

Therapie der Plaque-Psoriasis, Teil 2*

Biologika

Simon M. Müller, Katja Ivanova, Peter Itin, Peter Häusermann

Dermatologische Poliklinik, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Für die Behandlung einer moderaten bis schweren Plaque-Psoriasis (betrifft ca. 25% der Psoriasis-Patienten) sind in der Schweiz die TNF-alpha-Inhibitoren Etanercept, Adalimumab, Infliximab und der monoklonale IL-12/23-Antagonist Ustekinumab zugelassen. Diese Biologika werden in der Regel als Second-line-Therapie nach Photo- oder konventionellen Systemtherapeutika eingesetzt, in ausgewählten Fällen auch als First-line-Therapie.
- Biologika zeigen meist eine effektive antipsoriatische Wirkung, die im Langzeitverlauf aber abnehmen kann.
- Biologika zeigen ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die Therapie wird meistens gut toleriert, selten treten aber schwerwiegende Nebenwirkungen wie Infektionen, Autoimmunphänomene, nicht-melanotischer Hautkrebs, demyelinisierende Krankheiten, Herzinsuffizienz oder Hepatopathie auf.
- Angesichts der potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen und der hohen Kosten der Biologika (20 000–30 000 CHF pro Jahr und Patient) sind eine stringente Patientenselektion und ein standardisiertes Therapie-Monitoring wichtig.

Die Psoriasis vulgaris hat eine Prävalenz von 2% in der kaukasischen Bevölkerung. Ca. 25% der Betroffenen leiden an einer moderaten bis schweren Form, die ihre Lebensqualität und die der anderen Familienmitglieder stark einschränken kann [1, 2]. Die Pathogenese und die Klinik der Psoriasis wurden im letzten Jahr im Swiss Medical Forum beschrieben (SMF 2012;12[20–21]:410–5), die Behandlung mit Topika, Phototherapie und den konventionellen Systemtherapeutika Methotrexat (MTX), Ciclosporin (CyA) und Retinoiden in der letzten Ausgabe. In diesem Artikel wird die Behandlung der Plaque-Psoriasis mit Biologika dargestellt.

Die «Anticytokin-Strategie» wird seit ca. zehn Jahren bei dieser Indikation angewendet. Biologika sind in der Regel – zumindest vorübergehend – sehr wirksam, sie werden meist gut toleriert und sind weniger organotoxisch als die konventionellen Systemtherapeutika. Gleichzeitig bergen sie aber auch ein breites potentiell Nebenwirkungsprofil (z.B. schwere Infektionen oder im Gegensatz zu den konventionellen Systemtherapeutika auch Autoimmunphänomene) und sind sehr kostenintensiv (20 000–30 000 CHF/Jahr), so dass eine gute Patientenselektion entscheidend ist. Die Entwicklung und klinische Beobachtung dieser Medikamente hat wesentlich zum verbesserten pathophysiologischen Verständnis der Psoriasis beigetragen und einen ungebrochenen Publikationsboom ausgelöst. Seit einigen Jahren erscheinen

monatlich mehrere Publikationen zum Thema Psoriasis und Biologika. Diese Zusammenfassung hat nicht den Anspruch auf Vollständigkeit und beschränkt sich auf die Behandlung der Plaque-Psoriasis. Es wird hier vor allem auf praktische Aspekte und potentielle Nebenwirkungen eingegangen, die auch Hausärzten sowie Fachärzten der Rheumatologie, Infektiologie, Gynäkologie, Gastroenterologie, Hämatologie, Kardiologie und Neurologie bekannt sein sollten.

Zugelassene Biologika

Nebst den TNF-alpha-Inhibitoren Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®) und Adalimumab (Humira®) steht seit Februar 2011 mit dem monoklonalen Anti-IL-12/23-Antikörper Ustekinumab (Stelara®) auch das erste spezifisch für die Therapie der Psoriasis entwickelte Biologic zu Verfügung. TNF-alpha wird von vielen an der Psoriasis beteiligten Entzündungszellen exprimiert und ist wesentlich beteiligt an der Induktion und Perpetuierung des chronischen Entzündungsprozesses. Die monoklonalen TNF-alpha-Antikörper Infliximab und Adalimumab neutralisieren die biologische Wirkung des freien und membrangebundenen TNF-alpha durch Bindung; der lösliche Rezeptor Etanercept bindet nur freies TNF-alpha. Ustekinumab blockiert unter anderem die wichtige, IL-12/23-abhängige Aktivierung der Th1- und Th17-Effektorzellen. Im März 2012 wurden im *New England Journal of Medicine* bereits vielversprechende randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studien mit den beiden neuen Psoriasis-Biologika Brodalumab (Anti-IL-17-Rezeptor-Antikörper) und Ixekumab (Anti-IL-17-Antikörper) publiziert, die hier nicht weiter besprochen werden [3, 4].

Voraussetzungen für die Biologika-Therapie

Eine moderate bis schwere Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen *Psoriasis Area and Severity Score* (PASI) >10 oder eine *Body Surface Area* (BSA) >10 plus einen *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) >10 oder einen PASI ≤10 und eine BSA ≤10, aber einen DLQI >10 (siehe Teil 1 dieses Artikels). Ein Biologikum wird gemäss Limitatio in der Regel als Second-line- oder Third-line-Therapie (Infliximab) eingesetzt, nach ungenügender Wirksamkeit oder schweren Nebenwirkungen unter der Photo- oder konventionellen Systemtherapie. Sofern eine

* Teil 1 dieses Artikels ist in der letzten Ausgabe erschienen.



