

Biologika bei Psoriasis

Tipps für die personalisierte Psoriasisstherapie

In den letzten 15 Jahren wurden verschiedene Biologika entwickelt, die zu enormen Verbesserungen in der Therapie entzündlicher Hauterkrankungen geführt haben. Insbesondere bei Psoriasis überschlugen sich die Erfolgsmeldungen. Wie wählt man also das optimale Biologikum aus?

An Entzündungsreaktionen in der Haut sind T-Helfer-Zellen (TH) beteiligt. Die Entdeckung, dass es verschiedene Subtypen dieser Zellen gibt, machte die Entwicklung von spezifischen Biologika möglich, die zu enormen Verbesserungen in der Therapie entzündlicher Dermatosen geführt haben. Wichtige T-Zell-Subtypen, die an der Immunantwort beteiligt sind, sind TH1, TH2, TH17 sowie die regulatorischen T-Zellen (T_{reg}). Je nach Erkrankung sind unterschiedliche Subtypen dominierend beziehungsweise herunterreguliert (*Abbildung 1*).

Als die klassische, durch TH17 getriggerte Erkrankung gilt mittlerweile die Psoriasis. Diese Erkenntnis führte in den letzten Jahren zur Entwicklung verschiedener spezifischer Biologika, welche die von diesem Zelltyp produzierten Zytokine

hemmen. Insbesondere die beiden Interleukine IL-23 und IL-17 gelten bei der Psoriasis als wichtige Zytokine in der Pathogenese, denn sie sind, wenn auch an unterschiedlichen Stellen, in die über TH17-Zellen laufende Entzündungskaskade dieser Dermatose involviert (1). Dementsprechend wurden in den letzten 15 Jahren Biologika entwickelt, die immer gezielter in diese Entzündungskaskade eingreifen (siehe *Kasten*). «Das hat das Management unserer Patienten gänzlich revolutioniert», berichtete Prof. Curdin Conrad aus Lausanne beim Allergy and Immunology Update (AIU), der in diesem Jahr als Onlinekongress ausgerichtet wurde.

Lektionen zur IL-17-Blockade bei entzündlichen Darmerkrankungen

Wichtige Beobachtungen wurden in der Entwicklung von Secukinumab gemacht. Dieser erste IL-17A-Blocker sollte zunächst gegen entzündliche Darmerkrankungen (inflammatory bowel disease, IBD) entwickelt werden, doch diese Entwicklung musste gestoppt werden. Überraschend wurden nämlich nicht nur eine fehlende Effektivität, sondern zudem mehr Nebenwirkungen registriert. Es wurden darüber hinaus auch Schübe und Verschlechterungen der IBD beobachtet. Das erschien etwas paradox, hatte doch die IL-23-Blockade, beispielsweise mit Ustekinumab, bei Morbus Crohn zu Verbesserungen der IBD geführt. Wie war es also zu erklären, dass die Blockade von IL-17 Exazerbationen auslöste? Diese Beobachtungen führten zu dem Konzept der Unterscheidung zwischen pathogenen und nicht pathogenen TH17-Zellen: Während die pathogenen TH17-Zellen von IL-23 stimuliert werden, ist das bei den nicht pathogenen TH17-Zellen nicht der Fall (*Abbildung 2*) (2). Zwar produzieren beide Subtypen IL-17 – deshalb auch ihre gemeinsame Klassifizierung als TH17-Zellen –, doch sie unterscheiden sich in weiteren freigesetzten Zytokinen. So wird das antiinflammatorische Zytokin IL-10 nur von den nicht pathogenen TH17-Zellen gebildet. Die pathogenen TH17-Zellen spielen bei der Gewebsentzündung eine wichtige Rolle; beide TH17-Subtypen sind an der Kontrolle des Bakterienwachstums und an der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion beteiligt. Während

Kasten:

Biologika und neuere orale Medikamente zur Behandlung von Plaquesoriasis

TNF- α -Inhibitoren

- ▲ Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®)
- ▲ Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)
- ▲ Adalimumab (Humira®, Amgevita, Hulio®, Humiroz®, Idacio®, Imraldi™)
- ▲ Certolizumab pegol (Cimzia®)

IL-12/23-Inhibitor

- ▲ Ustekinumab (Stelara®)

IL-17-Inhibitoren

- ▲ Secukinumab (Cosentyx®)
- ▲ Ixekizumab (Taltz®)
- ▲ Brodalumab (in der Schweiz derzeit noch nicht zugelassen)

IL-23-Inhibitoren

- ▲ Guselkumab (Tremfya®)
- ▲ Risankizumab (Skyrizi®)
- ▲ Tildrakizumab (Ilumetri®)

