

Efalizumab (Raptiva®) – ein neues Wirkprinzip für die Behandlung der Plaque-Psororiasis

Henri M. Perroud

Einleitung

Mit einer Prävalenz von etwa 2% stellt die Psoriasis vulgaris eine häufige Dermatose dar [1]. Rund 75–80% der Betroffenen leiden an einer Plaque-Psororiasis, die durch multiple verdickte und meist gerötete Plaques mit silbrig-weißen Schuppen charakterisiert ist.

Heute ist bekannt, dass die psychische und physische Beeinträchtigung von mittelschwer bis schwer betroffenen Psoriasis-Patienten vergleichbar ist mit jener von anderen gravierenden Erkrankungen (z.B. Diabetes, Polyarthrit) [2]. Psoriasispatienten sind mit der angebotenen Therapie häufig unzufrieden [3].

Leichte und milde Fälle können meist mit topischen Medikamenten zufriedenstellend behandelt werden. Die mittelschweren bis schweren Fälle benötigen eine Licht- und/oder systemische Therapie mit Acitretin, Ciclosporin oder Methotrexat. Das Verständnis der Pathogenese der Psoriasis hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Während früher die epidermale Hyperproliferation im Zentrum des Interesses und der therapeutischen Ansätze stand, zielt die heutige Therapie primär auf den von T-Lymphozyten gesteuerten Entzündungsprozess. Betrachtet man die Immunpathogenese der Psoriasis, stösst man auf bisher unbekannte Antigene, die von antigenpräsentierenden Zellen (APC) in einem Lymphknoten nahe der Haut aus naiven T-Zellen gebildet werden. Die daraus entstehenden aktivierten Gedächtniszellen emigrieren aus den Blutgefässen in die Dermis, wo die Gedächtniszellen

von weiteren APCs reaktiviert werden. Diese Zellen proliferieren und setzen inflammatorische Zytokine (z.B. TNF- α , INF- γ) frei, was zu einer für Psoriasis charakteristischen Entzündung führt [1].

Bei allen diesen drei Schritten (Abb. 1) müssen Zelle-zu-Zelle-Interaktionen mit den Rezeptoren LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) auf der T-Zelle und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) auf den APC und den Endothelzellen zustandekommen [4].

Wirkmechanismus von Efalizumab

Efalizumab ist ein humanisierter therapeutischer Antikörper mit einem dreifachen Wirkmechanismus, der folgende Prozesse reversibel blockiert [5]:

- Aktivierung von naiven T-Zellen im Lymphknoten;
- Diapedese von Gedächtnis-T-Zellen aus den Blutgefässen in die psoriatischen Läsionen;
- Reaktivierung der Gedächtnis-T-Zellen in der Dermis.

Anwendung von Efalizumab

Die Indikation lautet «Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psororiasis bei erwachsenen Patienten» [5].

Einer initialen Einzeldosis von 0,7 mg/kgKG folgen wöchentliche Injektionen von ungefähr 1 mg/kgKG. Patienten können diese subkutane Injektion nach Instruktion selber durchführen. Um eine eingetretene Remission aufrechtzuerhalten oder weiter zu verstärken, wird empfohlen, die Therapie anschliessend an die 12 Wochen dauernde Initialtherapie als Langzeittherapie fortzusetzen. Patienten, bei denen sich jedoch nach Ablauf dieser 12 Wochen kein therapeutischer Erfolg zeigt, sollen unmittelbar einer anderen Behandlung zugeführt werden.

Klinische Daten

Die Wirksamkeit von Antipsoriatika wird nach dem sogenannten PASI («Psoriasis Area and Severity Index») beurteilt, der Ausmass und Schweregrad der Erkrankung anhand des Schuppungs-, Rötungs- und Verdickungsausmasses erfasst.

