

S. Philipp
N. Ludwig
W. Sterry
R. Sabat

Biologics als neue Therapieoptionen in der Behandlung der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis

Biologics as New Treatment Options in the Treatment of Psoriasis and Psoriasis-Arthritis

Zusammenfassung

In Deutschland leiden ca. 1,6 Millionen Menschen an Psoriasis. Viele der Betroffenen können zwar mit topischen Medikamenten behandelt werden, jedoch sind ca. 20% so schwer erkrankt, dass eine lokale Therapie nicht mehr ausreicht. Die klassischen systemischen Therapien (Methotrexat, Ciclosporin A, Fumarsäure, Retinoide) oder UV-Therapien wirken nur bei einem Teil der Patienten zufrieden stellend, zeigen unerwünschte Wirkungen (z.B. Hepato- oder Nephrotoxizität, Teratogenität etc.) vor allem in der Langzeittherapie, oder weisen für Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen Kontraindikationen auf. Eine zunehmende Aufklärung der Pathogenese der Psoriasis und die Fortschritte in der Biotechnologie führten zur Entwicklung neuer Therapiestrategien. In den letzten zwei Jahren wurden vier sog. *Biologics* in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis zugelassen: Enbrel® (Etanercept), Humira® (Adalimumab), Raptiva® (Efalizumab) und Remicade® (Infliximab). Damit sind uns wirksame neue und zumindest in der Kurzzeittherapie sichere Therapiealternativen an die Hand gegeben worden. Zurzeit dürfen sie nur als Secondline-Therapeutika verordnet werden. Vor der Anwendung sollte eine sorgfältige Indikationsstellung erfolgen, auch im Hinblick auf die Kosten, die im Vergleich zu den herkömmlichen Systemtherapeutika und UV-Therapien beträchtlich sind. Fragen, die uns in den nächsten Jahren beschäftigen werden, sind: Warum wirken die Biologics nur bei einem Teil der Patienten? Gibt es eine Möglichkeit, Responder und Non-Responder schon vor Beginn der Therapie zu erkennen? Wie sicher sind Biologics in der Langzeitanwendung?

Abstract

About 1.6 million individuals suffer from psoriasis in Germany. Many of them can be treated with topical ointments, but about 20% exhibit such a severe disease, that topical treatment is not sufficient. The classical systemic treatments (methotrexate, cyclosporine, fumarates, retinoids) and UV-therapies are successful in only a fraction of patients, may cause adverse effects (e.g. liver or kidney toxicity and teratogenicity) especially during long-term treatment, or are contraindicated due to concomitant diseases. The increasing elucidation of the pathogenesis of psoriasis and the progress made in biotechnological techniques has led to the development of new therapeutic strategies. In the last two years, four so called „biologics“ have been approved in Germany for the treatment of psoriasis and/or psoriasis arthritis: Enbrel® (Etanercept), Humira® (Adalimumab), Raptiva® (Efalizumab) and Remicade® (Infliximab). These provide new effective and, at least for short-term treatment, safe therapeutic alternatives. Up to now, we are allowed to use them only as second-line therapeutics. Before prescribing biologics we should carefully reflect on the correct indication and keep the costs in mind, which are much higher than for standard systemic or UV-therapies. Moreover, there are still some questions that need to be addressed in the next few years: Why are biologics only effective in a number of patients? Will there be a possibility to differentiate between responders and non-responders before the start of treatment? How safe are the biologics in long-term use?

Institutsangaben

PsoriasisStudienzentrum, Interdisziplinäre Gruppe Molekulare Immunpathologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Berlin, CCM

Korrespondenzadresse

Sandra Philipp · PsoriasisStudienzentrum, Interdisziplinäre Gruppe Molekulare Immunpathologie · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie · Universitätsmedizin Berlin, CCM · Schumannstraße 20/21 · 10117 Berlin · E-mail: sandra.philipp@charite.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2006; 32: 201–210 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-925370 · ISSN 0340-2541

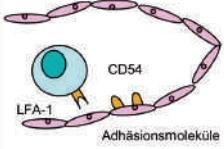
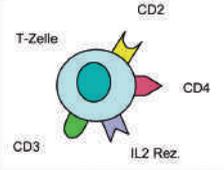
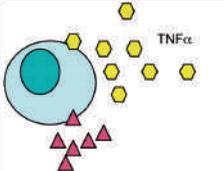
Skizze	therapeutischer Ansatzpunkt	Wirkstoffbeispiel
	Inhibition der Leukozytenrekretierung	Efalizumab
	Blockierung der T-Zell-Aktivierung	Efalizumab
	Depletion pathogener T-Zellen	Alefacept
	Hemmung der proinflammatorischen Zytokine	TNF α -Inhibitoren (Infliximab/Etanercept/Adalimumab)

Abb. 1 Angriffspunkte der Biologics.

In Deutschland leiden ca. 2 – 3 % der Bevölkerung an Psoriasis. Das entspricht einer Patientenzahl von ca. 1,6 Millionen. Viele Patienten können mit topischen Medikamenten behandelt werden, jedoch sind von den Betroffenen ca. 20 % so schwer erkrankt, dass eine lokale Therapie nicht ausreicht. Die klassischen systemischen Therapien (Methotrexat, Ciclosporin A, Fumarsäure, Retinoide) oder UV-Therapien wirken nur bei einem Teil der Patienten zufrieden stellend, zeigen unerwünschte Wirkungen (z. B. Hepato- oder Nephrotoxizität, Teratogenität etc.) vor allem in der Langzeittherapie, oder weisen für Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen Kontraindikationen auf [1]. Hierdurch ergibt sich der Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten für die

Psoriasis. Eine zunehmende Aufklärung der Pathogenese eröffnet neue Ansatzpunkte für innovative Therapien, und die Fortschritte in der Biotechnologie erleichtern das Umsetzen neuer Therapiestrategien in zielgerichtete Medikamente. In den letzten zwei Jahren wurden vier dieser sog. *Biologics* in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis zugelassen: Enbrel® (Etanercept), Humira® (Adalimumab), Raptiva® (Efalizumab) und Remicade® (Infliximab). Im folgenden Artikel möchten wir eine kurze Übersicht über die bisherigen Erfahrungen mit diesen Medikamenten geben.

Was sind Biologics?

Biologics (Kurzbezeichnung für *biological products*) sind biotechnologisch hergestellte, zielgerichtete therapeutische Moleküle. Es sind großmolekulare Proteine, im Fall der Psoriasis meist Fusionsproteine oder Antikörper, die *in vitro* hergestellt werden und die Funktion natürlich vorkommender Proteine imitieren bzw. inhibieren können [2]. Die pharmazeutische Forschung arbeitet an der Entwicklung verschiedener Präparate, die in die Prozesse der Psoriasispathogenese eingreifen (s. Abb. 1 und Tab. 1).

Wie wirken Biologics?

