

Neue Substanzen erweitern das therapeutische Spektrum bei PsA

Therapeutische Möglichkeiten bessern sich auch bei TNF-Hemmer-Versagen

Zahlreiche Vorträge beim diesjährigen EULAR widmeten sich der Indikation Psoriasis-Arthritis. Dank neuer Biologika gelingt es auch bei therapierefraktären Patienten, ein Ansprechen zu erreichen.

Mit dem Januskinasemmer Tofacitinib wurden bereits bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gute Behandlungsergebnisse erreicht. Eine aktuelle Studie zeigte jetzt, dass auch Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) gut auf Tofacitinib ansprechen, besonders auch solche nach TNF-Hemmer-Versagen (1). In die Studie wurden Patienten mit aktiver PsA eingeschlossen, denen früher ein TNF-Hemmer verschrieben wurde. Im Vergleich zu Placebo war die Behandlung mit Tofacitinib bei beiden Endpunkten nach drei Monaten überlegen, beim ACR20-Ansprechen (das heisst einer Verbesserung um 20 Prozent gemäss Kriterien des «American College of Rheumatology») sowie den Veränderungen im «Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)»-Score, einem standardisierten Untersuchungstool, in dem Patienten den Grad ihrer Behinderung beurteilen können. Zu diesem Zeitpunkt erreichten 50,5 Prozent der Patienten, die mit 5 mg Tofacitinib und 60,6 Prozent der Patienten, die mit 10 mg Tofacitinib zweimal täglich behandelt wurden, ein ACR-20-Ansprechen im Vergleich zu 33,3 Prozent unter Placebo ($p \leq 0,05$ bzw. $p \leq 0,001$ bei Behandlung mit der hohen Dosis). Unterschiede zeigten sich nach einer Behandlungsdauer von nur zwei Wochen und hielten bis zum Studienende an. «Trotz der deutlichen Unterschiede in der Pathophysiologie der RA und der PsA ist Tofacitinib, das zahlreiche Zytokine beeinflusst, bei beiden Erkrankungen aktiv», sagte Studienleiter Prof. Philip J. Mease, Swedish-Providence ST Joseph Health Systems sowie University of Washington School of Medicine aus Seattle. «Vermutlich wird Tofacitinib nach der Zulassung für Psoriasis-Arthritis sowohl bei Patienten als auch bei Ärzten aufgrund der oralen Darreichungsform sehr beliebt sein», so Mease.

Zudem scheint sich die Behandlung auch auf die radiologisch nachweisbare Progression auszuwirken. Über 91 Prozent der Patienten zeigten nach einem Jahr keine Progression. Auch die Nebenwirkungen waren nach einem Jahr in beiden Gruppen vergleichbar: Am häufigsten waren Infektionen des oberen Atemtrakts, Nasopharyngitis und Kopfschmerz.

Selektive IL-23-Inhibition erfolgreich bei PsA

Guselkumab ist ein humaner Antikörper, der an der P19-Proteinuntereinheit bindet und so selektiv IL-23 blockieren kann: Im Gegensatz dazu hat Ustekinumab die P40-Untereinheit zum Ziel, die sowohl von IL-12 als auch von IL-23 benutzt wird, es inhibiert also IL-12 und IL-23. IL-12 spielt aus heutiger Sicht jedoch bei Psoriasis und PsA lediglich eine untergeordnete Rolle. Aufgrund dieser

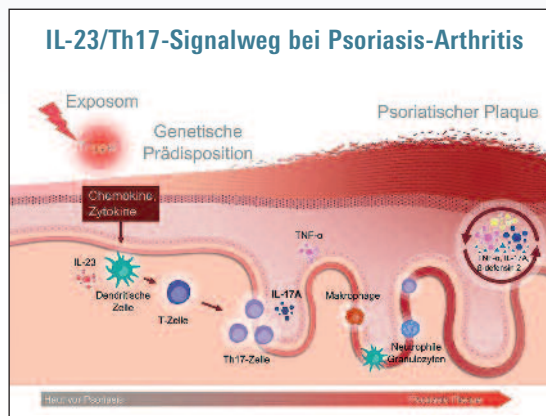


Abbildung: Wirkmechanismus der selektiven IL-23- und der IL-17-Blockade bei Psoriasis-Arthritis