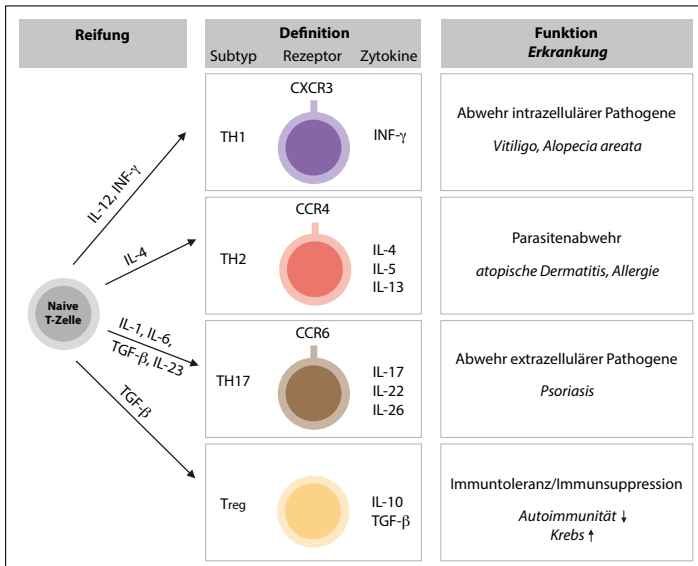


Abbildung 1: T-Zell-Subtypen und ihre Funktion (Quelle: nach Vortrag Curdin Conrad, mit freundlicher Genehmigung C. Schlabach)

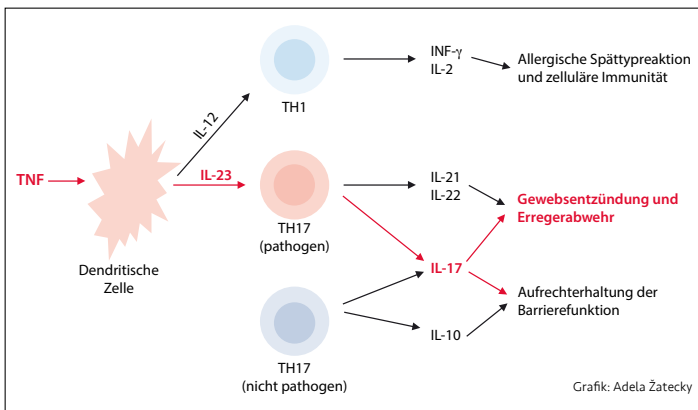


Abbildung 2: TH17-Signalweg und Konzept der TH17-Subtypen

also durch die IL-23-Blockade nur die pathogenen TH17-Subtypen gehemmt werden, führt die IL-17-Blockade zur Blockade beider TH17-Subtypen, was letztlich zum Verlust der physiologischen Funktion von IL-17 in der Darmschleimhaut führt und die negativen Effekte von IL-17-Blockern bei IBD erklärt.

IL-23-Blockade als erfolgreiches Konzept bei Psoriasis

Auch in der Dermatologie zeigten sich Unterschiede zwischen der Blockade von IL-17 und IL-23: So konnte beispielsweise in der Studie IMMerge mit dem IL-23-Blocker Risankizumab nach einem Jahr Therapie bei 87 Prozent der Psoriasispatienten ein PASI90 erzielt werden, verglichen mit 57 Prozent unter dem IL-17A-Blocker Secukinumab (3). Aus diesen Beobachtungen ergaben sich Ansätze, wie die Therapie bei Psoriasispatienten zwischen diesen beiden Substanzgruppen stratifiziert werden sollte, erläuterte Conrad (Tabelle): Bei Patienten, bei denen ein schneller Wirkungseintritt wichtig ist oder bei denen eine Psoriasisarthritis vorliegt, ist die Gabe eines Anti-IL-17 sinnvoll. Dagegen sollte zum Beispiel bei Patienten mit IBD unbedingt ein IL-23-Blocker gewählt werden. Auch bei Patienten mit Übergewicht ist eher die IL-23-Blockade von Vorteil.

Fazit

«Wir sind bereits im Stadium einer personalisierten Therapie für unsere Psoriasispatienten angekommen», so das Fazit von Conrad. Jede Klasse von Biologika hat hier besondere Vorteile, aber auch ihre Grenzen. Insgesamt ist man bei der Psoriasis mit den Möglichkeiten der Biologika weiter als bei anderen entzündlichen Dermatosen. Doch auch hier werden die Erkenntnisse aus der Immunpathogenese zunehmend in zielgerichtete Therapiekonzepte umgesetzt. ▲

Adela Žatecky

Quelle: Allergy and Immunology Update (AIU), online am 30. Januar 2021

Referenzen:

- Ivanov S: Interleukin-17 as a drug target in human disease. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(2):95-103.
- Patel DD, Kuchroo VK: Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. Immunity. 2015;43(6):1040-1051.
- Warren RB et al.: Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. Br J Dermatol. 2021;184(1):50-59.

Tabelle:

Hilfe zur Auswahl des ersten Biologikums bei Psoriasis

	IL-17-Blocker	IL-23-Blocker
Sehr schwere Hauterkrankung	++	+++
Schnelle Wirkung erforderlich	+++	+
Psoriasisarthritis	+++	+
Übergewicht	+	+++
Chronisch entzündliche Darmerkrankung in der persönlichen oder in der Familienanamnese	-	+++
Latente Tbc, Hepatitis B	+++	+++

(nach Curdin Conrad und Ahmad Jalili)