Simon M. Müller

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

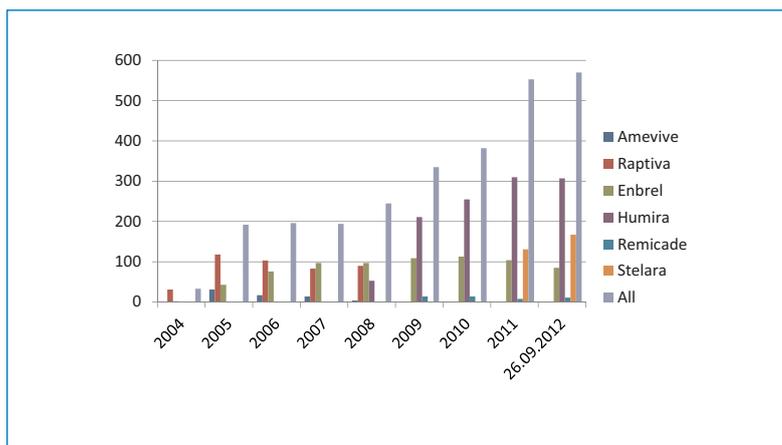


Abbildung 1

Anzahl Patienten, die vom SVK für das jeweilige Biologic eine Kostengutsprache erhielten. Amevive und Raptiva wurden inzwischen vom Markt genommen. Mit freundlicher Genehmigung von K. Reisenbauer (SVK).

Tabelle 1

Empfohlene Abklärungen vor Therapiestart [6–9].

PASI, DLQI

Ausschluss von chronischen Infektionskrankheiten:

Blutbild, Chemogramm

Tuberkulose: IGRA (IFN γ -releasing assay: Quantiferon $^{\text{®}}$ /T-spot $^{\text{®}}$), ggf. Thorax-Röntgen

Hepatitis B: HBs-Ag, HBs-AK, HBe-AK

Hepatitis C: HBe-AK, ggf. viral load

HIV: Suchtest, ggf. Bestätigungstest

Fakultativ: ANA (als Ausgangswert)

Ausschluss Schwangerschaft: beta-HCG im Serum oder Urin

Ausschluss Herzinsuffizienz NYHA III/IV: BNP, EKG, TTE (sofern entsprechende Anamnese)

Kontraindikation für eine Phototherapie (z.B. schwerer aktinischer Hautschaden) und/oder eine konventionelle Systemtherapie (z.B. schwere Hepato- oder Nephropathie) besteht, kann das Biologicum aber als First-line-Therapie eingesetzt werden.

TNF-alpha-Inhibitoren sind zudem für die Psoriasis-Arthritis zugelassen, Ustekinumab für diese Indikation (bisher) nicht. Allerdings wird aufgrund von neuen Phase-III-Studiendaten (PSUMMIT 1 und 2) ein Zulassungsantrag von Ustekinumab für die Psoriasis-Arthritis geprüft [5–7]. Psoriasis-Patienten, bei denen entweder eine konventionelle Systemtherapie gestartet oder auf ein Biologicum gewechselt wird, sollten ins *Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies* (SDNTT) eingeschlossen werden. In diesem nationalen Register werden Langzeitdaten zur Effektivität und Sicherheit der älteren und neueren Systemtherapien bei der Psoriasis gesammelt (www.derma.ch/spec/SDNTT.html).

Die Zunahme der in der Schweiz mit einem Biologicum behandelten Patienten ist linear (Abb. 1). Aktuell dürften es um die 1000 sein, genaue Zahlen liegen nicht vor. Der Schweizerische Verband für Gemeinschaftsaufgaben der Krankenversicherer (SVK), dem ca. zwei Drittel der Krankenversicherer in der Schweiz angeschlossen sind, hat uns freundlicherweise seine entsprechenden Daten zur Verfügung gestellt.

Abklärungen vor Therapiestart und Kontraindikationen

Kontraindikationen für eine Therapie mit Biologika sind opportunistische und schwere Infektionen, Schwangerschaft und eine Herzinsuffizienz NYHA III/IV. Demzufolge sollten die in Tabelle 1 aufgeführten Abklärungen veranlasst werden [8–11]. Ein geheiltes oder aktives Tumorleiden stellt keine absolute Kontraindikation für ein Biologicum dar, der Einsatz muss individuell und interdisziplinär abgewogen werden [12]. Analog zu den immunsupprimierenden konventionellen Systemtherapeutika empfehlen sich die im 1. Teil dieses Artikels beschriebenen Impfungen gemäss BAG (www.bag.admin.ch/impfinformation/06316/index.html).

Wechsel von einer konventionellen Systemtherapie auf Biologika

Es existieren keine Richtlinien, wie der Wechsel von einer konventionellen Systemtherapie auf Biologika durchgeführt werden sollte. Aufgrund der Organtoxizität und potentiell erhöhten Karzinogenizität sollte eine Überlappung resp. Kombination mit Ciclosporin oder Phototherapie vermieden werden. Der Wechsel von Methotrexat auf einen TNF-alpha-Blocker kann beispielsweise mit einer niedrigen Dosis (7,5–10 mg/Woche) während eines Monats überlappend erfolgen. Eine Überlappung von Methotrexat mit Ustekinumab brachte keinen signifikanten Nutzen im Vergleich zu einem überlappungsfreien Wechsel [13]. Die Wahl des individuell geeigneten Biologicums kann gemäss des *Swiss Essex AG Advisory Boards*, das aus Mitgliedern aller fünf Derma-

Tabelle 2

Fünf Fragen zur Entscheidungshilfe bei der Auswahl des geeigneten Biologicums. Modifiziert nach Swiss Essex AG Advisory Board Recommendations [14].

1. Liegt eine psoriatische Osteoarthropathie vor?

Falls Ja: Ein TNF-alpha-Blocker ist zu wählen, da Ustekinumab ein geringeres ACR-20-Ansprechen zeigt [15] und (noch) keine Zulassung für diese Indikation hat.

2. Besteht eine Adipositas*?

Falls Ja: Infliximab bietet sich aufgrund der möglichen gewichtsadaptierten Dosierung an. Zudem sind Etanercept und Adalimumab in dieser Situation in der Standard-Dosierung weniger effizient und deren Verdoppelung der Erhaltungsdosis ist sehr teuer [16–19].