Betrachtet man die Pathogenese der Psoriasis nach heutigem Kenntnisstand, so ergeben sich mehrere Angriffspunkte, an denen neue Medikamente effektiv ansetzen können. Seit den 90er Jahren allgemein anerkannt ist die wichtige Rolle von T-Lymphozyten in der Pathogenese der Psoriasis, die von Antigen-präsentierenden Zellen aktiviert werden, aus dem Gefäßsystem in die Haut oder die Synovia der Gelenke auswandern und dort mittels Zytokinen eine Kettenreaktion von Prozessen in Gang setzen, die zu den typischen Psoriasisläsionen führen. In der Haut führen sie zu einer gesteigerten Proliferation und fehlerhaften Differenzierung der Keratinozyten, die in der bekannten Akanthose, Hyper- und Parakeratose mündet, bewirken eine gesteigerte Angiogenese der papillären Gefäße, die die Migration weiterer Zellen erleichtert und fördern einen weiteren Zustrom von Entzündungs-

Tab. 1 Einteilung der Biologics nach ihrem Aufbau, der an der Endung erkennbar ist. Den Beispielen ist in Klammern beigefügt, gegen welche Zielstrukturen sie gerichtet sind [5]. Die angegebenen Beispiele erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, weitere Präparate (insgesamt ca. 30 Biologics) befinden sich in der klinischen Prüfung

Endung	Aufbau	Kommentar	Beispiel
-mab	monoklonaler Antikörper		Efalizumab (CD11a) Infliximab (TNF α) Adalimumab (TNF α)
-momab	muriner Antikörper		Enlimomab (ICAM-1) Odalimumab (CD11)
-ximab	chimärer monoklonaler Antikörper	variabler Mausanteil und konstanter humaner Bereich	Infliximab (TNF α)
-zumab	humanisierter monoklonaler Antikörper	auch Teile der variablen Region aus humanem Material (muriner Anteil < 10 %)	Efalizumab (CD11a) Daclizumab (Tac)
-mumab	rein humaner Antikörper		Adalimumab (TNF α)
-cept	Fusionsproteine aus Rezeptoreinheit oder Membranmolekülen und dem Fc Teil von humanem IgG ₁	a) Rezeptor + IgG-Anteil: Bindung des natürlichen Liganden b) Membranmolekül + IgG-Anteil: Bindung an Zielzelle, Elimination und Hemmung der Aktivierung	a) Etanercept (TNF α) Onercept (TBP-1) b) Alefacept (LFA-3)

zellen [3]. In den Gelenken kommt es zu vergleichbaren pathophysiologischen Vorgängen. Man findet eine Hyperplasie der synovialen Zellen, eine vermehrte Vaskularisierung sowie ein entzündliches Infiltrat vorwiegend aus CD8+ T-Zellen. Auch in den Gelenken spielen Zytokine wie TNF α eine herausragende Rolle: Sie vermitteln eine Reihe biologischer Prozesse, die in einer Gelenkdestruktion gipfeln können (gesteigerte Knochenresorption, gehemmte Knochenneubildung, Proteoglykansynthesehemmung) und fördern die Angiogenese. Das initial die Psoriasis auslösende Antigen, das bisher nicht identifiziert wurde, könnte für die Haut und die Gelenke gleich oder zumindest homolog aufgebaut sein [4].

Aus unserem bisherigen Verständnis der Pathogenese der Psoriasis ergeben sich die folgenden Angriffspunkte für innovative Therapiestrategien (Abb. 1):

- Inhibition der Migration von T-Zellen in die Haut oder Synovia durch Unterbindung der Interaktion von T-Zellen mit Endothelzellen,
- Blockierung der Aktivierung der T-Zellen durch die Antigen-präsentierenden Zellen,
- Depletion der T-Zellen,
- Antagonisierung von Zytokinen mit proinflammatorischer Wirkung.

Bestimmte Charakteristika der Biologics lassen sich bereits an der Endung des Wirkstoffnamens ablesen (Tab. 1).

Welche (zugelassenen) Biologics gibt es?

In Deutschland sind zurzeit vier Biologics für die Behandlung der Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis zugelassen. Efalizumab (Raptiva[®]) für die Psoriasis vulgaris, Adalimumab (Humira[®]) für die Psoriasis-Arthritis und Infliximab (Remicade[®]) sowie Etanercept (Enbrel[®]) für beide Indikationen. Darüberhinaus kann in Einzelfällen unter besonderen Bedingungen Alefacept (Amevive[®]) eingesetzt werden, das in Deutschland nicht zugelassen ist und importiert werden muss. Alefacept war das erste Biologic, das 2003 die Zulassung zur Behandlung der Psoriasis vulgaris durch die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) erhielt.

Die Biologics, die aktuell zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt werden, lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen, nämlich in TNF-Inhibitoren und T-Zell-Modulatoren. Erstere umfasst zwei Untergruppen, die monoklonalen Antikörper Infliximab und Adalimumab und einen löslichen TNF α -Rezeptor, Etanercept; letztere Alefacept und Efalizumab, die zur T-Zell-Depletion bzw. zur Hemmung der T-Zell-Aktivierung und -Migration in die Haut führen [6].

TNF α -Inhibitoren

TNF α ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt. In den psoriatischen Plaques der Haut sowie bei der Psoriasis-Arthritis in der Synovia der befallenen Gelenke ist der TNF α -Spiegel erhöht und korreliert mit der Krankheitsaktivität [7]. Unter erfolgreicher Therapie nehmen die Spiegel ab [8]. TNF α ist ein potenter

Tab. 2 In Deutschland zugelassene TNF α -Inhibitoren

TNF α -Inhibitoren	Aufbau	Zulassung
Etanercept	Fusionsprotein aus zwei identischen TNF-Rezeptoren und dem Fc-Anteil eines humanen IgG. Es bindet die freien TNF α -Moleküle.	Psoriasis-Arthritis (12/2002) Psoriasis vulgaris (09/2004)
Infliximab	chimärer monoklonaler Antikörper gegen TNF α , der sowohl das lösliche als auch das transmembranöse TNF α bindet.	Psoriasis-Arthritis (10/2004) Psoriasis vulgaris (2005)
Adalimumab	humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF α .	Psoriasis-Arthritis (2005)

Induktor der Synthese proinflammatorischer Zytokine wie z. B. IL-1, IL-6 und GM-CSF und stimuliert Endothelzellen zur Expression von Adhäsionsmolekülen, so dass Leukozyten in die entzündlichen Läsionen migrieren [9,10]. Die TNF α -Inhibitoren verhindern kompetitiv die Bindung des Zytokins an seine natürlichen Rezeptoren und unterbinden damit seine biologische Funktion, d. h. sie unterbrechen die Entzündungsreaktion (Tab. 2).

Was muss bei der Behandlung mit TNF α -Inhibitoren beachtet werden?

Vor Therapieeinleitung

Vor der Therapie mit einem TNF α -Inhibitor muss zum Ausschluss einer Tuberkulose ein Röntgen-Thorax sowie ein Tuberkulin-Hauttest durchgeführt werden. Ist der Tuberkulin-Hauttest positiv oder gibt es einen fraglichen Befund im Röntgen-Thorax, so muss eine sorgfältige Indikationsabwägung erfolgen. Bei diagnostizierter aktiver Tuberkulose darf keine Therapie eingeleitet werden. Bei Verdacht auf eine latente Tuberkulose muss vor der ersten Gabe der Medikation eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe eingeleitet werden, z. B. Isoniazid für 9 Monate. Für Etanercept sind diese Empfehlungen nicht in der Fachinformation erhalten, im Hinblick auf die Erfahrungen mit den anderen TNF α -Antagonisten sollten jedoch die gleichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Vorsicht bei

Infektionen: Es darf keine Behandlung von Patienten mit schweren akuten oder chronisch rezidivierenden Infektionen erfolgen, da diese durch die Immunsuppression begünstigt werden. Patienten mit bekannter Hepatitis B, auch wenn letztere keine Aktivität mehr aufweist, sollten nur bei sorgfältiger Kontrolle behandelt werden (strenge Indikationsstellung). Wichtig ist, dass typische Infektionszeichen wie z. B. Temperaturerhöhungen durch die TNF α -Hemmung maskiert sein können.