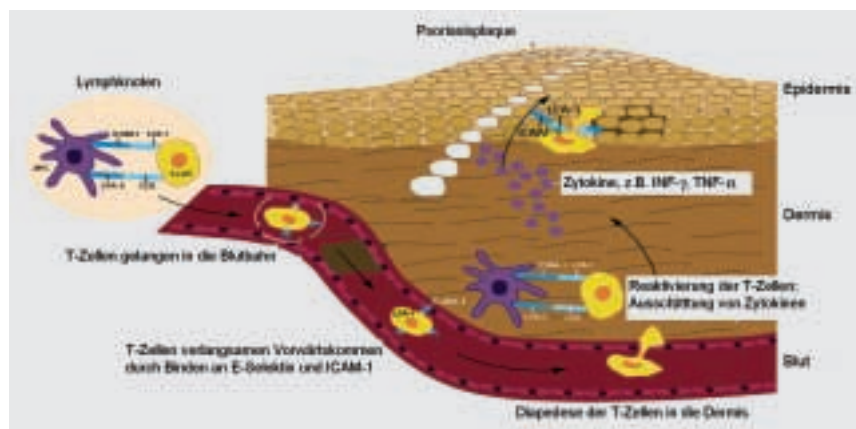


Abbildung 1. Pathogenese der Psoriasis (Abdruck mit freundlicher Erlaubnis der Serono Pharma Schweiz, Zug).

Insgesamt wurden mit Efalizumab fünf plazebo-kontrollierte Phase-III-Studien durchgeführt, wobei die primären Resultate von vier Studien veröffentlicht sind (Abb. 2 [8]):

- Die plazebokontrollierten Zulassungsstudien [6–9] zeigten nach 12 Wochen Therapie eine ausgezeichnete Wirksamkeit (Abnahme des PASI um 75%) bei 22 bis 39% der Patienten und eine deutliche Verbesserung (PASI-Reduktion um 50%) bei 52 bis 61% der Studienteilnehmer.
- In einer Untergruppe mit Patienten, die nicht oder nicht mehr auf andere zurzeit verfügbare systemische Therapien ansprechen, oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert war, erreichten ebenfalls 30% nach 12 Wochen eine Abnahme des PASI um 75% [8].
- In einer offenen Studie wiesen sogar 82% der Patienten nach drei Monaten eine PASI-Senkung von 50% auf [10].
- Langzeitdaten (Abb. 3 [11]) einer offenen Stu-

die mit initial 339 Patienten zeigen, dass der Anteil der ansprechenden Patienten im Verlauf der Therapie ansteigt. Eine PASI-Reduktion um 75% erreichten schliesslich 62% der während eines Jahres therapierten Personen.

Nebenwirkungen

Injektionsassoziierte Nebenwirkungen (wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Muskelschmerzen) treten in der Regel nach den ersten zwei Injektionen auf und können bis zu 24 Stunden danach andauern. Sie können mit Paracetamol oder nichtsteroidalen Antirheumatika rasch zum Abklingen gebracht werden.

Bei einem Auftreten von Papeln ähnlich einer Psoriasis guttata (v.a. axillär und inguinal) innerhalb der ersten zwei Therapiemonate ist ein Absetzen von Efalizumab normalerweise nicht notwendig, da diese Papeln gleichzeitig mit der angewendeten topischen Therapie abheilen [12]. Bei einer Verstärkung und Ausdehnung der Psoriasis-symptome innerhalb von 6 bis 10 Wochen nach Beginn der Efalizumab-Therapie ist die Behandlung abzubrechen.

In klinischen Studien kam es bei bis zu 50% der Patienten zu Lymphozytose und Leukozytose, was als pharmakodynamischer Effekt gesehen wird. Bei sehr wenigen Patienten wurden schwere Thrombozytopenien festgestellt, weshalb die Thrombozyten und das weisse Blutbild regelmässig kontrolliert werden müssen. Rund 6% der Patienten entwickelten Antikörper gegen Efalizumab, wobei sich daraus keine Verminderung der Wirksamkeit ergab. Bei weniger als 5% der Patienten traten eher transiente Erhöhungen der Leberenzymwerte auf.

