

Freitag, 07.12.2007, Dermatologie im Wandel

„Biologics: Revolution in der dermatologischen Therapie“

von M. Sticherling, Erlangen

Unser fortgeschrittenes pathogenetisches Verständnis zu zahlreichen dermatologischen Erkrankungen hat auch unser therapeutisches Vorgehen in den letzten Jahren grundsätzlich geändert. Während früher zahlreiche Dermatosen lediglich externe Therapie mehr oder weniger erfolgreich angegangen wurden, stehen mittlerweile vielfältige Systemtherapeutika zur Verfügung, die chronisch verlaufende und die Lebensqualität stark einschränkende oder sogar tödlich verlaufende Erkrankungen erfolgreich trifft. Nach unseren heutigen Ansprüchen sollte ein ideales Therapeutikum Ursachen, d.h. pathogeneseorientiert sein und in der kurz- und langfristigen Anwendung sicher sowie von hoher und vorhersagbarer Wirksamkeit sein. Bei chronischen Hauterkrankungen ist insbesondere auch die Anwendung in der Kindheit und in der Schwangerschaft interessant. Wenige, auch moderne verfügbare Therapeutika erfüllen sämtliche dieser Kriterien. Die sog. Biologica hingegen scheinen einen ersten Schritt in Richtung auf ideale Therapeutika zu sein. Es handelt sich um Proteine, die aus Lebewesen wie Menschen, Tieren, Pflanzen oder Mikroorganismen stammen und die Aktivität natürlich vorkommender Proteine imitieren oder Es handelt sich um hochmolekulare, nicht oral verwendbare Substanzen wie rekombinante Proteine, monoklonale Antikörper, Fusionsproteine oder toxingekoppelte Proteine. Als Biologica im weiteren Sinne sind daher auch die schon seit Jahrzehnten eingesetzten Insulin- und humane Wachstumshormonpräparate anzusehen. In der Transplantationsimmunologie und Onkologie finden schon seit geraumer Zeit Zytokine in der Melanom- und Lymphomtherapie Anwendung. Biologica im engeren Sinne stellen jedoch monoklonale Antikörper und Fusionsproteine dar, die aus der Rheumatologie oder Transplantationsimmunologie stammt, mittlerweile Eingang in die dermatologische Therapie gefunden haben. Die größere Verbreitung in der Dermatologie haben die sog. TNF alpha-Blocker, die chimere humanisierte oder humane Antikörper oder Fusionsproteine aus Rezeptoren und Immunglobulinbestandteilen umfassen. Als zentrales Zytokin bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen wird von diesen der Tumornekrosefaktor alpha gebunden und biologisch neutralisiert. Zugelassen sind TNF alpha-Blocker für die Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis. Mittlerweile stehen jedoch zahlreiche kasuistische Anwendungen bei pathogenetisch sehr heterogenen entzündlichen Krankheitsbildern zur Verfügung. Beachtet werden muss dabei, dass diese teure Therapie in allen diesen Fällen im off label Einsatz erfolgt. Die beeindruckende Besserung der Psoriasis, insbesondere unter Infliximab mit einer sog. PASI 75 Besserung bei 80% der Patienten, hat unsere therapeutische Sichtweise wie aber auch Ansprüche grundsätzlich geändert. Auch die Erwartung an die Schnelligkeit eines

Therapieansprechens wurde dadurch gehoben, so dass mittlerweile eine PASI-Verbesserung von unter 60% innerhalb von 8-12 Wochen als Therapieversagen angesehen wird. Insbesondere haben aber die jetzt zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten die Möglichkeit einer langfristigen, möglicherweise lebenslangen Therapie schwerer Psoriasisfälle möglich gemacht. Trotzdem muss das bestehende erhöhte Infektionsrisiko wie auch das noch nicht sicher geklärte erhöhte Tumorrisiko und die Möglichkeit der Induktion von Autoimmunerkrankungen bei langfristiger Anwendung kritisch mit einbezogen werden. Studien in dieser Hinsicht bei langfristiger Anwendung stehen noch aus. Aus den Daten zur Anwendung in der Kindheit sowie in der Schwangerschaft bisher nur beschränkt verfügbar, so dass der Einsatz von Biologica in diesen Lebensabschnitten kritisch und im Einzelfall zu entscheiden ist. Das weiterbestehende Arzneimittelrisiko, insbesondere aber auch die hohen Kosten, haben zu einer starken Einschränkung der Zulassungskriterien geführt und die Anwendung auf mittelschwere und schwere Psoriasis nach Versagen mindestens zweier Systemtherapeutika und/oder PUVA bzw. deren Kontraindikation oder Nichtverträglichkeit geführt. Die genannten Probleme bestehen auch prinzipiell für das vierte für die Psoriasis zugelassene Biologikum, das kein TNF alpha-Blocker ist, sondern die Leukozytenadhäsion und Extravasation durch Hemmung der LFA-1 Adhäsion bedingt.

Neben dem Einsatz bei der Psoriasis finden mittlerweile Biologica auch bei der Therapie des B-Zelllymphomes unter Einschluss kutaner Lymphome Einsatz in Form des Präparates Rituximab (Mabtera). Neben dieser onkologischen Fragestellung stehen jedoch mittlerweile auch zahlreiche Kasuistiken bei autoantikörpervermittelten Autoimmunerkrankungen, wie den autoimmunbullösen Dermatosen, zur Verfügung und belegen die Wirksamkeit. Nachdem Rituximab mittlerweile auch für die rheumatoide Arthritis zugelassen ist, liegt die Anwendung bei der Psoriasis-Arthritis nahe. Die Wirksamkeit bei der Psoriasis muss in diesem Zusammenhang jedoch noch abgewartet werden. Kürzlich wurde der monoklonale Antikörper Adalimumab für die Behandlung des Asthma bronchiale zugelassen. Er ist auch bei der allergischen Rhinokonjunktivitis sowie möglicherweise beim exogenen endogenen Ekzem und der Urtikaria wirksam. Auch hier stehen jedoch klinisch kontrollierte Studien noch aus.

Zahlreiche andere Biologica sowohl als Antikörper wie Fusionsproteine befinden sich in verschiedenen Stadien klinischer Prüfung und werden möglicherweise in den nächsten Jahren die Marktreife erreichen. Gerade Biologica zeichnen sich jedoch durch einen hohen Entwicklungsaufwand aus und enttäuschen häufig im Rahmen ihrer klinischen Entwicklung und Evaluierung hochgesteckte Erwartungen.

Die bei Ersteinführung in die Dermatologie formulierte Hoffnung einer hocheffizienten Monotherapie hat sich mittlerweile relativiert, da es auch bei dieser Therapieform schlecht oder gar nicht ansprechende Patienten gibt und in der letzten Zeit die Kombination mit einer topischen oder klassischen systemtherapeutischen Ansätzen in den Vordergrund rückt. Grundsätzlich haben jedoch gerade die Biologika unseren Angang insbesondere an die Psoriasis grundsätzlich geändert, wie auch in der jüngst formulierten S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis reflektiert wird. Inzwischen ist vermittelbar, dass ähnlich wie bei internistischen Erkrankungen eine regelmäßig eingenommene Systemtherapie auch bei Hauterkrankungen vertretbar und sinnvoll ist. Hier muss jedoch in der nächsten Zeit sowohl auf Patienten wie auch auf ärztlicher Seite noch ein grundsätzlicher Umdenkprozess einsetzen, um die großen Möglichkeiten der Biologika tatsächlich im täglichen klinischen Realität werden zu lassen.