

# Biologics: Aktuelle Daten zum Spektrum der Nebenwirkungen und Management

*Prof. Dr. med. Kristian Reich*

*Dermatologikum Hamburg*

*unter Mitarbeit von R. Mössner*

*Abteilung Dermatologie der Georg-August-Universität Göttingen*

In der Dermatologie spielen Biologics vor allem als gegen in Entzündungsgeschehen bedeutsame Mediatoren oder Oberflächenmoleküle gerichtete Antikörper und Fusionsproteine eine Rolle. Derzeit sind die TNF-Antagonisten Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®) zur ‚second-line‘-Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis sowie, zusammen mit Adalimumab (Humira®), zur Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen. Efalizumab (Raptiva®), ein Antikörper gegen das Adhäsions- und Aktivierungsmolekül CD11a, kann wie die TNF-Antagonisten zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt werden.

Sicherheitsdaten kommen aus mindestens drei Quellen mit jeweils unterschiedlicher Qualität, darunter Daten aus klinischen Studien, dabei bei verschiedenen Präparaten unterschiedlich erfasst, Daten aus Patientenregistern und Postmarketing-Daten. Efalizumab hat eine Zulassung nur für Psoriasis; weltweit liegen Daten von mehreren Zehntausend behandelten Patienten vor.

TNF-Antagonisten sind in der Regel schon länger als in der Dermatologie für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und zum Teil des Morbus Bechterew, Infliximab auch für die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zugelassen. Dies ist bei der Bewertung von Sicherheitsdaten zu berücksichtigen, da es eine größere Zahl weltweit behandelter Patienten bedeutet, bei Adalimumab mehr als

150.000, bei Etanercept mehr als 300.000 und bei Infliximab mehr als 600.000, aber auch eine vorsichtige Bewertung von Daten wie zum Beispiel eines erhöhten Krebsrisikos notwendig macht, das in verschiedenen Erkrankungen, auch aufgrund unterschiedlicher Vortherapien, unterschiedlich sein kann.

Patienten mit RA und auch mit Psoriasis weisen gegenüber der gesunden Bevölkerung zum Beispiel ein erhöhtes Lymphomrisiko auf, das sich durch eine langjährige immunsuppressive Therapie weiter erhöhen kann. Register, die einen Vergleich der Biologics mit der Standardtherapie erlauben, liegen bisher nur für TNF-Antagonisten bei der Indikation RA vor. Aus diesen ergibt sich aktuell für die TNF-Antagonisten keine Steigerung der Gesamtmortalität oder des Risikos schwerer Infektionen im Vergleich zur Standardtherapie.

Eine Übersicht über zu beachtende Sicherheitsaspekte der zur Therapie der Psoriasis in Deutschland im März 2007 zugelassenen Biologics gibt die Tabelle. In der Praxis sind bei Efalizumab die vor allem in den ersten Therapiewochen zu beobachtenden Grippe-ähnlichen Nebenwirkungen relevant, die zum Beispiel mit Paracetamol behandelt werden können, sowie seltener signifikante Verschlechterungen der Psoriasis, die gegebenenfalls zur Umstellung der Therapie führen.



Bei den TNF-Antagonisten sollten Patienten über die Möglichkeit einer erhöhten Infektneigung aufgeklärt werden. Infusionsreaktionen bei Infliximab sind in der Mehrzahl leicht und durch verlangsamte Infusion oder Prämedikation mit Antihistaminika zu kontrollieren. Sie kommen

bei Patienten mit Entwicklung von Antikörpern gegen Infliximab häufiger vor. Auch aus diesem Grund sollte das Infusionsschema mit regelmäßigen Infusionen alle 8 Wochen in der Langzeittherapie beachtet werden.