Bei der Langzeitanwendung (Studiendauer von 30 Monaten) waren keinerlei zusätzliche Nebenwirkungen zu verzeichnen, die nicht auch schon während den ersten 12 Wochen der Behandlung beobachtet worden waren [10, 12]. Es sind keine Fälle von kumulativer Toxizität oder einer Endorganschädigung dokumentiert.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen Inzidenzen von Melanomen und Lymphomen [13], die allerdings mit den externen Kohorten bei Psoriasispatienten vergleichbar sind. Ebenso wenig kam es zu einer signifikanten Häufung schwerer Infektionen [14].

Kosten

Die medikamentösen Jahrestherapiekosten belaufen sich auf etwa 20 000 Franken. Die Einführung von Biologics bedeutet für die Therapie der Psoriasis einen Fortschritt, der es erlaubt, mittelschwere und schwere Krankheitsfälle wirksam, sicher und für den Patienten leicht anwendbar zu behandeln.

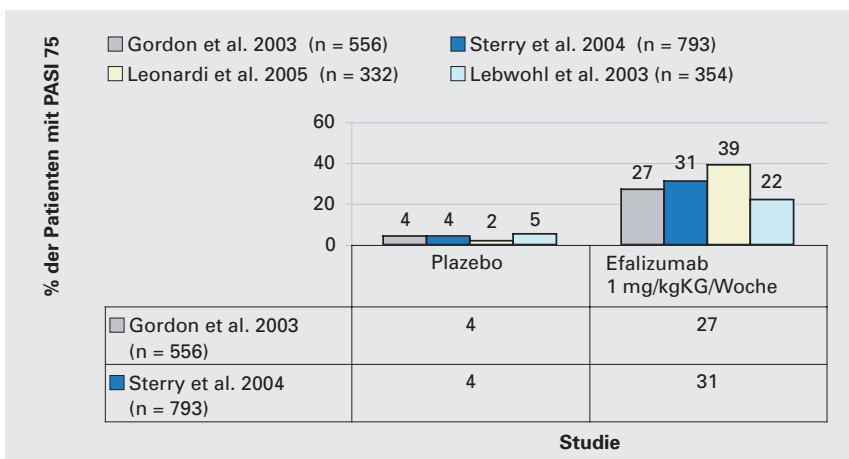


Abbildung 2. Ansprechrate (PASI 75) in den plazebokontrollierten Studien nach 12 Wochen.

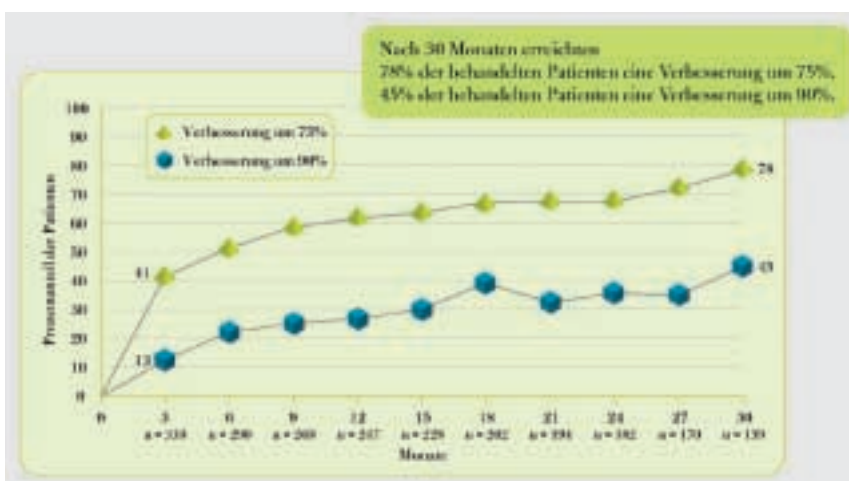


Abbildung 3. Ansprechrate (PASI 75 und PASI 90) in einer offenen Studie [11] (Abdruck mit freundlicher Erlaubnis der Serono Pharma Schweiz, Zug).