Herzinsuffizienz: Eine Therapie mit Adalimumab und Infliximab wird bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III – IV nicht empfohlen, im Falle von Etanercept nur unter strengster Indikationsstellung, da in Einzelfällen eine Verschlechterung der kardialen Symptomatik beobachtet wurde.

Demyelinisierende Erkrankungen: Bei Patienten mit bekannten oder vermuteten demyelinisierenden Erkrankungen muss vor Therapiebeginn mit einem TNF α -Inhibitor eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, da vereinzelte Fälle von Optikusneuritis, Krampfanfällen oder Auftreten bzw. Verschlechterung einer Multiplen Sklerose unter Therapie berichtet wurden.

Kontrollen

Laboruntersuchungen: Blutbild sowie Leberparameter sind in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Speziell bei Anwendung von Infliximab sollten Patienten mit einer Leberfunktionsstörung auf Hinweise einer Leberschädigung untersucht werden. Falls ein Ikterus auftritt oder die Transaminasen sich um das Fünffache des Normwerts erhöhen, muss Infliximab abgesetzt werden.

Anwendung

TNF α -Inhibitoren sind als Biologics großmolekulare Proteine, die nur parenteral verabreicht werden können. Etanercept und Adalimumab werden subkutan injiziert und sind damit gut ambulant zu verabreichen bzw. können durch den Patienten selbst appliziert werden. Infliximab muss als Infusion verabreicht werden. Dies kann entweder in der Klinik oder in speziell ausgerüsteten Arztpraxen erfolgen. Die Abstände der notwendigen Klinikbesuche sind dabei relativ groß, bei der Erhaltungstherapie jeweils 8 Wochen.

Etanercept wird zweimal pro Woche in einer Dosis von jeweils 25 mg injiziert. Bei schweren Formen der Psoriasis vulgaris kann die Dosis innerhalb der ersten 12 Wochen auf 2 x 50 mg pro Woche erhöht werden. Im Gegensatz zur Psoriasis-Arthritis ist die Gabe allerdings nach 24 Wochen zu unterbrechen. Bei Wiederauftreten von Hautveränderungen kann ein erneuter Behandlungszyklus eingeleitet werden.

Infliximab wird als Infusion über 2 Stunden in einer Dosierung von 5 mg/kg KG gegeben. Die Infusionen werden zunächst in Woche 0, 2 und 6 verabreicht, im Anschluss daran 8-wöchentlich wiederholt. Bei der Psoriasis-Arthritis ist die gleichzeitige Gabe von MTX vorgeschrieben. Hervorzuheben ist der schnelle Wirkeintritt, der bei Respondern oft innerhalb der ersten zwei Wochen zu beobachten ist. Der Abstand zwischen den Infusionen kann je nach Ansprechen individuell angepasst werden, z. B. kann die Gabe in einem Zeitfenster von 6 bis 10 Wochen erfolgen. Pro Besuch sind ca. 3 – 4 Stunden Aufenthalt in der Klinik/Praxis notwendig.

Adalimumab ist nur für die Psoriasis-Arthritis zugelassen und wird in einer Dosis von 40 mg alle zwei Wochen subkutan injiziert. Die Anwendung erfolgt als Dauertherapie.

Wirksamkeit/Studienergebnisse

Etanercept

Über 1300 Psoriasispatienten wurden in Plazebo-kontrollierten Studien mit Etanercept behandelt. In zwei großen Phase III-Studien mit 672 bzw. 583 Patienten zeigte es eine gute Wirksamkeit [11,12]. In der ersten Studie erreichten bei einer Dosis von 2 x 50 mg Etanercept nach 12 Wochen 49% der Patienten eine

PASI (Psoriasis area and severity index)-Reduktion um 75% (PASI 75), 34% bei einer Dosis von 2 x 25 mg/Woche. In Woche 24 zeigte sich eine weitere Verbesserung der Ergebnisse auf 59% (2 x 50 mg) bzw. 44% (2 x 25 mg) [6,12]. In der zweiten Studie zeigten sich vergleichbare Werte (583 Patienten) in Woche 12. 49% der Patienten, die 2 x 50 mg erhielten, zeigten einen PASI 75, 34% derjenigen, die 2 x 25 mg bekamen. Danach erhielten alle Patienten bis Woche 24 2 x 25 mg pro Woche. 54% bzw. 45% wiesen dann einen PASI 75 auf [13]. In einer Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis (205 Patienten) wurde der ACR-Score, ein vom American College of Rheumatology entwickelter klinischer Score zur Beurteilung der Gelenke, verwendet. In Woche 12 fand sich eine Besserung des ACR um 20% (ACR 20) bei 59%, um 50% (ACR 50) bei 38% und um 70% (ACR 70) bei immerhin noch 11% der Patienten [14,15].

Infliximab

In Plazebo-kontrollierten klinischen Phase III-Studien konnte die Wirksamkeit von Infliximab nachgewiesen werden. In der SPIRIT-Studie (249 Patienten) fand sich bei einer Dosis von 3 mg/kg KG eine PASI 75-Reduktion bei 71% der Patienten, bei einer Dosis von 5 mg/kg KG eine PASI 75-Reduktion bei 88% nach 10 Wochen Behandlung (3 Infusionen) [16]. In der EXPRESS-Studie wurden 378 Patienten behandelt (5 mg/kg KG im Vergleich zu Plazebo). 91% der Verumgruppe zeigten eine Verbesserung des PASI um 50%, 80% einen PASI 75 und 57% sogar einen PASI 90 nach 10 Wochen Therapie. Bei Respondern zeigte sich das Ansprechen schon in der zweiten Woche nach der ersten Infusion. 60% der Patienten sprachen auch in der Langzeitanwendung über 50 Wochen gut auf das Medikament an [17]. Bei der Psoriasis-Arthritis fand sich ebenfalls eine gute Wirksamkeit. In einer Studie mit 104 Patienten (IMPACT I) verbesserte sich der ACR um 20% (ACR 20) bei 65% der Patienten. Ein ACR 50 fand sich bei 49% und ACR 70 bei 29% der Patienten. Diese Ergebnisse wurden in einer internationalen Phase III-Studie untermauert (IMPACT II, 200 Patienten) [18,19].

Adalimumab

In zwei Studien mit insgesamt 413 Psoriasis-Arthritis-Patienten, die mit 40 mg jede zweite Woche behandelt wurden, fanden sich ein ACR 20 bei 39 bzw. 58% der Patienten, ein ACR 50 bei 25 bzw. 36% und ein ACR 70 bei 14 bzw. 20%. In diesen Studien war teilweise eine Komedikation mit MTX erlaubt [20,21].

