

03. Mai 2019

Psoriasis: Phase-III-Studie zeigt Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab

Durch die chronische systemische Entzündungsreaktion beeinflusst die Psoriasis weit mehr als nur die Haut der Patienten. Gelenksbeschwerden, kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom (Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie), Depressionen oder Angstgefühle sind eng mit der immunvermittelten Systemerkrankung verknüpft (1). Die Psoriasis schränkt die Betroffenen in nahezu allen Lebensbereichen ein, etwa in ihrem sozialen Leben sowie bei Beruf und Familie. Aufgrund der Erkrankung kommt es zudem zu Fehltagen und Hospitalisierungen (1). Die direkten und insbesondere die indirekten Kosten der Psoriasis sind vor dem Hintergrund ihrer hohen Prävalenz und der weitreichenden Konsequenzen für die Betroffenen von hoher gesellschaftlicher Relevanz“, weiß Prof. Dr. Michael Schön, Universitätsmedizin Göttingen.

Wirkung auf Keratinozyten

Ursächlich für die vielfältigen Effekte ist die der Erkrankung zugrundeliegende chronische systemische Entzündung. Eine wesentliche Rolle in der proinflammatorischen Signalkaskade spielt das Zytokin Interleukin-17A (IL-17A). Es entstammt mehreren Quellen und wird von verschiedenen Zellen des adaptiven und innate Immunsystems sezerniert (2-4). Es wirkt direkt auf Keratinozyten und auch auf andere Zellen wie Synovio- und Chondrozyten, Fibroblasten, Osteoblasten, Osteoklasten und Endothelzellen (5-12). „IL-17A wirkt damit unmittelbar auf die an der Entzündung beteiligten Zellen“, erläutert Schön. „Damit hat es auch bei den systemischen Manifestationen der Psoriasis, etwa bei der Psoriasis-Arthritis, eine entscheidende Bedeutung. Secukinumab inhibiert direkt das wesentliche Zytokin IL-17A im Entzündungsgeschehen“, so Schön weiter.

Überlegenheit von Secukinumab

Bereits nach 16 Wochen erzielten unter Secukinumab 300 mg (Cosentyx[®]) 79,0% der Patienten in der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CLEAR einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 und wiesen damit eine fast völlig symptomfreie Haut auf. Unter Ustekinumab waren es dagegen 57,6% ($p < 0,0001$) (13). Der IL-17A-Inhibitor war damit dem IL-12/23-Inhibitor signifikant überlegen. Das unmittelbare und starke Ansprechen unter Secukinumab unterstreicht die wesentliche Bedeutung von IL-17A im Entzündungsgeschehen: Bereits in Woche 4 erzielten unter Secukinumab 50,0% der Patienten ein PASI 75-Ansprechen, unter Ustekinumab waren es 20,6% (13). Aktuelle Daten von der Jahrestagung der American Academy of Dermatology (AAD) bestätigen zudem erneut, dass dessen Hemmung nicht nur unmittelbar, sondern auch langanhaltend wirkt (14). Gepoolte Daten der Extensionsphasen der Zulassungsstudien FIXTURE und ERASURE zeigen, dass nach 5 Jahren fast 2 Drittel der Patienten (62,8%) nach wie vor eine fast völlig symptomfreie Haut aufwiesen.

Senkung des kardiovaskulären Risikos

Mittlerweile setzt sich die Erkenntnis durch, dass eine systemische Biologika-Therapie auch jenseits von Haut, Nägeln und Gelenken positive Effekte auf weitere Begleiterkrankungen haben könnte. So kann sich eine wirksame Entzündungshemmung durch Secukinumab positiv auf Marker des kardiovaskulären Risikos auswirken, welches insbesondere bei Patienten mit schwerer Psoriasis 3 Mal so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung (15).