3. Ist ein rascher Therapiebeginn und eine hohe Effizienz nötig (z.B. wegen einer psoriatischen Erythrodermie)?

Falls Ja: Infliximab ist zu favorisieren wegen des raschen Wirkungseintritts und der hohen Effizienz.

4. Wie ist die Compliance des Patienten?

Gut: optional Etanercept oder Adalimumab.

Schlecht: Wegen der längeren Applikationsintervalle (und im Fall von Infliximab der i.v.-Gabe) sind Infliximab oder Ustekinumab zu favorisieren.

5. Sind Therapiepausen absehbar (Operationen, Reisen, Auslandsaufenthalte)?

Falls Ja: Etanercept ist zu wählen, da die Therapie ohne relevanten Wirkverlust und ohne Gefahr der (relevanten) Antikörperbildung wieder gestartet werden kann.

* Der BMI wurde nicht definiert.

Tabelle 3

Übersicht zur Zulassung, Auswahl, Dosierung, Monitoring und Kosten.

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Ustekinumab
Zulassung für Plaque-Psoriasis	1st line (Limitatio 2nd line)	1st line (Limitatio 3rd line)	1st line (Limitatio 2nd line)	1st line (Limitatio 2nd line)
Clinical practice	2nd line	2nd oder 3rd line	2nd line	2nd oder 3rd line
Kind?	+++	+	+	–
Psoriasis-Arthritis?	+	+	+	keine Zulassung
BMI >30 oder >95 kg?	+	+++	+	++
Rasche Wirkung nötig? (z.B. Erythrodermie)?	+	+++	++	++
Malcompliance	–	+++	+	++
Therapiepausen absehbar?	+++	–	(+)	(+)
Dosierung	– 2 × 25 mg/Wo – 1 × 50 mg/Wo – «severe»/Adipositas: 2 × 50 mg/Wo – Kinder ab 8 Jahren: 0,8 mg/kg/Wo	5 mg/kg in Wo 0, 2 und 6; dann alle 8 Wo	80 mg Wo 0, ab Wo 1: 40 mg alle 2 Wo	– 45 mg in Wo 0 und 4, dann alle 3 Monate – falls >100 kg: 90 mg
Wirkungseintritt [93]	6–8 Wo	1–2 Wo	4–8 Wo	6–12 Wo
Kontrollintervall	Mon 1 und 3, dann alle 3 Mon	Vor Infusionen	Wo 4, 8 und 12, dann alle 3 Mon	Wo 4, dann alle 3 Mon
Monitoring	PASI, DLQI BB, CRP, Leberwerte	PASI, DLQI BB, CRP, Leberwerte	PASI, DLQI BB, CRP, Leberwerte	PASI, DLQI BB, CRP, Leberwerte
Medikamentenkosten pro Jahr*	21 388 CHF (50 mg/Wo) 26 230 CHF (2 × 50 mg/Wo während ersten 12 Wo)	25 451 CHF (85 kg) (ohne Infusionskosten)	23 411 CHF	28 212 CHF (45 mg) 33 852 CHF (90 mg)
Medikamentenkosten bis Wo 12	4842 CHF (50 mg/Wo) 9685 CHF (2 × 50 mg/Wo)	9544 CHF	6689 CHF	9404 CHF (45 mg) 11 284 CHF (90 mg)
Medikamentenkosten pro PASI-75-Responder pro Jahr**	30 704 CHF (50 mg/Wo) 36 150 CHF (2 × 50 mg/Wo während ersten 12 Wo)	27 942 CHF	26 515 CHF	32 865 CHF (45 mg) 38 218 CHF (90 mg)

* Berechnung der Kosten anhand Fachinformationen [95] und Fabrikabgabepreisen [96].

** Basierend auf Kosten pro PASI-75-Responder in 12 Wochen [94].

Wo = Woche; Mon = Monat.

tologischen Universitätskliniken der Schweiz besteht, mit fünf Fragen erleichtert werden (Tab. 2  [14].

Therapie-Management

Die Therapie mit einem Biologikum besteht aus einer Induktionsphase, die das Medikament bis zur maximalen Wirkung benötigt, und der nachfolgenden Erhaltungsphase. Angaben zu den Dosierungen, Kontrollintervallen, zum Monitoring, dem Wirkungseintritt und den Kosten sind in Tabelle 3  aufgeführt.

Induktionsphase

Die Induktionsphase dauert je nach der Pharmakokinetik/-dynamik des Wirkstoffs 16–24 Wochen (in klinischen Studien teilweise als 12 Wochen definiert). Erst dann sollte der Therapieerfolg gemäss Empfehlung des Europäischen Konsensusprogramms evaluiert werden (Abb. 2  [20]. Wegen des verzögerten Wirkeintritts ist es sinnvoll, die Lokaltherapie nach Start mit einem Biologikum noch 4–6 Wochen überbrückend weiterzuführen. Allerdings sollte die Lokaltherapie dann ge-

stoppt werden, damit der alleinige Effekt des Biologikums am Ende der Induktionstherapie beurteilt werden kann.

Bei einem ungenügenden Ansprechen (Δ PASI <50 oder Δ PASI \geq 50–75 und DLQI >5) sollte eine Modifikation der Therapie erfolgen, zum Beispiel ein Wiederbeginn oder eine Intensivierung der Lokaltherapie, eine Reinduktion mit der Startdosis, eine (vorübergehende) Verdoppelung der Dosierung, eine Verminderung der Applikationsintervalle oder ein Wechsel auf einen anderen TNF-alpha-Inhibitor oder auf Ustekinumab [21]. Eine Kombination von Biologika sollte aus Gründen der Sicherheit und Kosten nicht gemacht werden. Es gibt keine Richtlinien betreffend den Wechsel von einem Biologikum auf ein anderes, laut Expertenmeinung braucht es in der Regel keine Wash-out-Phase von 4–5 Halbwertszeiten, ein Abstand von ca. zwei Wochen sollte ausreichend sein [22].