Für die Indikation der Psoriasis vulgaris ist Adalimumab bisher noch nicht zugelassen. In einer Studie mit 148 Patienten konnte es seine Wirksamkeit aber ebenfalls im Hinblick auf den Hautbefall unter Beweis stellen. Bei einer Dosierung von 40 mg alle zwei Wochen fand sich ein PASI 75 bei 53% der Patienten und ein PASI 90 bei immerhin 24%. Wurde die Dosis auf 40 mg wöchentlich erhöht, verbesserte sich der PASI sogar bei 80% um 75% und bei fast der Hälfte der Patienten (48%) um 90% [22] (Abb. 2).

Unerwünschte Reaktionen

Bei Etanercept und Adalimumab sind **lokale Injektionsreaktionen** häufig. Infusionsbedingte Reaktionen wie Dyspnoe, Urtikaria und Kopfschmerzen sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei der Anwendung von Infliximab. Zur Vermeidung leichter oder vorübergehender Infusionsreaktionen kann mit einem Antihistaminikum, Hydrokortison und/oder Paracetamol

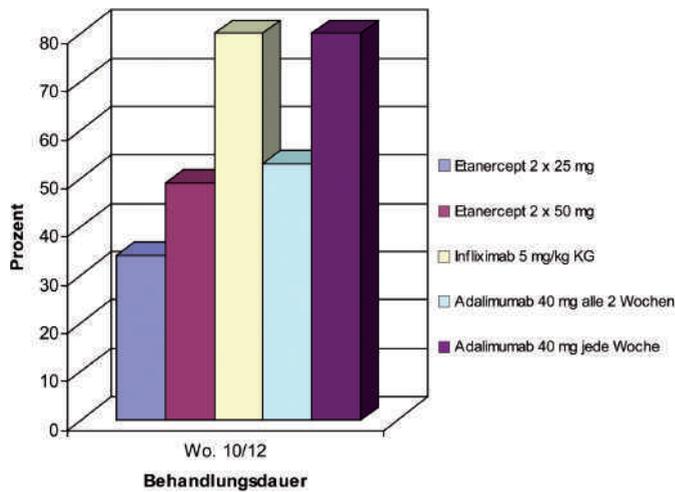


Abb. 2 PASI 75-Reduktion nach 10 bzw. 12 Wochen Therapie mit den einzelnen TNF α -Inhibitoren im Vergleich.

vorbehandelt werden. Einzelne Fälle von verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen sind beschrieben.

Die **Infektionshäufigkeit** ist bei Infliximab im Vergleich zu Placebo erhöht. In Studien wurden 36% der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 25% der mit Placebo behandelten Patienten aufgrund von Infektionen therapiert. Häufig fanden sich Infektionen des Respirationstrakts oder virale Infekte (z. B. Influenza, Herpes) [23]. Bei Etanercept und Adalimumab zeigte sich ebenfalls eine leicht erhöhte Frequenz von Infektionen der oberen Atemwege, bei letzterem auch Harnwegsinfektionen. Der durch die Anti-TNF α -Behandlung bedingte relative TNF α -Mangel kann die Auslösung eines Autoimmunprozesses begünstigen. Ungefähr die Hälfte der Patienten entwickelten unter Therapie mit Infliximab einen **positiven ANA-Titer** (Placebo 20%), 17% bildeten Antikörper gegen dsDNA (Placebo 0%). Bei einigen Etanercept-Patienten bildeten sich positive ANA-Titer (11%) oder Antikörper (15%) gegen doppelsträngige DNA. Lupus bzw. Lupus-ähnliche Symptome werden allerdings bei beiden Medikamenten nur gelegentlich berichtet. In Studien mit Adalimumab entwickelten 12,6% der Behandelten ANAs, aber nur ein Patient (von 2334 Patienten) ein Lupus-ähnliches Syndrom.

Die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab wurde je nach Behandlungsschema bei 8–28% der Patienten beobachtet. Diese Patienten neigten 2–3fach häufiger zu infusionsbedingten Reaktionen. Bei einigen Patienten mit hohen Titern von Antikörpern gegen Infliximab fand sich eine verminderte Wirksamkeit. Eine gleichzeitige Gabe von anderen Immunmodulatoren (z. B. MTX) verminderte die Antikörperbildung. Bei Adalimumab fand sich eine Antikörperbildung bei insgesamt 5,5% der Patienten (ohne MTX-Gabe bei 12,4%, mit MTX nur in 0,6% der Fälle). In Etanercept-Studien wurden vereinzelt (bei 1–4% der Patienten) nicht-neutralisierende Antikörper gegen Enbrel nachgewiesen, die das Ansprechen auf die Therapie nicht beeinflussten [15, 22, 24, 25].

Malignome

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten von Malignomen und der Anwendung von TNF α -Inhibitoren ist bisher nicht dokumentiert worden. Es ist jedoch Vorsicht geboten

bei Patienten, die schon jahrelang mit anderen Immunsuppressiva bzw. PUVA behandelt wurden. Bei bekanntem Malignom ist die Therapie nicht indiziert bzw. nur mit größter Vorsicht durchzuführen. In Zulassungsstudien mit Adalimumab und Infliximab wurden im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von Lymphomen beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten, und die Nachverfolgungsperiode von Placebo-Patienten war kürzer als die von Patienten mit einer TNF α -Inhibitor-Therapie. Bei 2468 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Therapie mit Adalimumab (4870 Patientenjahre unter Therapie) fanden sich insgesamt 80 maligne Erkrankungen, darunter 32 „Non-Melanoma-Skin-Cancer“ und 10 Lymphome. In klinischen Studien mit Infliximab (8800 Patientenjahre) wurden 8 Lymphome und 43 andere Malignome festgestellt, bei Placebo-Patienten (1247 Patientenjahre) 9 Malignome und kein Lymphom. Abgesehen von den Hauttumoren entspricht die Gesamthäufigkeit und Inzidenz dieser Malignome unter anti-TNF α -Therapie der erwarteten Häufigkeit in einer bezüglich Alter und Geschlecht entsprechenden Population [23].

4114 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden teilweise über 6 Jahre mit Etanercept behandelt. Sie zeigten im Vergleich zur Kontrollpopulation keine erhöhte Inzidenz von Malignomen (insgesamt 129 Malignome). Bei 5966 mit Enbrel behandelten Patienten (rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis) wurden 15 Lymphome gemeldet [14]. Die FDA hat inzwischen in zwei Veröffentlichungen (*warning letters*) auf ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Lymphomen unter Therapie mit TNF α -Inhibitoren hingewiesen. Sowohl bei Etanercept als auch bei Infliximab wird ein bis zu dreifach höheres Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe vermutet. Die Beurteilung ist schwierig, da auch bei den behandelten Grunderkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) das Lymphomrisiko erhöht sein kann und meist zusätzlich andere Immunsuppressiva verwendet wurden (*warning letters* der FDA).

Begleitmedikation

Bei allen TNF α -Inhibitoren ist eine Kombination mit MTX möglich. Die gleichzeitige Anwendung des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra wird aufgrund des Auftretens schwerwiegender Infektionen nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Glukokortikoiden, Salicylaten (außer Sulfasalazin), NSAR oder Analgetika sind bei Etanercept und Adalimumab nicht aufgetreten.