Besonderheit wird Guselkumab auch als «Superstelara» bezeichnet. Schon bei Psoriasis erwies es sich als hochaktiv, beim EULAR wurde jetzt eine Phase-IIa-Studie zur PsA mit 149 Patienten vorgestellt (2). In dieser gelang es signifikant mehr Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden, bei Woche 24 ein «Psoriasis Area and Severity Index (PASI)»-Ansprechen von 75/90 oder 100 zu erreichen. Besonders beeindruckend war der Anteil der Patienten, die ein PASI100-Ansprechen erreichen, das heisst, deren Hautveränderungen vollständig abgeheilt waren. Dies gelang nach 24 Wochen fast 40 Prozent der mit Guselkumab behandelten Patienten im Vergleich zu 6,3 Prozent bei Therapie mit Placebo. Aber auch hinsichtlich des Einflusses auf die Gelenke war der selektive IL-23-Blocker hochwirksam: Bereits nach einer Behandlungsdauer von vier Wochen zeigte sich ein im Placebovergleich signifikanter Effekt beim ACR20-Ansprechen ($p < 0,001$). Im Laufe der Zeit nahm die Wirksamkeit noch zu: So erreichten in Woche 24 58 Prozent der mit Guselkumab behandelten Patienten eine 20-prozentige Verbesserung der Gelenksymptomatik im Vergleich zu 18,4 Prozent in der Placebogruppe ($p < 0,001$). 14 Prozent der mit dem Verum behandelten Patienten erreichten zu diesem Zeitpunkt sogar ein ACR70-Ansprechen im Vergleich zu 2 Prozent in der Placebogruppe ($p = 0,023$). Bei 56,6 Prozent der Patienten, die zu Studienbeginn eine Entzündung der Sehnenansatzpunkte gezeigt hatten, kam es bei Therapie mit Guselkumab zu einem vollständigen Abklingen der Enthesitiden bis Woche 24, dagegen nur bei 29,0 Prozent unter Placebo ($p = 0,012$). Bei 55,2 Prozent der Patienten, die zu Studienbeginn an einer Dactylitis

Persistierender Schmerz: Untrügliches Anzeichen insuffizienter Therapie

Die Auswertung von Praxisdaten zeigt, dass viele PsA-Patienten trotz Therapie mit Biologika nach wie vor unter schweren Schmerzen leiden (4). Schwere Schmerzen gehen mit einer stärkeren Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der physischen Funktion sowie der Fähigkeit, sich aktiv zu betätigen, und der Arbeitsproduktivität Hand in Hand. An der Studie nahmen PsA-Patienten teil, die für mindestens drei oder mehr Monate mit Biologika (hauptsächlich TNF-Hemmer) behandelt worden waren. Sie füllten einen Fragebogen aus, in dem sie angaben, welche nicht verschreibungspflichtigen Schmerzmedikamente sie einnehmen. Zusätzlich machten sie Angaben über ihr Arbeitsumfeld, die physische Funktion, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Einschränkungen der physischen Funktion sowie der Arbeitsproduktivität und Aktivität.

Trotz der Behandlung litten 36,8 Prozent der PsA-Patienten nach eigenen Angaben unter schweren Schmerzen, weniger als 30 Prozent gaben an, mittelstarke Schmerzen zu haben. Stärkere Schmerzen korrelierten mit einer erhöhten Einnahme von nicht verschreibungspflichtigen Analgetika ($p < 0,0001$) sowie mit einem erhöhten Verbrauch nicht steroidaler Antirheumatika ($p = 0,0026$) und Opioidanalgetika ($p = 0,0065$). Die Lebensqualität der Patienten war umso stärker eingeschränkt, je mehr sie unter Schmerzen litten. Dies betraf alle abgefragten Bereiche, wie zum Beispiel die allgemeine Gesundheit, die Vitalität sowie das emotionale und mentale Wohlbefinden.

«Unsere Studie zeigt, dass wir mit der Behandlung der PsA auch eine Verbesserung der Schmerzen erreichen müssen, um die Auswirkung der Erkrankung auf das tägliche Leben der Patienten zu verringern», erklärte Studienautor Prof. Philip Conaghan, Universität Leeds (GB). In einem zweiten Fragebogen stellten die Forscher fest, dass mit zunehmenden Schmerzen auch Angststörungen und Depressionen zunahm ($p < 0,0001$). Zudem war die Wahrscheinlichkeit einer Arbeitslosigkeit oder Frühberentung wegen der PsA bei den unter 65-jährigen Patienten mit starken Schmerzen signifikant höher im Vergleich zu denjenigen, die nur mittelstarke oder schwache Schmerzen angaben (58% im Vergleich zu 10% bzw. 19%; $p < 0,0001$).

litten, war diese nach 24 Wochen abgeklungen (unter Plazebo bei 17,4%, $p < 0,001$). Mehr als ein Fünftel (23%) der Patienten erreichten durch die Therapie mit Guselkumab eine minimale Krankheitsaktivität in Woche 24 im Vergleich zu 2 Prozent unter Plazebo ($p = 0,001$). Zudem wirkte sich die Therapie mit dem Verum nach Patientenangabe positiv auf die mentale Gesundheit aus, auch gaben die Patienten an, physisch aktiver zu sein ($p < 0,001$). Bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Neuer IL-17-Blocker: Auch bei TNF-Versagen hochaktiv

