

## Biologika bei Psoriasis

# Alarmierende Nebenwirkungen

Für Erwachsene mit mäßiger bis schwerer Plaque-Psoriasis stehen mittlerweile vier Biologika zur Verfügung. Angesichts sich häufender schwerwiegender Nebenwirkungen sollten sie der besonders schweren und therapieresistenten Psoriasis vorbehalten bleiben.

Wenn herkömmliche systemische Therapien wie Cyclosporin, MTX oder PUVA für die Therapie erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer stabiler Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ nicht ausreichend wirken, kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden, dann werden heutzutage Biologika eingesetzt. Von den TNF- $\alpha$ -Blocker (TNF $\alpha$ B), die schon seit einigen Jahren zur Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen zugelassen sind, erhielten 2004 Etanercept (ETA), 2005 Infliximab (INF) und 2007 Adalimumab (ADA) diesbezüglich Zulassungserweiterungen; der T-Zell-Inhibitor Efalizumab (EFA) wurde 2004 in dieser Indikation erst zugelassen. Wirksamkeitsdaten basieren fast ausschließlich auf placebokontrollierten Studien und wurden vorrangig an mittelschwer erkrankten Patienten durchgeführt, die – falls systemisch vorbehandelt – nicht unbedingt eine Therapieresistenz aufweisen mussten. Die Wirksamkeit wurde definiert als eine Besserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 Prozent nach 10- bis 16-wöchiger Behandlung. Diesen Endpunkt erreichten ca. 80 Prozent der Behandelten unter INF, 70 Prozent unter ADA, 30 Prozent bzw. 50 Prozent unter ETA (dosisabhängig) und 25 Prozent unter EFA im Vergleich zu zwei bis sieben Prozent unter Placebo. In der einzigen Vergleichsstudie zeigte ADA (80 Prozent) einen Vorteil gegenüber MTX (35,5 Prozent) und Placebo (19 Prozent). Eine Aussage darüber, ob der Therapieerfolg anhält, lässt sich aufgrund der im Design sehr unterschiedlichen Extensions-Phasen der Wirksamkeitsstudien und der offen durchgeführten Verlängerungsstudien nicht ableiten. In letzter Zeit häuften sich Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen unter Biologika, von denen wir über einige berichten wollen.

### Infektionen

Hinlänglich bekannt ist, dass TNF $\alpha$ B eine latente Tuberkulose (TBC) reaktivieren können, weshalb vor Therapiebeginn strengstens darauf zu achten ist, eine TBC mittels negativem Tuberkulintest auszuschließen bzw. eine inaktive TBC prophylaktisch zu behandeln; eine aktive TBC gilt als absolute Kontraindikation. Die gleiche Empfehlung gilt auch für EFA. Damit ist das Infektionsrisiko jedoch nicht vollständig gebannt. Viele Berichte über ungewöhnlichste bakterielle, fungale und virale mitunter tödlich verlaufende Infektionen sind sowohl für TNF $\alpha$ B als auch für EFA dokumentiert. Anlässlich einer Umfrage durch das Emerging Infections Network der Infectious Diseases Society wurde im Juni 2008 festgestellt, dass mittlerweile nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektionen, Staphylococcus aureus-Infektionen und Histoplasmose-Erkrankungen sogar häufiger auftreten als TBC-Erkrankungen.

### Hautschäden

Die FDA warnt vor Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse unter den TNF $\alpha$ B. Der Behörde lagen hierzu im April 2008 50 Berichte vor, darunter zwei Todesfälle, überwiegend aus dem Zeitraum nach der Zulassung. Betroffen sind vor allem Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA). Der zeitliche Aspekt, Besserung nach Absetzen und Berichte über positive Reexposition sprechen für einen ursächlichen Zusammenhang. Unter EFA sind bisher nur vereinzelt schwerwiegende Hautschäden (z. B. DRESS-Syndrom, Exfoliation) beschrieben worden. In den aktuellen Fachinformationen werden die lebensbedrohlichen Hautschäden noch nicht bei allen Biologika erwähnt.

### Krebserkrankungen

Bei Erwachsenen werden Neoplasien als seltene Komplikation mit TNF $\alpha$ B assoziiert. Ein dosisabhängig erhöhtes Krebsrisiko wurde durch eine 2006 publizierte Metaanalyse anhand von Daten aus INF- und ADA-Studien bei Patienten mit RA nachgewiesen. 2006 warnten die INF-Hersteller in einem Rote-Hand-Brief vor hepato-splenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten, die den monoklonalen Antikörper wegen Morbus Crohn (MC) anwenden. Die kausale Assoziation zwischen Biologika und Lymphomen ist

noch nicht abschließend geklärt. 2007 wurde anhand von Daten aus einer achtjährigen Longitudinal-Studie an Biologika-behandelten RA-Patienten geschlussfolgert, dass zwar das Hautkrebsrisiko, nicht aber das Risiko an soliden Tumoren oder lymphoproliferativen Neoplasien erhöht sei. Derzeit prüft die FDA 30 Fälle von Lymphomen und anderen Krebserkrankungen (Leukämien, solide Tumore, Melanome), die bei an juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) oder MC erkrankten Kindern und Jugendlichen nach dem Einsatz von TNF $\alpha$ B aufgetreten sind. Bei der Hälfte handelt es sich um Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und Morbus Hodgkin-Erkrankungen. Da Lymphome keine bekannte Komplikation von JIA oder MC sind, ist eine Auslösung durch die TNF $\alpha$ B vorstellbar. Ob EFA kanzerogen wirkt, ist aus den wenigen Fallberichten über assoziierte Neoplasien noch nicht deduzierbar, aber vorstellbar.

### Weitere Nebenwirkungen

Demyelinisierungserkrankungen des ZNS, die als Multiple Sklerose, Myelitis und Optikusneuritis in Erscheinung treten können, wurden schon 2000 für ETA beschrieben. Kürzlich wurde eine Sammlung von TNF $\alpha$ B-induzierten Neuropathien publiziert, die einen ursächlichen Zusammenhang nahe legen. Schwere Blutschäden (z. B. hämolytische Anämien, Panzytopenien) und Neuauftreten und Verschlechterungen von Autoimmunerkrankungen (z. B. Vaskulitiden, Sarkoidose, MC, systemischer Lupus erythematoses) werden mit Biologika in Verbindung gebracht. Abschließend sei hier von einer 2007 veröffentlichten Fallserie von 120 Patienten berichtet, die unter der Gabe von TNF $\alpha$ B eine Psoriasis entwickelt haben, oder bei denen eine bestehende Psoriasis exazerbierte.

### Fazit

Auch wenn auf den ersten Blick Biologika vielversprechend erscheinen, sollten sie aufgrund fehlender Vergleichs- und Langzeitdaten und schwerwiegender Nebenwirkungen zurückhaltend verordnet werden.



Isabel Püntmann,  
Institut für Pharmakologie,  
Klinikum Bremen-Mitte