere Jahre behandelt werden müssen, bis man eine Aussage über seltene, womöglich tödliche Nebenwirkungen machen kann. Zum Zeitpunkt der Zulassung lässt sich die Sicherheit von Medikamenten nicht abschliessend

Hausärzte und Dermatologen gut zusammenarbeiten und stets wachsam sind bei ihren Psoriasispatienten, die unter einer systemischen Therapie stehen.

*Oft hört man, Psoriasispatienten seien eher duldsame Patienten, die nicht unbedingt auf neue Therapien drängen. Wie haben eigentlich die Patienten die neue Therapieoption der Biologics angenommen?*

**Yawalkar:** Da scheint es regionale Unterschiede zu geben. Hier in Bern waren die Patienten anfangs sehr zurückhaltend, und wir mussten uns viel Zeit nehmen und umfassend aufklären und informieren. In Zürich oder der Ostschweiz erhalten viel mehr Patienten Biologics. Insgesamt gab es aber nicht den Ansturm, den sich vielleicht die Industrie erwartet hatte. Inzwischen lockert es sich aber auch bei uns auf, ein Grossteil der Patienten macht ja gute Erfahrungen mit den Biologics, und das spricht sich herum. ●

*Professor Yawalkar, wir danken Ihnen für das Gespräch.*

*Das Interview führte Dr. med. Uwe Beise.*