Erhaltungsphase, Therapiedauer und Wirkverlust

Auch während der Erhaltungstherapie sollte alle 8–12 Wochen eine Reevaluation des Therapieerfolgs gemäss Abbildung 2 erfolgen. Betreffend die Therapiedauer gibt es im Arzneimittelkompendium zwar empfohlene zeit-

Therapie-Management am Ende der Induktionsphase, dann alle 8–12 Wochen

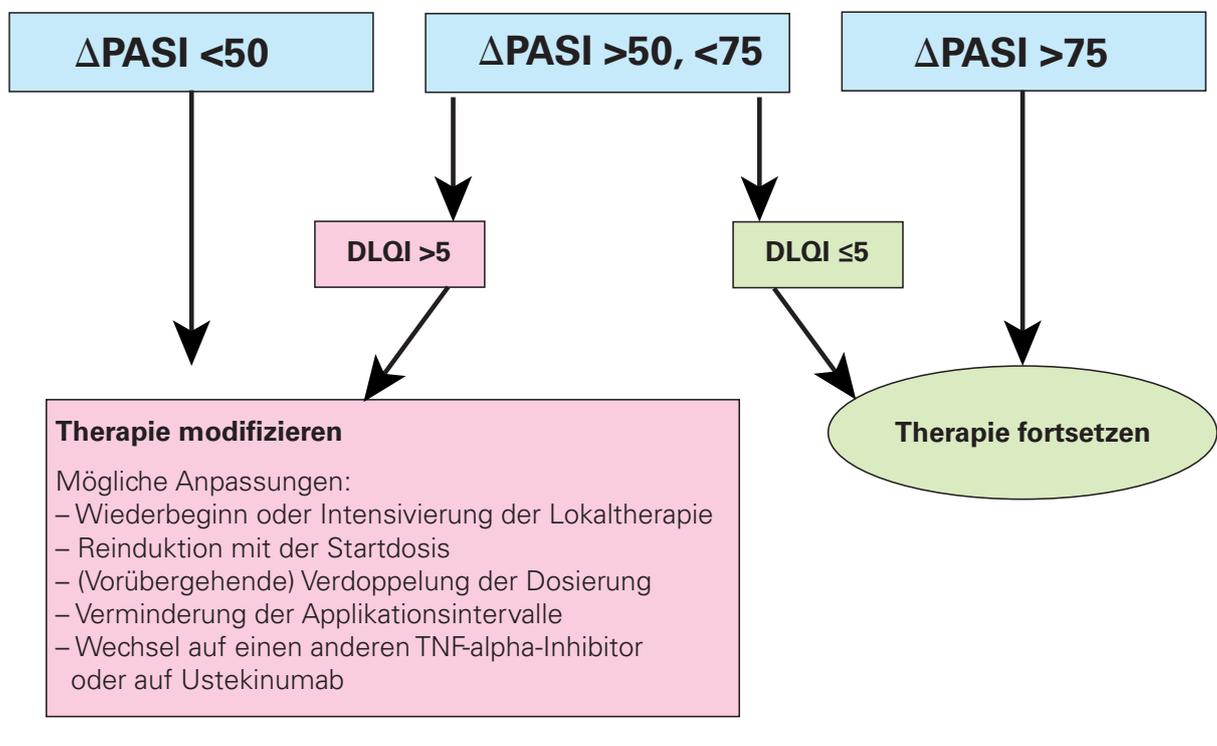


Abbildung 2

Therapieplan gemäss dem Europäischen Konsensusprogramm [20].

liche Limitationen (zu den TNF-alpha-Blockern, nicht zu Ustekinumab). Diese entsprechen aber nicht der klinischen Praxis, da diese Medikamente oft über mehrere Jahre gegeben werden müssen, weil es sonst rasch zum Rezidiv kommt. Allerdings ist bei der Langzeitanwendung bei ca. 20–25% der Patienten unter Infliximab und Adalimumab ein partieller bis kompletter Wirkverlust zu beobachten [23–25]. Dabei dürften unter anderem neutralisierende, gegen das Medikament gerichtete Antikörper eine Rolle spielen. Prädisponierend für diese sind eine lange Therapiedauer und Therapieunterbrüche [23]. Unter Infliximab ist die Prävalenz dieser Antikörper auch mit einem erhöhten Risiko für Infusionsreaktionen assoziiert [25]. Die Bildung von Antikörpern unter Infliximab und Adalimumab ist mit der Kombination von Low-dose-Methotexat (7,5 mg/Woche) reduziert [9, 25]. Unter Etanercept scheinen die Antikörper keinen Effekt auf die Wirksamkeit und Sicherheit zu haben [9]. Beim Ustekinumab ist die diesbezügliche Datenlage noch unklar.

Komparative Effektivität der Biologika

Kurzzeit-Effektivität (10–16 Wochen)

Bisher ist die die ACCEPT-Studie die einzige Head-to-head-Studie von Biologika bei der Indikation Psoriasis [26]. Dabei zeigte Ustekinumab nach 12 Wochen ein signifikant besseres PASI-75-Ansprechen als Etanercept

(das PASI-75-Ansprechen ist der Goldstandard zur Messung des Therapieerfolgs): Ustekinumab 45 mg zeigte 68% PASI-75-Ansprechen und Ustekinumab 90 mg 74% vs. Etanercept mit 2 × 50 mg/Woche 57%.

Weitere Effektivitätsvergleiche der Biologika können nur indirekt mit dem PASI-75-Ansprechen aus verschiedenen randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) am Ende der Induktionsphase als Surrogatmarker gemacht werden. Gemäss einer Metaanalyse ergibt sich in diesem Vergleich folgende Reihenfolge: bestes mittleres PASI-75-Ansprechen unter Infliximab mit 80%, gefolgt von Ustekinumab mit ca. 70% (45 und 90 mg), Adalimumab mit ca. 60% und Etanercept mit ca. 50% (50 mg) [27]. In einer anderen Studie wurde die *number needed to treat* (NNT) für das PASI-75-Ansprechen nach 12–24 Wochen aus gepoolten Daten von RCT wie folgt kalkuliert: Infliximab 1,4 (5 mg/kg nach 0, 2 und 6 Wochen, dann alle 8 Wochen), Adalimumab 1,6 (40 mg alle 2 Wochen), Etanercept 2,3 (2 × 50 mg/Wo) und 3,2 (1 × 50 mg/Wo). Dabei überwog die NNT die *number needed to harm* (für schwere Nebenwirkungen) bei weitem, so dass bei allen TNF-alpha-Inhibitoren ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis berechnet werden konnte [28].