Kinder

Etanercept ist als einziges Biologic für die Anwendung bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr für die Indikation der rheumatoiden Arthritis zugelassen (Dosis 0,4 mg/kg KG, max. 25 mg).

Es gibt Fallbeschreibungen von 10 Patienten (8–17 Jahre alt) mit Psoriasis vulgaris bzw. Psoriasis-Arthritis, die Etanercept in einer Dosierung von 0,4 mg/kg KG erhielten, wenn das Körpergewicht unter 50 kg lag, bzw. 2 x 25 mg/Woche, wenn es 50 kg überstieg. Die Behandlungsdauer betrug 25 bis 31 Monate. Die Ergebnisse lassen eine effektive und sichere Therapie vermuten. Die zuvor eingesetzten systemischen Therapeutika wie MTX oder Ciclosporin A oder lokale Glukokortikoide konnten reduziert bzw. abgesetzt werden. Eine weitere klinische Studie läuft zurzeit [26]. Die anderen TNF α -Inhibitoren sind bisher nicht für die Behand-

Tab. 3 T-Zell-Modulatoren

T-Zell-Modulatoren	Aufbau	Zulassung
Alefacept	Fusionsprotein aus LFA-3 und humanem IgG	Deutschland: keine Zulassung Schweiz: Psoriasis vulgaris (2004) USA: Psoriasis vulgaris (2003)
Efalizumab	humanisierter monoklonaler Antikörper gegen die CD11a Untereinheit von LFA-1	Psoriasis vulgaris (09/2004)

lung von Kindern zugelassen, hierzu stehen Studienergebnisse noch aus.

T-Zell-Modulatoren

Alefacept ist ein biotechnisch hergestelltes Fusionsprotein aus dem löslichen Lymphozyten-Funktions-Adhäsionsmolekül 3 (LFA-3) und dem Fc-Teil des humanen Immunglobulins IgG₁. Es bindet an den CD2-Rezeptor auf Gedächtnis-Effektor-T-Zellen und verhindert die Interaktion mit LFA-3 auf Antigen-präsentierenden Zellen. Darüber hinaus kann es über die Bindung seiner Fc-Region an Rezeptoren der natürlichen Killerzellen durch Brückenbildung mit dem CD2 der T-Zellen zur Depletion derselben führen [27–29].

Efalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG₁ Antikörper. Er bindet an die Untereinheit CD11a des Integrins LFA1 und verhindert damit die Interaktion zwischen LFA-1 und ICAM1. Dadurch wird sowohl die Adhäsion zwischen T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen (Aktivierung der T-Zellen) als auch die Migration der Lymphozyten in die Haut gehemmt (Tab. 3).

Was ist bei der Therapie mit den T-Zell-Immunmodulatoren zu beachten?

Vor Therapieeinleitung mit Alefacept sollte ein Immunstatus zur Bestimmung der Anzahl der CD4⁺-Lymphozyten erfolgen. Die Behandlung darf nur eingeleitet werden, wenn die Anzahl der CD4⁺ T-Zellen > 400/μl liegt. Beide Präparate sollten nicht bei Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte sowie bei Patienten mit bekannter Immunschwäche eingesetzt werden.

Infektionen

Das Infektionsrisiko scheint weder bei Efalizumab noch bei Alefacept deutlich erhöht zu sein [25, 27]. In klinischen Studien lagen die Infektionsraten bei Patienten, die mit Efalizumab behandelt wurden, bei 27,3% bzw. 25,7% im Vergleich zu 24% bzw. 22,3% in der Kontrollgruppe [25]. Das Auftreten einer schwerwiegenden Infektion unter einer Therapie mit Alefacept lag bei einer Inzidenz von 1,04 pro 100 Patientenjahren, diese ist vergleichbar mit der Situation bei anderen systemisch oder UV-behandelten Psoriasispatienten (Inzidenz 1,8 pro 100 Patientenjahren) [28]. Da sie theoretisch jedoch die Fähigkeit des Körpers ver-

mindern, auf externe Pathogene adäquat zu reagieren, sollten Patienten mit akuten oder chronischen Infektionen nicht therapiert werden und es sollte eine genaue Überwachung des Patienten bei Infektionen unter der Therapie erfolgen.

Kontrollen

Bei Alefacept kommt es in Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus (Depletion der T-Gedächtnis-Effektorzellen) zu einer Abnahme der zirkulierenden CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen. Es wird eine wöchentliche Kontrolle der CD4⁺ Zellen empfohlen. Vor Therapie müssen die Werte über 400 Zellen/μl und während der Therapie über 250 Zellen/μl liegen [24].

Durch die Hemmung der Leukozytenmigration ins Gewebe kommt es unter Therapie mit Efalizumab zu einer Leukozytose im Blut. In seltenen Fällen sind Thrombozytopenien aufgetreten. Deswegen müssen während der ersten drei Monate einer Efalizumab-Therapie vierwöchentlich Blutbildkontrollen (Thrombozyten) durchgeführt werden, später alle drei Monate [25].

Anwendung

Die T-Zell-Modulatoren sind wie die TNF α -Inhibitoren relativ große Proteine, die parenteral zu verabreichen sind. *Alefacept* wird einmal pro Woche intramuskulär injiziert, d. h. die Patienten müssen dazu einen Arzt aufsuchen. *Efalizumab* wird einmal pro Woche subkutan appliziert. Letzteres können die Patienten erlernen und selbst ausführen. Die zu applizierende Dosis von *Alefacept* beträgt 15 mg pro Woche. Man behandelt zunächst über einen Zeitraum von 12 Wochen. Nach einer mindestens 12 Wochen dauernden Pause kann ein weiterer Zyklus eingeleitet werden. *Efalizumab* wird gewichtsabhängig dosiert. Initial erhalten die Patienten 0,7 mg/kg KG pro Woche, danach 1 mg/kg KG. Bei Respondern kann es als Dauertherapie angewendet werden. Eine Toleranzentwicklung wurde bislang nicht beobachtet.

Wirksamkeit/Studienergebnisse

Seit der Zulassung 2003 (USA) sind über 12 000 Psoriasispatienten mit Alefacept behandelt worden [27, 31, 32].

In einer Psoriasis vulgaris-Studie mit 447 Patienten, die Alefacept in einer Dosis von 10 bzw. 15 mg bzw. Plazebo i. m. erhielten, fand sich nach 12 Wochen Therapie ein PASI 75 bei 21% der Patienten und ein PASI 50 bei 42%.

Der Wirkeintritt zeigt sich relativ spät, nach ca. 60 Tagen, das Wirkungsmaximum zum Teil erst 2 Wochen nach Ende des ersten Zyklus. In einem 12 Wochen-Follow-up erhöhte sich die PASI 75-Ansprechrates auf 28%. Die Wirksamkeit bei den Respondern (PASI 75) hält teilweise sehr lange an. Nach dem ersten Zyklus lag die Zeit bis zum Verlust der PASI 50-Verbesserung im Mittel bei 209 Tagen (7 Monaten) [31–33].