Der IL-17-Hemmer Ixekizumab ist auch bei Patienten mit PsA aktiv, die auf ein oder zwei TNF-Blocker nicht ansprechen beziehungsweise diese nicht vertrugen: Dies ist das wichtigste Resultat der SPIRIT-P2-Studie, die kürzlich publiziert wurde und deren Ergebnisse beim EULAR vorgestellt wurden (3). In dieser wurden insgesamt 363 Patienten mit aktiver PsA in drei gleich grosse Gruppen randomisiert und erhielten entweder 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen (Ixe4W), 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen (Ixe2W) oder ein Plazebo. Bei allen Teilnehmern hatte

die vorangegangene Behandlung mit ein oder zwei TNF-Hemmern versagt, oder die Patienten hatten diese nicht vertragen. Im Vergleich zu Plazebo hatten mehr Patienten in den beiden Verumgruppen nach 24 Wochen eine mindestens 20-prozentige Verbesserung ihrer Symptome gemäss den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20) erfahren (primärer Studienendpunkt; erreicht von 53% in der Ixe4W-Gruppe, 48% in der Ixe2W-Gruppe und 20% unter Plazebo; $< 0,0001$). Darüber hinaus war Ixekizumab Plazebo auch bei einer Reihe von sekundären Studienendpunkten überlegen. Mehr als ein Fünftel der Patienten, die alle 4 Wochen Ixekizumab erhielten, erreichte ein ACR70-Ansprechen im Vergleich zu keinem einzigen Patienten in der Plazebogruppe ($p < 0,0001$).

Weniger Einschränkungen – signifikante Verbesserung der Hautveränderungen

Auch in der SPIRIT-P2-Studie wurde das Ausmass physischer Einschränkungen nach Selbsteinschätzung der Patienten im HAQ-DI-Score ermittelt. Die Therapie mit dem IL-17-Hemmer führte in beiden Dosen zu einer signifikant verbesserten physischen Funktion im HAQ-DI. Sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen war Ixekizumab Plazebo bezüglich des Einflusses auf die Hautsymptomatik, gemessen im PASI-Index, überlegen.

Wie schon in früheren Studien trat die Wirkung der Substanz bereits innerhalb von 1 bis 2 Wochen ein. Die mit über 5 Prozent häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Infekte der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis und oropharyngeale Schmerzen – diese Nebenwirkungen waren meist mild bis moderat ausgeprägt. Um die Langzeitwirkungen und die Sicherheit der Therapie zu beurteilen, soll die Studie bis zu 3 Jahre fortgeführt werden.

«Viele PsA-Patienten haben eine Reihe von Biologika ausprobiert und entweder im Laufe der Zeit das Ansprechen verloren, unzureichend angesprochen oder eine Therapie nicht vertragen. Für diese schwierig zu behandelnde Patientenpopulation besteht dank Ixekizumab jetzt eine neue Behandlungsmöglichkeit», erklärte Prof. Peter Nash, Erstautor der Phase-III-Studie SPIRIT-P2, Rheumatology Research Unit, Universität Queensland (AUS).

Susanne Kammerer

Referenzen:

1. Mease PJ et al.: Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (CSDMARDS): a randomised, placebo-controlled trial. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0216.
2. Deodhar A et al.: Efficacy and safety results of guselkumab, an anti-IL23 monoclonal antibody, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: a Phase 2A, randomized, double-blind, placebo-controlled study. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0218.
3. Nash P et al.: Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet 2017; 389(10086): 2317–2327.
4. Conaghan PG et al.: Pain still remains a high unmet need among psoriatic arthritis patients receiving existing biologic treatment: results from a multi-national real-world survey. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0107.

Quellen: Symposia «PsA: The options grow» am 16.6. «PsA: an integrated perspective» am 15.6. und «PsA: a fascinating disease» am 15.6. im Rahmen des EULAR 2017 in Madrid.



Take Home Messages

- **Neue therapeutische Optionen wie JAK-Kinase-Hemmer und selektive IL-23-Blocker werden die Versorgung von PsA-Patienten vermutlich verbessern.**
- **Der IL-17-Blocker Ixekizumab ist auch bei Patienten mit TNF-Hemmer-Nichtansprechen aktiv.**
- **Viele Patienten mit PsA leiden trotz TNF-Hemmer-Therapie unter starken Schmerzen.**
- **Starke Schmerzen haben eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität und sind ein Risiko für die Frühberentung.**