Langzeit-Effektivität (>6 Monate)

Die Datenlage zur (komparativen) Langzeit-Effektivität ist noch zu wenig robust für abschliessende Konklusionen. Hauptprobleme sind dabei eine nur limitierte An-

zahl analysierter Patienten innerhalb von Studienprotokollen, verschiedene Studiendesigns mit verschiedenen Dosierungen und Dosierungsintervallen, *cross-over* aus Placebogruppen, unterschiedliche Endpunkte, Kombinationsbehandlungen und auch Vergleiche von Studien mit unkontrollierten Registerdaten. Als approximative Faustregel kann man aber davon ausgehen, dass ca. die Hälfte der Behandelten ein dauerhaftes PASI-50- bis -75-Ansprechen zeigt, ein Viertel ein dauerhaftes PASI-90-Ansprechen und ein Viertel einen Wirkverlust [23, 24, 29]. In einer dänischen Langzeitstudie betrug die *drug survival rates* von Etanercept und Adalimumab nach vier Jahren nur noch 40% vs. 70% unter Infliximab [24]. Die Therapieabbrüche resultierten vor allem aus dem Wirkverlust (25% aller Patienten) und nicht aus Nebenwirkungen oder Malcompliance. Die 5-Jahres-Daten (Phase-III PHOENIX 1) zeigten ein anhaltendes PASI-75-Ansprechen von 80% bei Patienten unter Ustekinumab (sowohl unter 45 mg als auch 90 mg) [30]. Bei der Interpretation von Studienresultaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Biologika sollte man bedenken, dass fast alle diese Studien von den jeweiligen Herstellern finanziert sind.

Schwangerschaft, Laktation und Kindheit

TNF-alpha-Inhibitoren wurden von der FDA in die Schwangerschafts-Kategorie B eingeteilt, wonach in reproduktiven Tierstudien kein erhöhtes teratogenes Risiko gefunden werden konnte, jedoch eine unzureichende Datenlage zum embryonalen/fetalen Risiko beim Menschen besteht. Etanercept, Adalimumab [31] und Ustekinumab [9] gelangen in die Muttermilch, Infliximab eventuell nicht [32]. Analysen von Registerdaten, Fallserien und Einzelfallserien von Patientinnen, die während der Schwangerschaft einem TNF-alpha-Inhibitor ausgesetzt waren (meist wegen einer rheumatologischen oder gastroenterologischen Erkrankung), lieferten unterschiedliche Resultate: kein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind [33, 34], möglicherweise gehäufte Spontanaborte bei Exposition zum Zeitpunkt der Konzeption [35] oder auch gehäufte kongenitale Organ-Anomalien [36]. Die Interpretation der Daten wird unter anderem dadurch erschwert, dass meist nur eine einmalige akzidentelle Exposition im ersten Trimenon erfolgte und teilweise begleitend teratogene Medikamente wie Methotrexat oder Leflunomid eingenommen wurden. Aktuell wird empfohlen, Infliximab und Adalimumab sechs Monate und Ustekinumab 15 Wochen vor Konzeption zu pausieren [9, 25]. Bei Etanercept kann diese Pause wegen der kürzeren Halbwertszeit eventuell kürzer sein [25]. Ebenso sollte die letzte Gabe eines dieser Biologika sechs Monate vor dem Stillbeginn erfolgt sein [9, 25]. Im Fall einer in der Schwangerschaft indizierten Therapie mit einem Biologikum kann diese allenfalls dosisreduziert oder mit verlängertem Applikationsintervall erfolgen [34].

Zur Behandlung der Psoriasis bei Kindern ist nur Etanercept ab dem 8. Lebensjahr zugelassen. Gemäss einer placebokontrollierten RCT war Etanercept aber auch bei Kindern ab vier Jahren sicher und effektiv [37]. Eine

Multicenterstudie zum Vergleich von Adalimumab vs. Methotrexat bei Kindern mit Psoriasis ist am Laufen, erste Resultate sollten Anfang 2014 vorliegen [38].

Nebenwirkungen und Therapieanpassung

Insgesamt werden Biologika sehr gut toleriert. Schwere Nebenwirkungen treten mit einer Häufigkeit von ca. 5–8/100 Patientenjahre unter Therapie auf (100 Patientenjahre entsprechen einem Risiko von 1% für einen Patienten während eines Jahres) [30, 39]. Schwere Nebenwirkungen sind aber nicht einheitlich definiert, es gehören dazu unter anderem schwere allergische Reaktionen, schwere Infektionen, kardiovaskuläre Komplikationen, Malignität und Tod.

Allergische Reaktionen

Ca. 10% der Patienten unter Etanercept, Adalimumab und Ustekinumab entwickeln Injektionsreaktionen im Sinne einer T-Zell-vermittelten Spättyp-Reaktion [9]. Diese sind in der Regel gut mit einem mittelpotenten topischen Kortikosteroid therapierbar, und die Intensität der Reaktion nimmt ab mit der Dauer der Therapie [25]. Milde bis moderate akute und verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen unter Infliximab wurden in ca. 5% der Fälle beschrieben, schwergradige akute in <0,3% (v.a. bei Vorliegen von Anti-Infliximab-Antikörpern). Die (z.T. fraglich allergischen) Reaktionen auf Biologika können oft nicht klar einem Allergietyp I–IV nach Coombs und Gell zugeordnet werden, so dass eine differenziertere Klassifikation mit Typ alpha bis epsilon vorgeschlagen wurde [40]. Bei einer schweren systemischen Reaktion muss Infliximab dauerhaft gestoppt werden, bei leichteren akuten Reaktionen kann es nach Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder systemischen Kortikosteroiden probatorisch wieder eingesetzt werden [25].

