

Die Biologika-Behandlung von Psoriasispatienten stellt Praxen vor organisatorische und betriebswirtschaftliche Herausforderungen.



© helivideo / stock.adobe.com

Therapie chronischer Dermatosen

Einsatz von Biologika in der dermatologischen Praxis

Sigbert Jahn, Evangelia Diamanti, Matthias Herbst – Hautzentrum Dr. Herbst & Kollegen, Darmstadt

Monoklonale Antikörper („-mab“) und Fusionsproteine („-cept“) sind seit Jahren fester Bestandteil der Therapie chronisch entzündlicher Hauterkrankungen. Der durch diese Therapeutika erzielte medizinische Fortschritt bringt jedoch auch betriebswirtschaftliche Herausforderungen mit sich, die eine dermatologische GKV-Praxis meistern muss.

Seit über 15 Jahren werden monoklonale Antikörper (mAK) und Fusionsproteine bereits zur Therapie entzündlicher Dermatosen eingesetzt. Die Therapieprinzipien und Anwendungsgebiete dieser Biologika sind in ►Tab. 1 zusammengefasst. mAK sind hochspezifische Therapeutika, die ihr Targetmolekül selektiv erkennen und dadurch entsprechende Wirkmechanismen (Zelldepletion, Blockade, Rezeptorantagonismus) auslösen. Aus der Bindungsspezifität ergibt sich ein ausgesprochen vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis mit einem sehr positiven Sicherheitsprofil, auch in der Langzeitanwendung [1]. Therapeutische mAK sind, insbesondere bei den chronisch entzündlichen Dermatosen mit mittelschwerer bis schwerer Ausprägung, den herkömmlichen kleinemolekularen Arzneimitteln (Methotrexat, Dimethylfumarat, Azathioprin, Cyclosporin) überlegen. Ihre Wirksamkeit und

Sicherheit ist in großen randomisierten, klinischen Studien nachgewiesen.

Management der Therapie

Die Biologika zur Behandlung chronisch entzündlicher Dermatosen sind, neben den dermatoonkologischen Therapien, die teuersten Medikamente im Gebrauch der Dermatologen – mit Jahrestherapiekosten von bis zu 15.000 € pro Patient. Diese Arzneimittelbudgetierung geschieht in den meisten KV-Bezirken als Praxisbesonderheit. In Anbetracht der hohen Kosten ist eine sorgfältige Dokumentation von Diagnose, Therapieentscheid und -verlauf anzuraten. Wir haben festgestellt, dass diese Arbeit in der normalen Akutprechstunde nicht zu leisten ist und haben uns dafür entschieden, eine Spezialsprechstunde Immun dermatologie zu etablieren [2]. In dieser wurden im Jahre 2020

etwa 160 Patienten mit komplexen immunbedingten Erkrankungen betreut – mit und ohne Biologika-Therapie. Der Aufwand für die Dokumentation beträgt im Rahmen der von uns festgelegten Algorithmen für Diagnostik, Initiierung und Verlauf [2] etwa vier Stunden (Medizinische Fachangestellte und Arzt) im ersten Quartal, gefolgt von einer Stunde ab dem zweiten Quartal, also ein Zeitaufwand von sechs bis sieben Stunden im rollierenden Jahr. Der damit verbundene Personalaufwand wird durch die Fallpauschale-Honorierung in keiner Weise abgedeckt. Durch die Teilnahme an Registern der Fachgesellschaften und nicht interventionellen Studien der Pharmaindustrie konnten die Kosten teilweise kompensiert werden. Dies setzt eine äußerst engagierte Mitwirkung von Medizinischen Fachangestellten (Study Nurses) voraus, die für die Unterstützung der Spezialsprechstunde in dieser Zeit vom übrigen Praxisbetrieb abzukoppeln sind.

Welche Biologika werden eingesetzt?