Das Bundesamt für Gesundheit limitiert in seiner «Spezialitätenliste» (SL) die Kostenübernahme von Efalizumab wie folgt: «Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen UVB und PUVA oder eine der folgenden drei systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 12 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen. Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder dermatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.» [15].

Kommentar

Die bis dato verfügbaren systemischen Psoriasis-therapien weisen ein gutes Wirkungsspektrum auf, gehen jedoch bei der Langzeitanwendung mit einer gewissen Toxizität einher. Dieser Umstand hat in der Praxis zur Anwendung von Rotationstherapien und dem zeitlichen Alternieren bekannter Noxen geführt. Mit Efalizumab besteht heute die Möglichkeit, die zur Psoriasis führenden Entzündungsvorgänge gezielt zu hemmen und dadurch die Krankheitsprozesse langfristig zu verhindern.

Sofern man Studienresultate verallgemeinern kann, darf man erwarten, dass es bei rund 80% der behandelten Patienten nach spätestens

12 Wochen Therapie zu einer 50prozentigen Abnahme der Symptome kommt. Dies gilt üblicherweise als Kriterium, um mit der Therapie weiterzufahren. Diese Wirksamkeit ist als hoch einzuschätzen.

Die Tatsache, dass die Wirkung bei verlängerter Therapie zunimmt und eine Dauerbehandlung bei einem Grossteil der Patienten möglich ist, macht Efalizumab zu einer attraktiven Therapieoption.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Efalizumab wurde bis heute weltweit an über 3500 Patienten untersucht. Dies ist die umfangreichste Datensammlung für ein Biologic mit der Indikation Psoriasis.

Auch nach der Markteinführung von Efalizumab bleiben einige die Anwendung betreffende Fragen offen: So existieren beispielsweise noch keine Daten zur Kombinierbarkeit mit anderen Therapien und auch die Möglichkeiten, von einer bestehenden Therapie auf Efalizumab umzustellen, sind bislang ungeklärt.

Der Stellenwert von Efalizumab in der Behandlung von Psoriasis wird sich unter Berücksichtigung der Kosten, weiterer Studiendaten und Vergleichsstudien mit anderen Therapien ergeben.

Der Autor ist Mitglied des Advisory Board für die Einführung von Raptiva®.

Literatur

- Nickloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664–75.
- Rapp SR, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401–7.
- Krueger G, et al. The impact of psoriasis on quality of life. *Arch Dermatol* 2001;137:280–4.
- Singri P, et al. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657–63.
- Swissmedic. Fachinformation vom 9. März 2004. Das Dokument ist im Volltext online zugänglich unter www.swissmedic.ch/index.asp.
- Lebwohl MG, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque-psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004–13.
- Gordon KB, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe chronic plaque-psoriasis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073–80.
- Sterry W, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe chronic plaque-psoriasis. Results of the international, randomised, controlled phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial. Poster presented at the 34th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, September 9th–11th 2004, Vienna, Austria.
- Leonardi CL, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque-psoriasis. Results from a randomised phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425–33.
- Gottlieb AB, et al. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque-psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:614–24.
- Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety outcomes of extended efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-psoriasis. An update. Poster presented at the Summer Meeting of the American Academy of Dermatology, July 28th–August 1st 2004, New York, USA.
- Carey W, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events. An advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2005 (in press).
- Toth DP, et al. Risk of malignancy during efalizumab treatment: A review of the clinical data. Poster presented at the EADV 2004, Florence, Italia.
- Carey W, et al. No evidence for increased risk of infection during efalizumab treatment. A review of the clinical data. Poster presented at the EADV 2004, Florence, Italia.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Spezialitätenliste (SL). Das Dokument ist im Volltext online zugänglich unter www.pharma-vista.com.

Korrespondenz:
Dr. med. Henri M. Perroud
Grand-Places 14
CH-1700 Fribourg
henri.m.perroud@hin.ch