Infektionen

Gemäss Arzneimittelkompendium kommt es unter den TNF-alpha-Inhibitoren – entgegen unserer Beobachtung – «(sehr) häufig» zu Infekten der Atemwege, Hautinfekten und Zystitiden. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte sein, dass die klassischen Symptome dieser Infektionen (inkl. Fieber) und die Akut-Phasen-Proteine aufgrund der supprimierten Immunantwort abgeschwächt sind oder sogar fehlen können. In einer Metaanalyse von 20 RCT mit Psoriasis-Patienten war die Inzidenz schwerer Infektionen unter TNF-alpha-Inhibitoren nicht höher als in den Placebogruppen [41]. Auch in einer 5-Jahres-Kohortenstudie mit 173 Psoriasis-Patienten (409 Patientenjahre) zeigte sich mit nur drei schweren Infektionen (Erysipel, Pneumonie, Exazerbation eines Asthma bronchiale) im Vergleich zur Normalbevölkerung kein erhöhtes entsprechendes Risiko [42]. Diese tiefen Inzidenzraten für schwere Infektionen unterscheiden sich von denjenigen bei rheumatologischen Studienpopulationen unter TNF-alpha-Inhibitoren (Odds Ratio 2–4 vs. Placebo resp. DMARDS; v.a. Haut- und Weichteilinfekte) [43, 44]. Eine Ursache besteht – nebst der längeren placebokontrollierten Studiendauer – vermutlich darin, dass bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zusätzliche

Immunsuppressiva eingesetzt werden, wohingegen der TNF-alpha-Inhibitor bei der Psoriasis in der Regel eine Monotherapie ist. Gemäss den bisher nur als Poster publizierten 5-Jahres-Daten zur Sicherheit von Ustekinumab sind Infektionen insgesamt relativ häufig (ca. 82/100 Patientenjahre), schwere aber sehr selten, da die «overall serious events» mit ca. 5,3/100 Patientenjahre angegeben werden [30].

Selten kommt es unter TNF-alpha-Blockade auch zu granulomatösen und opportunistischen Infektionen, als Ausdruck der kompromittierten Abwehr von intrazellulären Erregern. Die häufigste granulomatöse Infektion unter TNF-alpha-Inhibitoren ist die Tuberkulose, die oft extrapulmonal und in 25% der Fälle disseminiert auftritt [45, 46]. Eine aktive Tuberkulose ist eine absolute Kontraindikation für die Therapie mit einem Biologikum. Bei latenter Tuberkulose kann Etanercept nach Rücksprache mit den Infektiologen einen Monat nach tuberkulostatischem Therapiebeginn gestartet werden (Isoniazid 300 mg/d und Vitamin B₆ für 9 Monate oder Rifampicin 10 mg/d für 4 Monate) [11]. Im September 2011 warnte die FDA vor schweren, zum Teil letal verlaufenden Legionellen- und Listerien-Infektionen unter TNF-alpha-Inhibitoren. Die häufigste Virusinfektion unter TNF-alpha-Inhibitoren ist der Herpes zoster, der in dieser Situation schwer und disseminiert verlaufen kann, so wie auch CMV-Infektionen schwer verlaufen können [47, 48]. TNF-alpha ist an der Hemmung der HBV-Replikation beteiligt, so dass unter TNF-alpha-Blockade eine fulminante Hepatitis B droht. Ein TNF-alpha-Inhibitor kann nach Rücksprache mit den Gastroenterologen drei Monate nach etablierter Therapie mit Lamivudin evaluiert werden [8]. Bei HCV-Infektion zeigte die adjuvante Therapie von Etanercept nebst Ribavirin und Interferon-alpha interessanterweise einen günstigen Effekt [49]. Etanercept sollte aber gestoppt werden, falls der viral load nach zwei Monaten um 20% ansteigt [8, 50]. Die Psoriasis vulgaris verläuft bei HIV/AIDS-Patienten oft schwer, so dass ein Biologikum willkommen wäre. Entgegen rationalen Argumenten gegen diese Therapie (additives Risiko für opportunistische Infekte und Malignome) scheint sie zumindest in der Kurzzeitanwendung die Morbidität und Mortalität von HIV-Patienten nicht zu erhöhen (bei AIDS-Patienten noch unklar) [8, 51–54]. Da Condylomata acuminata und Mollusca contagiosa unter TNF-alpha-Blockade auf der Haut disseminieren können, empfiehlt sich eine Sanierung vor Therapiebeginn [47, 48].

Autoimmun-Phänomene

Paradoxerweise kann vor allem bei rheumatologischen oder gastroenterologischen Patienten (v.a. Frauen mittleren Alters) durch Therapie mit einem TNF-alpha-Blocker eine oft palmoplantare und pustulöse Psoriasis induziert werden [55]. Als Ursache wird eine Cytokin-Dysbalance zugunsten von IFN-alpha vermutet, allerdings scheinen auch genetische Faktoren prädisponierend zu sein. Meist ist kein Therapieabbruch nötig, und das Ansprechen auf eine begleitende konventionelle Psoriasis-Therapie ist gut [55].

