

Christian Knoop  
Dr. med.

## **Prädiktoren des Therapieverlaufs bei der Behandlung der Psoriasis mit Adalimumab und Etanercept: Eine retrospektive Datenanalyse von 146 Psoriasispatienten**

Dermatologie  
Priv.-Doz. Dr. med. Eva Hadaschik

Die Psoriasis ist eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen der westlichen Industriestaaten. In der Pathogenese der Psoriasis kommt es zu einem sehr komplexen Wechselspiel zahlreicher Zelltypen und Mediatoren der Entzündungsreaktion. Dabei nimmt TNF- $\alpha$  eine zentrale Rolle in der sich selbst unterhaltenden Entzündungskaskade ein. Adalimumab, ein humanisierter monoklonaler TNF- $\alpha$ -Antikörper und Etanercept, ein lösliches Rezeptorkonstrukt für TNF- $\alpha$ , werden seit einigen Jahren erfolgreich in der Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis eingesetzt. Die Behandlung mit diesen Biologics verursacht hohe Therapiekosten, zeigt jedoch auch häufig sehr gute Therapieerfolge. In einigen Fällen kommt es allerdings, auch nach zunächst gutem Ansprechen der Therapie, zu einem bisher weder abschließend verstandenen noch vorhersagbaren Wirkverlust. Es ist aus diesem Grund erstrebenswert, einen kostengünstigen und einfach zu erhebenden Prädiktor des Therapieverlaufs zu identifizieren. 2010 konnte erstmals ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ANA bzw. anti-dsDNA und einem Wirkverlust bei der Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten gezeigt werden. Eine Rolle der ANA- und anti-dsDNA-Ausgangswerte als Prädiktoren eines Wirkverlustes bei der Therapie der Psoriasis mit Infliximab wurde 2011 dargelegt. In der genannten Studie konnte gezeigt werden, dass die ANA-Titer und die anti-dsDNA-Konzentrationen vor Therapiebeginn als Prädiktoren für das Auftreten eines Wirkverlustes dienen können.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde anhand einer retrospektiven Datenanalyse von 146 Psoriasispatienten, die in der Zeit vom 01.03.2003 bis zum 16.01.2012 in der Immunologischen Ambulanz der Hautklinik der Universität Heidelberg betreut worden sind, geprüft, ob bei der Therapie mit Adalimumab oder Etanercept ähnliche Zusammenhänge ableitbar sind. Patientencharakteristika, die Art der Vortherapien sowie die Ausgangswerte verschiedener Laborparameter wurden mit Hilfe von Cox-Regressionsanalysen auf ihre prädiktiven Effekte bezüglich des jeweiligen Therapieverlaufs getestet. Außerdem wurden die Verläufe der erhobenen Laborparameter ausgewertet und anhand des Wilcoxon-Tests überprüft.

Bei der Therapie mit Adalimumab zeigten die anti-dsDNA-Ausgangskonzentrationen, die Anzahl der systemischen Vortherapien mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten, sowie speziell eine Vortherapie mit Etanercept signifikante prädiktive Effekte für das Auftreten eines Wirkverlustes oder ernster Nebenwirkungen. Die Daten der vorliegenden Arbeit deuten somit an, dass bei der Behandlung mit Adalimumab die besten Resultate bei Patienten mit niedriger anti-dsDNA-Ausgangskonzentration und fehlender Vortherapie mit einem TNF- $\alpha$ -Antagonisten zu erwarten sind. Bei der Behandlung mit Etanercept stellte sich die Anzahl der systemischen Vortherapien außer mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten als signifikanter Prädiktor eines

Wirkverlustes oder ernster Nebenwirkungen heraus. Dagegen konnten in dieser Studie keine Tendenzen für prädiktive Effekte des Patientenalters und des PASI-Ausgangswertes bezüglich des Ansprechens einer Therapie mit Adalimumab oder Etanercept aufgezeigt werden. Im Zuge der Auswertung der Parameterverläufe zeigten die ANA-Titer einen hochsignifikanten Anstieg unter Therapie mit Adalimumab, während bei Etanercept ein nicht signifikanter Anstieg zu verzeichnen war. Welchen klinischen Stellenwert die Autoantikörperbildung bei der Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten einnimmt, ist noch nicht abschließend geklärt. Die neutrophilen Granulozyten zeigten sowohl bei der Therapie mit Adalimumab als auch unter Etanercept eine hochsignifikante Reduktion. Diese Dynamik könnte einen direkten Effekt der TNF- $\alpha$ -Antagonisten auf die Blutkonzentrationen neutrophiler Granulozyten widerspiegeln oder Ausdruck der gesenkten Krankheitsaktivität unter TNF- $\alpha$ -Behandlung sein. Die CRP-Konzentrationen zeigten sowohl bei der Therapie mit Adalimumab als auch unter Etanercept einen hochsignifikanten Abfall. Ob jedoch interindividuelle Differenzen oder Unterschiede zwischen den Medikamenten bezüglich der Senkung des CRPs Rückschlüsse auf Veränderungen der Mortalitätsraten zulassen, ist nicht abschließend geklärt. Auch wenn die hier vorliegende Studie in Anbetracht ihres retrospektiven Charakters Einschränkungen unterworfen ist, liegen ihre Stärken dennoch in dem realitätsnahen Endpunkt, dem langen Beobachtungszeitraum und der Untersuchung der prädiktiven Effekte ohne vorformulierte Annahmen. Weitere prospektive Studien, vor allem mit Blick auf die prädiktiven Effekte der anti-dsDNA-Ausgangskonzentrationen sowie auf die Wirksamkeit einer Folgetherapie mit Etanercept und Adalimumab sind notwendig, bevor Empfehlungen bezüglich der individuellen Vorhersagbarkeit des Therapieansprechens der untersuchten Biologics für den dermatologischen Alltag abgeleitet werden können.