Wir haben im vergangenen Jahr für die Therapie der schweren Plaque-Psoriasis (Psoriasis Area Severity Index [PASI] > 15, schwere Beteiligung von Nägeln und Kopfhaut) mAK mit den Wirkmechanismen Interleukin(IL)-17- (Ixekizumab, Secukinumab), IL-17-Rezeptor- (Brodalumab) und IL-23-Blockade (Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab) erfolgreich eingesetzt. Alle Antikörper zeichnen sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine hohe Wirksamkeit aus, auch im weiteren Verlauf. Bei allen Patienten (24/24) wurde innerhalb der ersten vier Wochen der Therapie eine PASI-75-Reduzierung beobachtet, die sich bei den meisten als stabil anhaltend erwies (23/24). In einem Fall wurde wegen eines schweren Rezidivs unter der Therapie von einer IL-17- zu einer IL-23-Blockade gewechselt. Wir haben keine Antwort auf die Frage, welcher Antikörper oder welches Therapieprinzip bei welchem Patienten eingesetzt werden soll [2]. Ob die IL-17-Rezeptorblockade bei chronischen Patienten mit langer Krankheitsgeschichte, wie jüngst beschrieben [3], besser geeignet ist, bleibt abzuwarten. Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis und mäßiger Plaque-Psoriasis setzten wir in erster Linie ein Adalimumab-Biosimilar ein, wenn Methotrexat aufgrund ausbleibender Wirksamkeit oder den zu erwartenden Nebenwirkungen nicht infrage kam. Ebenso wurden zwei Patienten mit palmoplantarer Pustulose und begleitender Psoriasis-Arthritis mit Adalimumab-Biosimilars mit zufriedenstellendem Ergebnis behandelt. Der Einsatz von Adalimumab-Biosimilars bei Hidradenitis suppurativa (zwei Patienten) war nicht erfolgreich. Im Rahmen der Spezialsprechstunde Immunodermatologie haben wir insgesamt 35 Patienten mit atopischer Dermatitis mit dem IL-4-/IL-13-rezeptorblockierenden Antikörper Dupilumab erfolgreich behandelt. Die Daten dieser Patientenkohorte werden derzeit retrospektiv ausgewertet und zur Publikation vorbereitet, um einen weiteren Beitrag zur Dokumentation dieses Therapieprinzips unter realen Bedingungen zu leisten [4]. Bei fünf Patientinnen haben wir den Immunglobulin-E(IgE)-Antikörper Omalizumab bei chronisch spontaner Urtikaria eingesetzt und unterschiedliche Ergebnisse erzielt (in drei Fällen gutes Ansprechen, in zwei Fällen geringes).

Dauer der Behandlung

Auf die Frage, wie lange mit Biologika behandelt werden sollte, gibt es bisher keine zufriedenstellende Antwort, obwohl umfangreiche Forschungsarbeiten in Gange sind – speziell zur

T1 Biologika in der Therapie chronisch entzündlicher Hauterkrankungen

Indikation	Therapeutisches Prinzip	Antikörper / Fusionsproteine
Psoriasis vulgaris	TNF- α -Blockade	Adalimumab (inklusive Biosimilars)
		Etanercept (inklusive Biosimilars)
		Infliximab (inklusive Biosimilars)
	IL-17-Inhibition Lösliches IL-17	Ixekizumab
		Secukinumab
IL-17-Rezeptorblockade	Brodalumab	
	Ustekinumab	
	Guselkumab	
IL-12/23-Inhibition	Risankizumab	
	Tildrakizumab	
Psoriasis arthritis	TNF- α -Blockade	Adalimumab (inklusive Biosimilars)
		Etanercept (inklusive Biosimilars)
		Infliximab (inklusive Biosimilars)
	IL-17-Inhibition Lösliches IL-17	Ixekizumab
		Secukinumab
IL-17-Rezeptorblockade	Brodalumab	
	Guselkumab	
IL-23-Inhibition	Risankizumab	
	Tildrakizumab	
Acne inversa (Hidradenitis suppurativa)	TNF- α -Blockade	Adalimumab (inklusive Biosimilars)