Nach weiteren Zyklen Alefacept verbesserte sich die Ansprechrates und es fand sich kein Anhalt für eine Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) [27]; so wurde nach einem weiteren Zyklus von 12 Wochen eine Steigerung des PASI 75 um 10% auf 43% erreicht.

Efalizumab wurde in Studien bereits über 3500 Patienten mit Psoriasis verabreicht. In vier Studien mit insgesamt 2700 Patienten schwankte der PASI 75 an Woche 12 zwischen 22 und 39%. Nach 12 Wochen Therapie wiesen 59% der Patienten einen PASI 50 auf. In einer Studie mit 290 Patienten zeigte sich unter einer Langzeitbehandlung eine weitere Besserung der Symptomatik bei guter Sicherheit und Verträglichkeit. Nach 24 Wochen hatten 44% einen PASI 75 [34,35].

Unerwünschte Reaktionen

Insgesamt weisen die T-Zellmodulatoren ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf.

Unter Therapie mit *Efalizumab* entwickeln 40 – 50% der Patienten eine asymptomatische Leukozytose. Selten (0,3%) sind Thrombozytopenien beobachtet worden. Bei ca. einem Drittel der Patienten kommt es zu Beginn der Behandlung zu grippeähnlichen Symptomen wie Schüttelfrost, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Unter Therapie können Arthralgien auftreten, die meist auf NSAR ansprechen. Bei Persistenz der Symptome empfiehlt sich eine Umstellung der Behandlung. Ein Auftreten von psoriasiformen Papeln an Hals, Beugen und Rumpf ist 4 – 8 Wochen nach Behandlungsbeginn beschrieben, diese können topisch behandelt werden und erfordern im Allgemeinen kein Absetzen der Therapie. Selten kann innerhalb der ersten 6 – 8 Wochen der Behandlung eine generalisierte Exazerbation der Psoriasis auftreten und nach abrupter Beendigung der Therapie wurden bei ca. 14% der Patienten Rebound-Phänomene beobachtet [35,36]. In diesen Fällen ist eine Therapie mit TNF α -Antagonisten indiziert. Antikörper gegen den Wirkstoff wurden bei 6% der Patienten nachgewiesen, ohne Einfluss auf Wirksamkeit oder das Auftreten unerwünschter Ereignisse.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit *Alefacept* sind ebenfalls grippeähnliche Symptome oder Schüttelfrost, vor allem bei i. v.- Gabe. Gehäuftes Auftreten von Atemwegsinfektionen, Husten, Juckreiz, Schwindel, Myalgien oder lokalen Injektionsreaktionen ist beobachtet worden (lt. Fachinformation). In seltenen Fällen (< 1%) kam es zu kardiovaskulären Ereignissen (KHK, Infarkt). Antikörper gegen *Alefacept* entwickelten 3% der Patienten, allerdings nur niedrige Titer [24], die keine Korrelation zu Wirkung oder Nebenwirkungen zeigten. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt [27] sehr gut: In neueren Studien mit bis zu vier Zyklen *Alefacept* zeigte sich auch bei älteren und adipösen Patienten sowie bei Diabetikern keine Zunahme von unerwünschten Wirkungen und weiterhin ein gutes Ansprechen.

Malignome

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphomen oder anderen Malignomen unter Behandlung mit *Alefacept* wurde bisher nicht beobachtet. In Tierversuchen kam es vereinzelt zu einer B-Zell Hyperplasie, ein Tier entwickelte ein Lymphom. Der Einsatz bei Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte wird nicht empfohlen [24]. Bei der integrierten Auswertung von 13 Studien (1869 Patienten) war das Auftreten von Malignomen gering (0,6 – 1,6% in den ersten 5 Behandlungszyklen). Die häufigsten Tumore waren „Non-Melanoma-Skin-Cancers“ (63%), deren Inzidenz im Vergleich zu anderen Patienten, die unter einer mittelschweren Psoriasis leiden, nicht erhöht war. Solide Organtumore oder Melanome traten in gleicher Häu-

figkeit auf wie in der Vergleichsgruppe. Insgesamt 4 Patienten entwickelten ein Lymphom [28]. Bei Psoriasispatienten ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung das Risiko 2–8fach erhöht, an einem Lymphom zu erkranken [37]. Damit ergibt sich durch die Behandlung mit *Alefacept* keine erhöhte Inzidenz an Lymphomen. Für *Efalizumab* fand sich experimentell (Mausversuche) keine Zunahme von Malignomen und Lymphomen. Die Gesamthäufigkeit des Auftretens bösartiger Tumore jeder Art unabhängig von der Dosierung lag bei 1,7 pro 100 Patientenjahren im Vergleich zu 1,6 pro 100 Patientenjahren bei den Placebo-behandelten Patienten. Allerdings ist Vorsicht geboten bei Patienten, die schon jahrelang mit anderen Immunsuppressiva bzw. PUVA behandelt wurden. Bei bekanntem Malignom ist die Therapie nicht indiziert bzw. nur mit größter Vorsicht durchzuführen [25].

Begleitmedikation

Alefacept soll laut Fachinformation nicht mit anderen Immunsuppressiva oder einer Phototherapie kombiniert werden. Jedoch wurden in kleineren Studien andere Systemtherapeutika wie MTX oder Ciclosporin überlappend mit *Alefacept* eingesetzt, da dessen Wirkung erst spät einsetzt. Es wurde eine Phase 2-Studie zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis durchgeführt, in der MTX und *Alefacept* kombiniert wurden. Bisher gibt es keine Hinweise über Wechselwirkungen mit diesen Immunsuppressiva oder einer Steigerung der Toxizität. In monozentrischen Studien wurde auch die Anwendung von *Alefacept* in Kombination mit einer UVB-Behandlung untersucht, darunter zeigte sich keine Zunahme von Malignomen der Haut oder anderen unerwünschten Ereignissen [27].

Die Kombination von *Efalizumab* mit nicht-immunsuppressiven Begleittherapien scheint unbedenklich. Eine Kombination mit anderen Immunsuppressiva wird nicht empfohlen, da dazu bisher nicht genügend Untersuchungen vorliegen [25].

Anwendung bei Kindern und in der Schwangerschaft

Derzeit sind beide T-Zellmodulatoren nur für Erwachsene zugelassen. Während der Schwangerschaft soll die Anwendung von *Alefacept* nur unter strengster Indikationsstellung erfolgen, auch wenn es bisher weder in Tierversuchen noch bei Menschen einen Anhalt für eine Schädigung des Kindes durch *Alefacept* gibt.

Bezüglich des Einsatzes von *Efalizumab* in der Schwangerschaft liegen noch zu wenige Erfahrungen vor. Im Tierversuch gibt es Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Immunfunktion Neugeborener, so dass eine Gabe während der Schwangerschaft nicht angezeigt ist.

Psoriasis-Arthritis

Efalizumab zeigte in einer Phase 2-Studie zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis (117 Patienten) keine signifikante Auswirkung auf die ACR 20-Ansprechraten [4,38]. *Alefacept* hingegen verbesserte die Wirksamkeit von MTX bei der Behandlung von Psoriasis-Arthritis-Patienten (Phase-2-Studie). Nach sechs Monaten fand sich bei 54% der Patienten, die zusätzlich mit *Alefacept* behandelt wurden, ein ACR 20 im Gegensatz zu nur 23% der Patienten, die eine MTX-Monotherapie erhielten [27].