Tabelle: Sicherheitsaspekte von Biologics in der Therapie der Psoriasis (aus: K. Reich und M. Augustin. Biologics in der Therapie der Psoriasis. Arzneimitteltherapie 2005;23:384-97)

	Efalizumab (Raptiva <sup>®</sup> )	Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> )	Infliximab (Remicade <sup>®</sup> )
Gegenanzeigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignome in der Vorgeschichte</li> <li>• Aktive Tb, schwere Infekte</li> <li>• Immunschwäche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis, Sepsis-Risiko</li> <li>• Aktive Infektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tb, schwere Infekte</li> <li>• Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)</li> </ul>
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• Impfungen</li> <li>• Maligne Tumoren und lymphoproliferative Erkrankungen</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Allergische Reaktionen</li> <li>• Auftreten einer PsA</li> <li>• Exazerbation Psoriasis während und nach Absetzen der Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• Allergische Reaktionen</li> <li>• Immunsuppression</li> <li>• Lebendimpfungen</li> <li>• Autoantikörper</li> <li>• Hämatologische Reaktionen</li> <li>• ZNS-Erkrankungen</li> <li>• Dekompensierte Herzinsuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsreaktionen, Allergische Reaktionen</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Lebendimpfungen</li> <li>• Autoimmunprozesse</li> <li>• Neurologische Ereignisse</li> <li>• Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> </ul>
Wichtige unerwünschte Wirkungen (klinische Studien und Post-Marketing)	<p><u>≥ 10 % (sehr häufig)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozytose und Lymphozytose</li> <li>• Grippe-ähnliche Symptome</li> </ul> <p><u>≥ 1 % (häufig)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exazerbation Psoriasis</li> <li>• Exazerbation PsA</li> <li>• Allergische Reaktionen</li> <li>• Anstieg von AP und Transaminasen</li> </ul>	<p><u>≥ 10 % (sehr häufig)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekte</li> <li>• Injektionsreaktion</li> </ul> <p><u>≥ 1 % (häufig)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte allergische Reaktionen, Pruritus</li> <li>• Fieber</li> </ul> <p><u>≥ 0,1 % (gelegentlich)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Infektionen</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Urtikaria, Angioödem</li> </ul> <p><u>&gt; 0,01 % (selten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tb</li> <li>• Panzytopenie</li> <li>• Anaphylaktische Reaktionen</li> <li>• Kutane Vaskulitis</li> <li>• (Kutanes) LE-Syndrom</li> </ul>	<p><u>≥ 10 % (sehr häufig)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsreaktionen</li> <li>• Infekte</li> </ul> <p><u>≥ 1 % (häufig)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopfschmerz, Flush</li> <li>• Pruritis, Urtikaria</li> <li>• Fieber</li> </ul> <p><u>&gt; 0,1 % (gelegentlich)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkrankheit</li> <li>• (Kutanes) LE-Syndrom</li> <li>• Schwere Infektionen</li> <li>• Anaphylaktoide Reaktion</li> </ul> <p><u>&gt; 0,01 % (selten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opportunistische Infekte, Tb</li> <li>• Panzytopenie</li> <li>• Vaskulitis</li> <li>• Demyelinisierende Erkrankung</li> <li>• Hepatitis, Pankreatitis</li> </ul>
Schwangerschaft u. Stillzeit	keine Anwendung	keine Anwendung	keine Anwendung (6 Monate nach Therapie)



Tabelle: Sicherheitsaspekte von Biologics in der Therapie der Psoriasis - Fortsetzung

Antikörper gegen das Präparat	ca. 6 % • keine Auswirkung auf Pharmakodynamik oder -kinetik bekannt	ca. 6 % • keine Auswirkung auf Pharmakodynamik oder -kinetik bekannt	ca. 10-30 % • erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen • Abnahme der Wirksamkeit
Monitoring	Diff.-Blutbild und Routine-Labor alle 4 Wochen bis Woche 12, dann alle 3 Monate	Tb-Ausschluss vor Therapie (empfohlen), Routine-Labor, BB, ggf. ANA, dsDNS Ak	sicherer Ausschluss Tb vor Therapie (gefordert), Routine-Labor, BB, ggf. ANA, dsDNS Ak