IL = Interleukin, TNF = Tumornekrosefaktor

Suche nach Biomarkern für eine erfolgreiche „disease modification“ der Psoriasis [Medizinabteilung Janssen, persönliche Mitteilung]. Auch mit Biologika als modernen Therapeutika behandeln wir wohl trotzdem nur ein Symptom (vermehrte lokale Zytokinproduktion, gestörtes Zytokingleichgewicht) – wenn auch sehr spezifisch. Wir haben in den wenigen Fällen, in denen eine Therapie etwa auf Wunsch eines Patienten oder aufgrund eines längeren Auslandsaufenthalts beendet wurde, schnelle und zum Teil schwere Rezidive innerhalb weniger als vier Monaten beobachtet, sowohl mit der IL-17-Blockade bei Psoriasis (3/3) als auch mit der IL-4-/IL-13-Rezeptorblockade bei atopischer Dermatitis (3/3) und der IgE-Blockade bei chronisch spontaner Urtikaria (4/5). Unsere über 80 Patienten, die mit Biologika therapiert werden, erweisen sich als sehr diszipliniert und adhären bezüglich der Einhaltung der therapeutischen Vorgaben. Diese wird unterstützt durch die überwiegend hervorragende Wirksamkeit. In nur zwei Fällen haben sich Patienten (beide mit Psoriasis, etwa drei Monate erfolgreich mit Biologika therapiert) trotz intensiver Nachfrage nicht wieder in der Sprechstunde vorgestellt.

Für uns ergibt sich aus der hohen Anzahl erfolgreich behandelter Patienten ein echtes organisatorisches Problem, da unsere Ressourcen limitiert sind: Wenn von den derzeit 80 Patienten im kommenden Jahr 75 „on drug“, also in Behandlung mit dem Biologika-Präparat bleiben und sich, wie wir das derzeit beobachten, monatlich ein bis zwei Kandidaten für eine Therapie vorstellen (Psoriasis, mehr noch atopische Dermatitis), würden wir bald dreistellige Zahlen erreichen, was die derzeitige

Kapazität der Praxis nicht leisten kann. Zudem wird das oben beschriebene betriebswirtschaftliche Dilemma verschärft. Diesbezüglich werden uns auch Neuentwicklungen, wie etwa orale Januskinase(JAK)-Inhibitoren, nicht helfen können. Denn auch hier werden wir aufgrund der hohen Kosten der neuen Therapieoptionen sehr sorgfältig dokumentieren müssen.

Zukunft immunmodulierender Therapien bei chronisch entzündlichen Dermatosen

Wenn man die Berichte der beiden großen Register PsoBest (Psoriasis) und TREAT (atopische Dermatitis) verfolgt sowie die Patientenuevorstellung in der eigenen Praxis beobachtet, kommt man zu dem Schluss, dass im deutschen Gesundheitswesen eine bedrückende Unterversorgung herrscht. Wie soll man dieser begegnen? Zum einen könnten mehr als die derzeit etwa 1.200 dermatologischen Praxen die Biologika einsetzen. Dies ist jedoch eine strategische (und betriebswirtschaftliche) Entscheidung, die gut überlegt sein will. Zum anderen könnten die Klinikambulanzen mehr verordnen, doch sind diese wohl durch die Patientenrekrutierung für klinische Studien limitiert. Nach Aussagen der Pharmaindustrie kommen mehr als 90% der Biologika-Verordnungen aus dem niedergelassenen Bereich. Des Weiteren könnten auch Zentren aufgebaut werden, die fokussiert diese Therapien anbieten, wovon es bereits einige wenige, sehr erfolgreiche gibt. Dies basiert jedoch auf einem völlig anderen Geschäftsmodell als die Umsetzung in einer normalen GKV-Praxis mit dem Ansatz einer Spezialprechstunde Immundermatologie. Die Antwort kann nur in einer besseren, aufwandsgerechten Vergütung liegen. Denn es sind, abgesehen von den Onkologika, unsere besten (und teuersten) Arzneimittel, die wir gegen die schwersten Hauterkrankungen (ausgenommen der Tumore) einsetzen.

Biologika in Zeiten der Corona-Pandemie

Sogleich nach Beginn der ersten Corona-Pandemie-Welle gab es hilfreiche Empfehlungen der Fachgesellschaften, gefolgt von entsprechenden Publikationen [5]. Während der Pandemie haben wir die Systemtherapie der schweren Dermatosen bisher konsequent fortgesetzt. In einem einzigen Fall (stationäre Einweisung mit geplanter chirurgischer Intervention) wurde auf Wunsch der Patientin die therapeutische Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Blockade unterbrochen und vier Monate später wieder aufgenommen. Aus immunologischer Sicht ist das Beibehalten der Therapie mit Biologika sicherlich indiziert. SARS-CoV-2 verursacht bei schweren Verläufen eine Zytokindysbalance, die mit dem Zytokinsturm ihren Höhepunkt erreicht und fatal enden kann. Immunmodulierende Therapien, die sich ja gegen die überschießende Zytokinproduktion bei entzündlichen Dermatosen richten, sollten im Falle einer Infektion die „Absprunghöhe“, also das Ausgangsniveau an entzündlichen Zytokinen, bei unseren Patienten niedriger halten. Dieser Umstand könnte möglicherweise zu einem günstigeren Verlauf beitragen [6]. Hinzu kommt, dass die IL-17-IL-23-Achse für eine antivirale Antwort des Immunsystems nicht entscheidend ist [7] und es in den großen Arzneimittelsicherheitsdatenbanken, herkömmliche Viren betreffend, auch keine derartigen Sicherheitssignale gibt.

