

«Small molecules» gegen Psoriasisarthritis

PDE-4-Hemmung als neue orale Therapieoption

«Small molecules» können die Biologika nicht ersetzen, könnten aber trotzdem eine wichtige Option in der Therapie entzündlicher Erkrankungen werden. Mit Apremilast ist nun ein erster Vertreter zur Therapie der Psoriasis und Psoriasisarthritis (PsA) zugelassen.

Bereits im vergangenen Jahr wurde in den USA der selektive Phosphodiesterase-4-(PDE4-)Inhibitor Apremilast (Otezla®) zur Behandlung der aktiven Psoriasisarthritis zugelassen. Die EU folgte zu Beginn 2015 und die Schweiz im Juli 2015 mit der Zulassung. Damit erweitern sich die Therapieoptionen in der Rheumatologie.

Angriffsziel: Phosphodiesterasen

Phosphodiesterasen (PDE) sind eine Gruppe von Enzymen, welche die Second Messenger cAMP zu AMP und cGMP zu GMP abbauen. Bis heute sind im menschlichen Organismus elf Enzyme aus dieser Gruppe bekannt, die in unterschiedlichen Geweben lokalisiert sind. Die Phosphodiesterase-4-Enzyme erhöhen durch den Abbau von cAMP die Konzentration des intrazellulären AMP. Dadurch vermindert sich entzündungshemmendes cAMP. Umgekehrt erhöht sich die Konzentration von inaktivem AMP. Folge: Eine Entzündung verstärkt sich. Wird hingegen die Phosphodiesterase 4 gehemmt, steigt die Konzentration von cAMP. Folge: Es werden weniger inflammatorische Zytokine in den Abwehrzellen gebildet, die Entzündung geht zurück. Zur Behandlung der schweren COPD ist seit einigen Jahren mit Roflumilast ein solcher PDE4-Hemmer auf dem Markt. Nun wurde ein weiterer PDE4-Hemmer vorgestellt, diesmal zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaquesoriasis (bei Patienten, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen oder mit Intoleranzen reagiert haben) und zur Behandlung der aktiven Psoriasisarthritis (PsA). Der Vorteil dieses PDE4-Hemmers sei, so der Rheumatologe Prof.

Dr. med. Georg Schett von der Uniklinik Erlangen (D), dass es sich um eine potente, oral verfügbare Substanz handle, die sehr spezifisch und selektiv wirke und damit die anderen Phosphodiesterasen kaum beeinflusse.

Zytokine deutlich reduziert

Tatsächlich wurde nachgewiesen, dass Zytokine wie TNF-alpha, IL-8, IL-6 und indirekt viele andere Entzündungsmediatoren bei Psoriasispatienten im Vergleich zu Placebo unter dem Einfluss von Apremilast deutlich reduziert werden. Darüber hinaus steigt die Konzentration anti-inflammatorischer Zytokine. In einem aus drei Teilen bestehenden Phase-III-Studienprogramm (PALACE 1 bis 3) wurden rund 1000 Teilnehmer eingeschlossen, die an Psoriasisarthritis litten. Die ACR-20-Response lag in den Apremilastgruppen (30 mg BID) bei 38,1 Prozent (Placebo: 19%), 32,1 Prozent (Placebo 18,9%) und 40,7 Prozent (Placebo: 18,3%). Positiv beeinflusst wurden dabei auch Daktylitis- und Enthesitis-symptome, die physische Funktion von Fingern, Zehen und Sehnenansätzen verbesserte sich signifikant. Das Nebenwirkungsprofil erwies sich als gut, die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren zeitweilig Diarrhö und Nausea. Eine Reaktivierung möglicher Tuberkuloseinfektionen konnte nicht beobachtet werden.



Georg Schett

Vorteil durch Einfachheit

Obwohl die Effektivität des neuen Phosphodiesterasehemmers im Vergleich zu den herkömmlichen Biologika geringer ist und etwa das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) aufgrund mangelnder Vergleichsdaten einen zusätzlichen Nutzen bisher nicht erkennen konnte, sehen Experten wie Dr. Frank Behrens vom Universitätsklinikum in Frankfurt durchaus Bedarf für eine solche Behandlungsoption als Alternative zu den klassischen DMARD. Durch die sehr leichte orale Verfügbarkeit des Medikaments sei die Akzeptanz bei den Patienten grösser als bei anderen Medikamenten. Zudem würden alle Facetten der Psoriasisarthritis aufgrund der Wirksamkeit an Haut, Gelenken und weiteren betroffenen Geweben therapeutisch abgedeckt, so der Rheumatologe.

Klaus Duffner

Quelle: Satellitensymposium und Pressekonferenz der Firma Celgene: «Targeting PDE4 in psoriatic arthritis: scientific rationale and clinical results» beim EULAR, 11. Juni 2015 in Rom.

Wirkmechanismus von Apremilast