Mit einer Inzidenz im Promillebereich kann es auch zum TNF-alpha-induced Lupus-like-syndrom (TAILS) kommen [56]. Dieses umfasst ein Spektrum von hetero-

genen Lupus-erythematoses-ähnlichen Hautveränderungen mit eventuell auch systemischen Symptomen und unter Umständen sogar einem Vollbild eines systemischen Lupus erythematoses. In der Regel kommt es innert zwei Monaten nach Stopp des TNF-alpha-Inhibitors zu einer kompletten Abheilung des TAILS [56]. Das TAILS unterscheidet sich vom klassischen medikamentös induzierten Lupus erythematoses: Unter anderem sind die Anti-Histon-AK nur gelegentlich positiv, AntidsDNA-AK aber sehr häufig positiv [57]. Der ANA-Titer ist aber in beiden Situationen erhöht, sei es wegen Präexistenz oder De-novo-Bildung. Unter TNF-alpha-Inhibitoren kommt es oft zu einem leicht erhöhten ANA-Titer, der sich nach Therapieende meist wieder normalisiert [25]. Eine Bestimmung des ANA-Titers vor Therapiebeginn kann deshalb hilfreich sein, allerdings ergibt sich im Fall eines leichten Anstiegs ohne entsprechende Haut- und Systemsymptome keine Konsequenz [25]. Zunehmend werden unter TNF-alpha-Inhibitoren weitere inflammatorische Nebenwirkungen wie Sarkoidose [58], Lichen-planus-artige Hautveränderungen [59], Dermatomyositis [60] oder kutane Vaskulitis [61] berichtet, wobei zwischen Koinzidenz und Kausalität in der Regel nicht unterschieden werden kann. Diese Autoimmun-Phänomene unterscheiden sich aber von den bekannten Psoriasis-assoziierten inflammatorischen Krankheiten wie Alopecia areata, Morbus Crohn, Zöliakie, systemische Sklerose oder Vitiligo [62].

Malignome

Manche Psoriasis-Patienten haben aufgrund vorgängiger Photo- und Systemtherapien (MTX, Cyclosporin) bereits a priori ein erhöhtes Malignom-Risiko [63–65]. Das Problem zur Erfassung eines möglichen attributiven Risikos durch die TNF-alpha-Blockade liegt in der kurzen Therapiedauer von Psoriasis-Patienten innerhalb von RCT. Eine Metaanalyse von 20 RCT mit Psoriasis-Patienten zeigte bei einem medianen Follow-up von 17,8 Wochen eine «OR of malignancy» von 1,48 in den Behandlungs- vs. den Placebogruppen, wobei 22 von 28 Malignomen Plattenepithel- und Basalzellkarzinome waren (non-melanoma skin cancers, NMSC) [41]. In der erwähnten 5-Jahres-Kohortenstudie mit 409 Patientenjahren wurde ebenfalls ein hochsignifikant erhöhtes Risiko für NMSC, aber nicht für sonstige Malignität gefunden [42]. Somit empfiehlt sich ein Screening für NMSC alle 4–6 Monate mit niederschwelliger Biopsie-Indikation. Die diesbezügliche Datenlage zu Ustekinumab ist noch ungenügend.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Da TNF-alpha bei der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) überexprimiert wird, wurden TNF-alpha-Inhibitoren vor ca. zehn Jahren als Therapieoption bei CHI in grossen RCT untersucht (RENEWEL, RENAISSANCE, RECOVER und ATTACH). Wider Erwarten zeigten sich unter Etanercept und Infliximab aber Trends zu Verschlechterung der CHI mit erhöhter assoziierter Todesrate. Die FDA berichtete zudem von 19 Patienten, die unter Etanercept oder Infliximab eine Herzinsuffizienz ohne erkennbare zugrundeliegende Kardiopathie entwickelten, die nach Absetzen der TNF-alpha-Inhibitoren meist reversibel war [66]. Eine CHI NYHA Grad III oder IV gilt des-

wegen als Kontraindikation für eine Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren [9]. Patienten mit einer CHI NYHA Grad I/II sollten engmaschig klinisch kontrolliert werden. Bei CHI besteht zwar keine Kontraindikation für eine Therapie mit Ustekinumab, aber in den Zulassungsstudien der IL-12/23-Antagonisten und in deren Extensionsphase wurden 26 Fälle von «major cardiovascular events» (MACE, kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Stroke) unter Ustekinumab und 27 unter Briakinumab beobachtet, während unter TNF-alpha-Inhibitoren nur von einigen Fällen mit MACE berichtet wurde. In einer Metaanalyse von 22 RCT (n = 10 183) fand sich unter den TNF-alpha-Inhibitoren eine neutrale Risikodifferenz im Vergleich mit den Placebogruppen. Die MACE-Rate unter den IL-12/23-Antagonisten zeigte mit 1,33 Ereignissen pro 100 Patientennjahre gegenüber den gepoolten Placebogruppen aber eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko [67]. Dies veranlasste Abbott, die Marktzulassung von Briakinumab zurückzuziehen (ohne Black-box-Warnung durch die FDA).

Die Schwachstellen dieser Metaanalyse sind die für seltene Ereignisse geringe Power und die kurze placebo-kontrollierte Phase von max. 24 Wochen (entsprechend der üblichen Dauer der meisten RCT mit TNF-alpha-Inhibitoren). In diesem Kontext sollte berücksichtigt werden, dass die Psoriasis mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist [68–71]. Ob dabei die Psoriasis per se ein unabhängiger Risikofaktor ist oder die oft assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren (metabolisches Syndrom, Nikotinkonsum) ausschlaggebend sind, wird noch kontrovers diskutiert [72–74]. Eine neue retrospektive Kohortenstudie zeigte aber, dass TNF-alpha-Inhibitoren, wahrscheinlich aufgrund der Verminderung des «psoriatic march», das Risiko für einen Myokardinfarkt sogar signifikant senken konnten [62]. Welches kardiovaskuläre Risiko die Therapie mit Ustekinumab im Langzeitverlauf darstellt, wird sich erst in den nächsten 5–10 Jahren zeigen. Aufgrund der jetzigen Datenlage ist aber eine besonders strikte Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren unter Therapie mit Ustekinumab sinnvoll.

Demyelinisierende Erkrankungen

Demyelinisierende Erkrankungen wie die progressive multifokale Leukoencephalopathie [75], Opticus-Neuritiden [76], das Guillain-Barré-Syndrom und das Miller-Fisher-Syndrom [77, 78] sind sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikationen unter Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren. Eine Multiple Sklerose in der persönlichen Anamnese ist deswegen eine Kontraindikation für eine TNF-alpha-Blockade. Bei unklaren neurologischen Symptomen vor oder nach Therapiebeginn muss eine demyelinisierende Erkrankung ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch ist dabei auch an ein reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS, keine Demyelinisierung) zu denken, insbesondere bei akuter Symptomatik mit Krampfanfällen. Das RPLS ist leider nicht immer voll reversibel, es wurde schon unter Therapie mit Infliximab [79], Etanercept [80] und Ustekinumab [81], aber auch bei den konventionellen Systemtherapeutika CyA [82] und MTX [83] beschrieben.