Ein weiteres Anliegen: In diesen Zeiten möchten wir die stationäre Einweisung dermatologischer Patienten wegen ihrer Dermatosen unbedingt vermeiden. Ebenso möchten wir helfen, im Falle einer anderen schweren Erkrankung (zum Beispiel

kardiologischen Ursprungs) eine stationäre Aufnahme etwas weniger problematisch zu gestalten. Mit der Zulassung der ersten mRNA- und Adenovirus-vektorbasierten Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 stellt sich nun die Frage nach der Vakzinierung der Patienten unter Biologika-Therapie. Nach Definition der Ständigen Impfkommision handelt es sich um Totimpfstoffe. Bei Patienten mit „immunsuppressiver Therapie“ (dazu zählen laut Behörden auch die Biologika in der Immunmodulation bei entzündlichen Dermatosen) kann und soll, auch wenn sie nicht in die Studienkollektive rekrutiert wurden [8], eine Impfung auch unter einer laufenden Therapie erfolgen beziehungsweise fortgesetzt werden. Diesen Empfehlungen aus den Fachgremien, von Experten [9] und nicht zuletzt von der Webseite der europäischen Zulassungsbehörde EMA sind wir gefolgt und haben entsprechende Empfehlungen an Hausärzte und Impfzentren gegeben. Im Mai 2021 haben wir begonnen, ausgewählte Patienten mit chronischen Dermatosen unter immunmodulierender Therapie mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty zu impfen. Eine nicht repräsentative Umfrage unter den Patienten unserer Spezialprechstunde ergab darüber hinaus, dass bis Ende Mai etwa 60% der Befragten zumindest die Erstimpfung erhalten hatten. In der von uns beobachteten Patientenkohorte haben wir keinen Einfluss der Impfung auf Krankheits- und/oder Therapieverlauf gesehen. Das Thema Impfen wird uns in Zusammenhang mit der Anwendung von Biologika in Zukunft sicher weiter beschäftigen [10].

Literatur

1. Jahn S. Sicherheit von Biologicals: Pathomechanismen immunologischer Nebenwirkungen von monoklonalen Antikörpern. *Med Monatsschr Pharm* 2020; 43: 479–87
2. Jahn S et al. Immunmodulatoren (Biologicals) in der Therapie von Patienten mit chronischen Dermatosen in der dermatologischen Praxis. *Akt Dermatol* 2020; 46: 425–33
3. Lauffer F et al. Cytokines of the IL17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 675–81
4. Worm M et al. Moderne Therapie der atopischen Dermatitis: Biologika und kleinmolekulare Medikamente. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 1085–93
5. Buhl T et al. COVID-19 und Auswirkungen auf dermatologische und allergologische Erkrankungen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 815–25
6. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102538
7. Nogueira M. Psoriasis, biologic therapy, and the pandemic of the 21st century. *Drugs Context* 2020; <https://doi.org/f6gg>
8. Polack FP et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–15
9. Bogdan C. Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO). *Hautarzt* 2021; 72: 92–9
10. Jahn S et al. Impfen bei dermatologischen Patienten vor und unter immunmodulierenden Therapien – Erfahrungen aus einer ambulanten Spezialprechstunde. *Akt Dermatol* 2020; 46: 420–4



PD Dr. med. Sigbert Jahn

Facharzt für Dermatologie und Immunologie
Immundermatologische Spezialprechstunde
Hautzentrum Dr. Herbst & Kollegen
Rheinstraße 7
64283 Darmstadt
sigbertjahn@hotmail.com

Hier steht eine Anzeige.