Abb. 3 30-jähriger Patient mit seit dem 12. Lebensjahr bekannter Psoriasis, Vorbehandlungen erfolgten mit Fumaderm, MTX, Cyclosporin A und PUVA, die aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit abgebrochen werden mussten. Dargestellt ist links der Hautzustand vor Behandlung mit Efalizumab, rechts nach vier Monaten Therapie.



Abb. 4 45-jähriger Patient mit Psoriasis vulgaris seit 31 Jahren, Vorbehandlungen mit MTX (Abbruch wegen Erhöhung der Leberparameter), Acitretin und Fumaderm ohne den gewünschten Therapieerfolg. Hier dargestellt links vor Therapie, rechts nach 5 Wochen Therapie mit Enbrel 2 × 25 mg.

Darüber hinaus zeigte sich Alefacept in einer kleinen Studie (11 Patienten), in der mit 7,5 mg pro Woche i. v. behandelt wurde, wirksam. Mehr als die Hälfte der Patienten (6/11) erfüllten die DAS (disease activity score)- Antwortkriterien und in der Synovia fand sich eine signifikante Abnahme der T-Lymphozyten [39].

Biologics in der Praxis

Jedes der oben beschriebenen Biologics hat seinen Platz im Armamentarium der vorhandenen Psoriasis-therapeutika. Die einzelnen Präparate haben ihre charakteristischen Merkmale mit Vor- und Nachteilen, so dass für jeden Patienten individuell entschieden werden muss, welches Präparat am geeignetsten ist. Dabei spielen viele Faktoren eine Rolle. Was strebt man an – steht ein schneller Wirkeintritt im Vordergrund, ist an eine Dauertherapie gedacht oder soll eine zyklische Therapie erfolgen? Spielt das günstigere Sicherheitsprofil die wichtigere Rolle oder die höhere Wirksamkeit? Wie steht es in Bezug auf Selbstmedikation versus Gabe durch medizinisches Personal? Welche Begleiterkrankungen sind bekannt?

In den Abb. 3–5 haben wir zur Veranschaulichung drei Patienten ausgewählt, die mit Biologics therapiert werden.

Praxisbesonderheiten/Verschreibungshinweise

In Deutschland können die von der EMEA zugelassenen Biologics von niedergelassenen Dermatologen in vielen KV-Bereichen, genau wie herkömmliche Systemtherapeutika, außerhalb des Budgets verordnet werden. Dies muss allerdings mit einem Antrag auf Berücksichtigung von kostenintensiven Einzelfällen beim Richtgrößenprüfverfahren im entsprechenden Quartal bei der kassenärztlichen Vereinigung gemeldet werden [40]. Eine genaue Einzelfalldokumentation in der Patientenakte ist beim Einsatz von Biologics unumgänglich. Hierbei sollten die genaue Diagnose, der Hautbefund bzw. die Gelenkbeteiligung sorgfältig dokumentiert werden, z. B. anhand der klinischen Scores wie PASI, PGA, Anzahl der betroffenen Gelenke, DAS 28/ACR 20. Von Vorteil ist eine zusätzliche Fotodokumentation und ggf. eine radiologische Sicherung der Arthritis. Des Weiteren müssen die Vortherapien bzw. die Begründung für den Nicht-Einsatz anderer systemischer Therapien festgehalten werden. Auch eine Statuserhebung nach ca. 12 Wochen Therapie ist zu empfehlen, da zu diesem Zeitpunkt, je nach Ansprechen der Therapie, über die Fortführung der Behandlung entschieden wird. Zur Erleichterung der Dokumentation kann man von den entsprechenden Firmen vorgefertigte Formulare erhalten.

Efalizumab

Efalizumab kann verordnet werden, wenn die anderen systemischen Standardtherapien (MTX, Cyclosporin und PUVA) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Nach 12 Wochen muss die Wirksamkeit der Behandlung überprüft werden. Liegt die Verbesserung des PASI unter 50% bzw. ist der PGA schlechter als gut, so sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Infliximab

Infliximab kann seit Oktober 2005 auch für die Psoriasis ohne Gelenkbeteiligung verordnet werden, sofern die Patienten zuvor auf andere systemische Behandlungen einschließlich Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, diese



Abb. 5 30-jährige Patientin mit Psoriasis vulgaris seit dem 13. Lebensjahr. Als Begleiterkrankung: Morbus Crohn. Vorbehandlungen erfolgten mit Cyclosporin A, Fumaderm, Raptiva® und Sulfasalazin (M.Crohn) ohne dauerhaften Therapieerfolg. Hier dargestellt links vor Therapie mit Infliximab 5 mg/kg KG, rechts eine Woche nach der ersten Infusion. Die Behandlung führte auch zum Sistieren der Symptome des M. Crohn.

Therapien kontraindiziert oder Unverträglichkeitsreaktionen aufgetreten sind. Es ist weiterhin verschreibbar bei fortschreitender aktiver Arthritis, die nicht auf DMARDS (disease modifying anti-rheumatic drugs) angesprochen hat. Im Fall der Psoriasis-Arthritis wird lt. Fachinformation eine Komedikation mit MTX gefordert. Nach 4 Infusionen (Woche 0, 2, 6, 14) ist eine Überprüfung der weiteren Therapie notwendig. Die weiteren Infusionen erfolgen in einem Abstand von 8 Wochen.

Adalimumab

Adalimumab darf eingesetzt werden bei aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn andere systemische Basis-Therapien (z. B. MTX, Arava) nicht angesprochen haben. Adalimumab ist zur Dauertherapie vorgesehen.

Etanercept

Etanercept ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien wie Ciclosporin, MTX und PUVA nicht angesprochen haben, sie nicht vertragen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind. Nichtansprechen bedeutet eine Verbesserung des PASI von weniger als 50% oder ein PGA weniger als gut bei ausreichend langer Therapie von mindestens jeder der drei maßgeblich verfügbaren systemischen Therapien. Etanercept kann bei der Psoriasis-Arthritis als Monotherapie oder in Kombination angewendet werden, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend war.

Bei sorgfältiger Indikationsstellung müssen die oben genannten Biologics von den Kostenträgern erstattet werden. Ein Antrag auf Kostenerstattung bei der Krankenkasse ist dafür nicht notwendig.

Alefacept

Alefacept ist in den USA bereits seit einigen Jahren zur Therapie der Psoriasis zugelassen. In Deutschland steht die Zulassung noch aus. Jedoch ermöglicht das deutsche Arzneimittelgesetz gemäß Paragraph 73, Absatz 3, das Medikament nach Deutschland einzuführen. Eine genaue Diagnosestellung und Begründung des Einsatzes von Seiten des Arztes ist erforderlich, damit zumindest privat Krankenversicherte eine Kostenübernahmebescheinigung von ihrer Krankenkasse erhalten.