Hepatopathie

Psoriasis ist epidemiologisch mit gesteigertem Alkoholkonsum, aber auch einer erhöhten Prävalenz der «non-alcoholic fatty liver disease» assoziiert. Zudem stehen viele Psoriatiker unter teilweise hepatotoxischer Poly-medikation. Somit ist eventuell schon eine Hepatopathie präexistent, die sich unter den TNF-alpha-Inhibitoren noch verschlechtern kann, wobei vor allem unter Infliximab selten (3%) mit einer schweren Hepatopathie zu rechnen ist, die einen Therapieabbruch nötig macht [84]. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Hepatopathie empfiehlt sich deswegen eine gastroenterologische Beurteilung vor Therapiebeginn. Das Monitoring der Leberwerte unter TNF-alpha-Inhibitoren sollte bei allen Patienten mindestens alle drei Monate stattfinden. Ein leichter Anstieg der Leberenzyme ist häufig; bei einem Anstieg der Transaminasen über das Dreifache des oberen Normwerts kann die Therapie vorsichtig unter engmaschigen Leberwertkontrollen weitergeführt werden, bei einem Anstieg über das Fünffache des Normwerts sollte die Therapie gestoppt werden [25]. Ustekinumab scheint weder einen Anstieg der Transaminasen auszulösen noch hepatotoxisch zu sein [9].

Hämato(-onkologische) Komplikationen

Unter TNF-alpha-Inhibitoren kommt es gelegentlich zu einer leichtgradigen Neutropenie, Thrombopenie oder Anämie, die allenfalls engmaschig kontrolliert werden müssen, wobei auf einen Unter- oder Abbruch der Therapie meist verzichtet werden kann. Einzelfälle mit schwerer Knochenmarksdepression, die nur eine oder alle drei Zelllinien betrafen und zum Teil letal verliefen, wurden in diesem Zusammenhang beschrieben [85, 86]. Eine Blutbildkontrolle gehört daher zum Routine-Monitoring (Tab. 3). Ebenso sind mehrere Einzelfallberichte und kleine Fallserien mit Entwicklung einer «monoclonal gammopathy of unknown significance» oder einer akuten myeloischen Leukämie unter TNF-alpha-Inhibitoren publiziert worden [87–91], wobei ein kausaler Zusammenhang mit den Biologika fraglich ist.

Kosten-Nutzen-Aspekte der Biologika

Schätzungen zufolge beliefen sich die Kosten der Psoriasis-Behandlung in der Schweiz im Jahr 2005 auf ca. 400 Mio. CHF, was ca. 1% der totalen direkten Gesundheitskosten entsprach [97]. In jener Publikation konnte zudem gezeigt werden, dass eine moderat bis schwergradige Psoriasis viermal mehr kostet als eine milde Form. Der zunehmende Einsatz der Biologika wird dieses Kostenverhältnis noch vergrößern. Anhand der uns vorliegenden Zahlen können wir die aktuellen jährlichen, reinen Medikamentenkosten der Biologika in der Schweiz hypothetisch auf approximativ 25 Mio. CHF schätzen (anhand der Zahlen des Schweizerischen Verbands für Gemeinschaftsaufgaben der Krankenversicherer 1000 Patienten mit je einer Therapie von ca. 25 000 CHF/Jahr). 2011 wurde in dieser Zeitschrift anhand zweier Patienten mit vergleichbarem Schweregrad der Psoriasis (PASI 35) gezeigt, dass sich die Therapie mit einem Biologikum nicht alleine mit der Kosten-Effektivität recht-

fertigen lässt: Ein Patient wurde konventionell mit MTX behandelt, der andere mit Adalimumab. Die Medikamentenkosten unter MTX beliefen sich auf rund 60 CHF, die unter Adalimumab auf 27 300 CHF – bei vergleichbarem Ansprechen [93]. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die konventionellen Therapien konsequent auszuschöpfen. Gleichzeitig sollte aber die Indikation eines Biologikums regelmässig mittels PASI und DLQI reevaluiert und das Biologikum allenfalls nicht aus «Spargründen» vorenthalten werden.

Die Interpretation von gesundheitsökonomischen Kosten-Nutzen-Analysen der Systemtherapeutika ist komplex und aufgrund der international unterschiedlichen Gesundheitssysteme nur bedingt auf die Schweiz zu übertragen; deswegen wird dieser Aspekt hier nicht weiter besprochen. Wir möchten aber auf zwei Punkte hinweisen, die bei Kostenanalysen von Biologika manchmal zu wenig berücksichtigt werden (Tab. 3):

- Die Kosten bis zum Ende der Induktionsphase: Wie viel wurde investiert, bis bekannt ist, ob das Biologikum in der Standarddosierung effektiv ist und toleriert wird?

- Die Kosten pro Responder, die wir als noch relevanter betrachten als die jährlichen Medikamentenkosten des jeweiligen Biologikums pro Patient. Dabei wird nämlich die number needed to treat (NNT) einkalkuliert, womit berechnet werden kann, wie viel pro Jahr investiert werden muss, um einen Responder mit einem PASI-75-Ansprechen zu erzielen.

Die entsprechenden Kosten dieser bis anhin zu wenig berücksichtigten Aspekte sind in Tabelle 3 aufgeführt; sie wurden für uns freundlicherweise von der AbbVie AG berechnet und zur Verfügung gestellt.

Korrespondenz:

Dr. med. Simon Müller
Dermatologie
Unispital Basel
CH-4031 Basel
[muellersim\[at\]juhbs.ch](mailto:muellersim[at]juhbs.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.