

Molekular gezielte Psoriasisstherapie

Wie gelingen weitere Verbesserungen?

Zur Behandlung der Plaquepsoriasis stehen mit den IL-17- und IL-23-Blockern hochwirksame Biologika zur Verfügung. Proaktive Frühbehandlung könne den Therapieerfolg verstärken und das Immungedächtnis in der Haut günstig beeinflussen. Möglicherweise kann der Krankheitsverlauf dadurch bei einem Teil der Patienten lang dauernd modifiziert werden, berichtete Prof. Curdin Conrad aus Lausanne am EADV-Kongress 2022.

Die Auswahl der für individuelle Patienten optimal geeigneten Therapien hat mit den IL-17- und IL-23-Blockern ein so hohes Niveau erreicht, dass Nichtansprechen kaum mehr vorkommt. Nach initial etwas langsamerem Ansprechen erreichen IL-23-Blocker höhere Ansprechraten als IL-17A-Blocker. Beispielsweise erreichte der IL-23-Blocker Risankizumab in der direkten Vergleichsstudie IMMerge nach einem Jahr bei 66 Prozent der Patienten mit Plaquepsoriasis ein PASI100-Ansprechen, der IL-17A-Blocker Secukinumab erzielte das bei 40 Prozent.

Bei sehr schwerer Plaquepsoriasis, bei Übergewicht/Adipositas oder bei gleichzeitiger chronisch entzündlicher Darmkrankung bietet sich ein IL-23-Blocker an, bei gleichzeitiger Psoriasis-Arthritis ein IL-17A-Blocker. Bimekizumab blockiert neben IL-17A/A und IL-17A/F auch IL-17F/F-Homodimere. In der Vergleichsstudie BE RADIANT bewirkte Bimekizumab bei Patienten mit moderater bis schwerer Plaquepsoriasis ein rascheres und stärkeres Ansprechen als Secukinumab. Nach 48 Wochen erreichte Bimekizumab bei rund 70 Prozent ein PASI100-Ansprechen, Secukinumab erzielte das bei 48 Prozent. Diese Behandlungsoptimierung ist mit einem wesentlich grösseren Risiko für Pilzinfektionen verbunden, die mit antimykotischer Behandlung beherrschbar sind.

Erster selektiver TYK2-Inhibitor

Als erster peroraler Inhibitor der Tyrosinkinase 2 (TYK2) wurde Deucravacitinib im September 2022 von der FDA zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Plaquepsoriasis zugelassen. Mit einem PASI90 sprachen in der für die Zulassung relevanten Studie POETYK PSO-1 nach 24 Behandlungswochen 42 Prozent der Patienten auf Deucravacitinib an, verglichen mit 22 Prozent auf Apremilast. Nach einem Jahr betrug die PASI90-Ansprechraten beim TYK2-Inhibitor 44 Prozent. Im Vergleich zu den neuesten Biologika erreichte der selektive TYK2-Inhibitor zwar tiefere Ansprechraten, die aber für ein orales Medikament recht eindrücklich seien, so der Referent. Deucravacitinib stelle nicht nur eine zusätzliche Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Plaquepsoriasis dar, sondern komme auch für die Therapie von akuterer Psoriasisformen in Betracht (z. B.

Psoriasis guttata, instabile, paradoxe oder erythrodermische Psoriasis). Der TYK2-Inhibitor blockiert gleichzeitig die Signalwege mehrerer Zytokine, so den IL-23/IL-17-Signalweg (Plaquepsoriasis) und den Typ-I-Interferon-Signalweg (akutere Psoriasisformen).

Frühbehandlung ändert den Krankheitsverlauf

Ein sehr gutes Ansprechen noch lang nach dem Absetzen des Biologikums wurde beispielsweise mit dem IL-17A-Blocker Secukinumab und den IL-23-Blockern Guselkumab und Risankizumab beobachtet. Je früher die Behandlung einsetzt, desto grösser sind die Chancen auf ein lang dauerndes Ansprechen. Wahrscheinlich beeinflusst die Frühbehandlung das Immungedächtnis in der Haut günstig. Wenn jedoch trotz klinisch erfolgreicher Psoriasisstherapie geweberesidente Gedächtnis-T-Zellen (tissue-resident memory T-cells, TRM) in der Epidermis und der Dermis zurückbleiben, kann es später durch Triggerfaktoren zur Reaktivierung dieser Gedächtniszellen und zum Psoriasisrezidiv kommen. Um den Krankheitsverlauf nachhaltig zu verändern, sollte die Behandlung die TRM-Zellen beseitigen. Mehrere Studien untersuchen derzeit die Modifikation des Krankheitsverlaufs bei Plaquepsoriasis.

Die GUIDE-Studie verglich die Resultate der Guselkumab-Behandlung bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von höchstens 2 Jahren und bei Patienten, die seit mehr als 2 Jahren Psoriasis Symptome aufwiesen. Das Ansprechen auf die Frühbehandlung war besser (nach 28 Wochen PASI90 bei 80,1%) als auf eine spätere Behandlung (73,2%). Ein extrem gutes Ansprechen (superresponse, absoluter PASI 0 in Woche 20 und 28) kam bei früh Behandelten bei 51,8 Prozent und bei später Behandelten bei 39,4 Prozent vor. Die Chancen von einem Superansprechen sind beim ersten Biologikum grösser als bei einer zweiten Biologikumbehandlung. ▲

Alfred Lienhard

Quelle: Session D2T11.1 «Psoriasis» beim 31. Jahreskongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) am 9. September 2022 in Mailand.