Fazit

Mit den neuen Biologics sind uns attraktive und sichere Therapiealternativen an die Hand gegeben worden. Im Hinblick auf die Psoriasis-Arthritis ist eine enge Kooperation mit Rheumatologen sinnvoll, die Biologics schon seit Jahren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis einsetzen. Vor der Anwendung von Biologics sollte auf jeden Fall eine sorgfältige Indikationsstellung erfolgen, auch im Hinblick auf die Kosten, die im Vergleich zu den herkömmlichen Systemtherapeutika und UV-Therapien beträchtlich sind (s. Tab. 4). Zurzeit dürfen die Biologics nur als Secondline-Therapeutika verordnet werden. Weitere genaue Kosten-Nutzen-Analysen mit Einbeziehung von gesamtökonomischen Betrachtungen (z. B. entfallende Krankenhausaufenthalte oder Ausfallszeiten im Berufsleben) sind notwendig. Aufgrund des Problems der Rechtssicherheit bei der Verschreibung teurer Arzneimittel wird von vielen Dermatologen ein Therapiealgorithmus gefordert, der von Kostenträgern, Experten und der Industrie gleichermaßen akzeptiert wird. Zur Orientierung hat die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ein Konsensuspapier zum Stellenwert der Biologics in der Psoriasisstherapie herausgegeben [41]. Mit Neugierde dürfen wir auch die Veröffentlichung der evidenzbasierten Leitlinie erwarten, die gegenwärtig im Auftrag der DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) und des BVDD (Berufsverband der Deutschen Dermatologen) zur Therapie der Psoriasis erarbeitet wird. Weitere Medikamente befinden sich in der klinischen Entwicklung und werden zumindest teilweise in den nächsten Jahren ihre Zulassung erhalten. Wichtige noch zu beantwortende Fragen bleiben: Warum wirken die Biologics nur bei einem Teil der Patienten? Gibt es eine

Tab. 4 Kosten der Biologic-Behandlung pro Jahr im Vergleich zu den systemischen Standardtherapien

Präparate	Kosten in Deutschland (Jahrestherapiekosten)
Ciclosporin A	3 024,53 € (200 mg/d)
MTX	176 – 215 € (20 mg/Woche)
Fumaderm	2 771,45 € (3 Tbl/d) 5 542,89 € (6 Tbl/d)
Acitretin	1 491,34 € (3 × 10 mg/d) 3 168,85 € (3 × 25 mg/d)
Leflunomid	1 236,79 € (initial 3 × 100 mg, dann 20 mg/Tag)
Efalizumab	16 252,80 € (1 Spritze/Woche)
Etanercept	22 269,13 € (2 × 25 mg/Wo) 41 112,16 € (2 × 50 mg/Wo)
Infliximab	23 696,88 € (Infusion à 400 mg; 8 ×/Jahr)
Adalimumab	23 411,18 € (40 mg jede zweite Woche)

Möglichkeit, Responder und Non-Responder schon vor Therapie zu erkennen? Wie sicher sind die Biologics in der Langzeitanwendung? Dazu sind weitere Studien bzw. Anwendungsbeobachtungen notwendig, sowie die Mitarbeit aller Ärzte, die diese Präparate anwenden, um auftretende unerwünschte Wirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Präparaten zu melden bzw. über die Erfahrungen von verwendeten Kombinationstherapien zu berichten.

Literatur

- Boehncke WH, Friedrich M, Mrowietz U, Reich K, Rosenbach T, Sticherling M, Thaci D. Stellenwert von Biologics in der Psoriasis-Therapie: Ein Konsensus-Papier der Arbeitsgruppe Psoriasis. *Arbeitsgemeinschaft dermatologische Forschung, JDDG* 2003; 1: 620–628
- Pschyrembel. *Handbuch Therapie*. 3. Auflage. Berlin: de Gruyter, 2005; 134
- Boehncke WH, Kaufmann R. *Moderne Anti-Psoriatika – Wirkmechanismen und klinische Anwendung*. 2. Aufl. Bremen: Unimed, 2002; 27–30
- Cassell S, Kavanaugh A. Psoriasis arthritis: Pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *Journal of Immune based therapies and Vaccines* 2005; 8: 6
- modifiziert nach Pschyrembel. *Handbuch Therapie*. 3. Auflage. Berlin: de Gruyter, 2005; 134
- Sauder DN, Mamelak AJ. Understanding the new clinical landscape for psoriasis: a comparative review of biologics. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2004; 8: 205–214
- www.rheuma-online.de/a-z/p/psoriasisarthritis.htm
- Victor FC, Gottlieb AB, Menter A. Changing paradigms in dermatology TNF α blockade in Psoriasis and Psoriasis Arthritis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 392–397
- Zhang M, Zhang YZ, Wang S, Wang L, Li FY. Dendritic cells, natural killer cells and adhesion molecules in psoriasis. *Sichuan Da Xue Bao Yi Yue Ban* 2004; 5: 625–629
- Feldman M, Brennan FM, Paledog E, Cope A, Taylor P. Anti-TNF α therapy of rheumatoid arthritis: what can we learn about chronic disease. *Novartis Found Symp* 2004; 256: 53–59; discussion 69–73; 106–111, 266–269
- Papp K, Zitnik R. Efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis: results of a global 12 week phase III study (abstract). Workshop presented at the 9th Int. Psoriasis Symposium, 17–22 June 2003. New York
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Medicine* 2003; 349: 2014–2022
- Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz M, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van der Kerkhof PC, Melvin L. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304–1312
- Fachinformation Enbrel® Wyeth, Stand August 2005
- Mease PJ, Antoni CE. Psoriasis arthritis treatment. *Biological response modifiers Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 78–82
- Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 535–542
- Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1333–1335
- Mease P. Psoriatic arthritis therapy advances. *Current opinion in rheumatology*. 2005; 17: 426–432
- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150–1157
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al. Adalimumab fort he treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 52: 3279–329
- Fachinformation Humira®. Abbott, Stand August 2005
- Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatologic therapy* 2004; 17: 427–431
- Fachinformation Remicade®. Centocor, Stand Sept. 2005
- Fachinformation Amevive®. Biogen Inc, 2003 FDA
- Fachinformation Raptiva®. Serono, Stand September 2005
- Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol Letters* 2006; 54: S126–128
- Gottlieb AB. Alefacept for psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 5–60
- Goffe B, Papp K, Gratton D et al. An integrated analysis of thirteen trials summarizing the long-term safety of alefacept in psoriasis patients who have received up to nine courses of therapy. *Clin Ther* 2005; 27: 1912–1921
- Cooper JC, Morgan G, Harding S et al. Alefacept selectively promotes NK cell-mediated depletion of CD45RO+ human T cells. *Eur J Immunol* 2003; 33: 666–675
- Chamian F, Krüger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 331–337
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 719–727
- Menter A, Cather JC, Baker D et al. The Efficacy of multiple courses of Alefacept in Patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 61–63
- Gordon KB, Langley RG. Remittive effects of intramuscular alefacept in psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 624–628
- Menter A, Leonardi C, Sterry W. Long-term treatment of plaque psoriasis with continuous Efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 182–188
- Leonardi CL. Efalizumab in the treatment of psoriasis. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 393–400
- Carey W, Glazer S, Gottlieb AB et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S171–S181
- Margolis D, Bilker W, Hennessy S et al. The Risk of Malignancy Associated with Psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 778–783
- Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Therapy* 2004; 17: 350–363
- Mease PJ, Antoni CE. Psoriasis arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 78–82
- www.pso-online.de/neu.htm
- Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151 (Suppl 69): 3–17