Plaque-Stabilisierung

Eine aktuelle Studie von Elnabawi und Kollegen zeigte, dass es unter der Behandlung mit Biologika zu einer signifikanten Reduktion der nicht-kalzifizierten Plaquelast ($p = 0,005$) und zu einer Reduktion des nekrotischen

Kerns der Plaques in den Koronararterien kam. Dieser Effekt war unter IL-17A-Inhibitoren am stärksten ausgeprägt (16). Es kam darüber hinaus zu einer Plaque-Stabilisierung. Die Verringerung der koronaren Plaquelast war unter Anti-IL-17A-Therapie signifikant höher als unter Anti-IL-12/23- und Anti-TNF-Behandlung ($p < 0,001$). Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten CARIMA-Studie zeigen zudem, dass sich die flussvermittelte Dilatation (FMD) als ein Parameter der vaskulären Endothelfunktion und als früherer Prädiktor für die Atherosklerose nach 12 Monaten unter Secukinumab (150 mg oder 300 mg) signifikant verbesserte ($p = 0,0034$ bzw. $p = 0,0022$) (17).

Cosentyx[®] und Interleukin-17A (IL-17A)

Cosentyx[®] ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper, der direkt gegen IL-17A gerichtet ist (16). Forschungsergebnisse lassen darauf schließen, dass IL-17A eine wichtige Rolle bei der Regulation der entzündlichen Erkrankung in Gelenken und Sehnenansätzen und letztlich bei der Immunantwort des Körpers sowohl bei der Plaque-Psoriasis als auch bei PsA und ankylosierender Spondylitis (AS) spielt (5,19-22). Cosentyx[®] ist der erste Anti-IL-17A-Antikörper, der in über 55 Ländern zur Behandlung der PsA und der aktiven AS zugelassen ist, darunter in den Ländern der Europäischen Union, der Schweiz und in den USA. Darüber hinaus ist Cosentyx[®] in über 65 Ländern zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen, darunter auch in den Ländern der Europäischen Union sowie in der Schweiz, in Japan, Australien, Kanada und in den USA (18). In Europa ist Cosentyx[®] als Erstlinientherapie bei der systemischen Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten zugelassen (18).

Quelle: Novartis

Literatur:

- (1) World Health Organization. (2016). *Global report on psoriasis*. World Health Organization.
- (2) Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. *Front Immunol* 2018; 9: 1682.
- (3) Schön MP, Erpenbeck L. *Front Immunol*. 2018; 9: 1323.
- (4) Beringer A, Noack M, Miossec P. *Trends Mol Med*. 2016; 22 (3): 230-241.
- (5) Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. *Immunology*. 2014; 141 (2): 133-42.
- (6) Gaffen SL. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 (8): 556-67.
- (7) Ivanov S, Linden A. *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 30 (2): 95-103.
- (8) Kopf M, Bachmann MF, Marsland BJ. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9 (9): 703-18.
- (9) Onishi RM, Gaffen SL. *Immunology*. 2010; 129 (3): 311-21.
- (10) Krueger J et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):145-54.
- (11) Johansen C et al. *Brit J Dermatol*. 2009; 160 (2): 319-24.
- (12) Zenobia C, Hajishengallis G. *Periodontol 2000*. 2015; 69 (1): 142-59.
- (13) Thaci D et al. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (3): 400-9.
- (14) Langley R et al. *AAD 2019*. Abstract #S034.
- (15) Gelfand JM et al. *JAMA*. 2006; 296: 1735e41.
- (16) Elnabawi YA et al. *Cardiovasc Res*. 2019; 15; 115 (4): 721-728.
- (17) Von Stebut E et al. *J Invest Dermatol*. 2018. pii: S0022-202X(18)32904-X.
- (18) Fachinformation Cosentyx .
- (19) Calin A et al. *Spine*. 1980; 5 (2): 201-205.
- (20) Dougados M et al. *Lancet*. 2011; 377: 2127-2137.
- (21) Nestle FO et al. *New Engl J Med*. 2009; 361: 496-509.
- (22) Girolomoni G et al. *Br J Dermatol*. 2012; 167: 717-724.