

## Psoriasis vulgaris

# PASI 90 und PASI 100 als realistische Ziele der IL-23-Inhibition

**Der Siegeszug der zielgerichteten Psoriasisstherapie geht weiter: Auch bei schwer erkrankten Patienten lässt sich heute mit den modernen monoklonalen Antikörpern bei der Mehrzahl ein PASI 90, bei einem beträchtlichen Anteil sogar ein PASI 100 erreichen. Die vollständige Ausheilung kann zudem auch langfristig aufrechterhalten werden. Das machte Prof. Kristian Reich aus Hamburg auf einem Satellitensymposium von Janssen beim EADV-Jahreskongress deutlich.**

In der Pathogenese der Psoriasis spielten die proinflammatorischen Zytokine IL-23 und IL-17 eine wichtige Rolle, erinnerte Reich. Dabei setzen sie an unterschiedlichen Schritten der inflammatorischen Signalkaskade an: Während IL-23 die Immunzellen aktiviert, gilt IL-17A/F als der hauptsächliche Aktivator der Keratinozyten selbst. Unter dieser Aktivierung entwickeln sich die Keratinozyten zu «nicht professionellen Immunzellen», die ihrerseits Mediatoren und proinflammatorische Zytokine freisetzen und dadurch wiederum dendritische Zellen aktivieren, so Reich weiter. So entsteht ein inflammatorischer Teufelskreis, der letztlich zu den entzündlichen Effekten der Psoriasis führt.

Diese Erkenntnisse erklären auch, warum sowohl die Hemmung von IL-17 als auch diejenige von IL-23 zu sehr guten Therapieerfolgen bei Psoriasispatienten führt. Als erste Biologika zur gezielten Psoriasisstherapie wurden Antikörper gegen IL-17A entwickelt. Reich präsentierte hierzu klinische Ergebnisse aus dem Entwicklungsprogramm des ersten IL-17-Inhibitors Secukinumab (Cosentyx®). Bereits hier wurde deutlich, dass der IL-17-Hemmer in der Ausprägung des Therapieeffekts dem IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab überlegen war. Reich betonte: «IL-17-Hemmer bringen einen höheren Grad an Therapieansprechen als Ustekinumab.» Allerdings bestehe das Krankheitsbild der Psoriasis nicht nur aus den Hautveränderungen, betonte Reich: «Idealerweise müssen wir verschiedene Manifestationen beeinflussen.»

In der weiteren Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen wurde deutlich, dass IL-12 auch antiinflammatorische Effekte bei der Psoriasis entfaltet und zudem wichtig ist, um die zelluläre Immunität nicht zu beeinträchtigen. «Aus heutiger Sicht eines Immunologen würde ich sagen, dass es wohl keine gute Idee ist, IL-12 zu blockieren», so Reich weiter. Diese Erkenntnisse waren letztlich der Grund, warum spezifische IL-23-Inhibitoren entwickelt wurden. Diese Spezifität ist bei den neuen Antikörpern auf die Tatsache zurückzuführen, dass sie die Untereinheit P19 blockieren und nicht – wie Ustekinumab – P40, das sowohl in IL-23 als auch in IL-12 vorkommt.

### Klinische Studien mit Guselkumab

Guselkumab ist solch ein spezifischer IL-23-Inhibitor. Seine Effektivität wurde in den Phase-III-Studien VOYAGE 1 und 2

bestätigt (1, 2). «Als wir das erste Mal diese Daten sahen, waren wir wirklich positiv überrascht», berichtete Reich. Auch in der ITT-Analyse erreichten in der VOYAGE-1-Studie fast 80 Prozent der mit Guselkumab behandelten Patienten einen PASI 90, während es unter der Vergleichssubstanz Adalimumab etwa 48 Prozent waren. Nahezu jeder zweite Patient erreichte mit Guselkumab sogar einen PASI 100, verglichen mit nur etwa jedem Vierten unter Adalimumab. Auch bezüglich der Lebensqualität profitierten die Patienten der Guselkumabgruppe stärker als diejenigen der Adalimumabgruppe. Es sei noch zu früh, um abschliessend über die Sicherheit der IL-23-Hemmer zu sprechen, betonte Reich. «Die Sicherheitsdaten aber, die wir bisher haben, sehen sehr gut aus.» Insbesondere scheint es keine IL-23-typischen Sicherheitsprobleme zu geben.

Eine weitere wichtige Beobachtung ist die Tatsache, dass es bei manchen Patienten nach Absetzen von Guselkumab zu einer Langzeitremission kommt. Nach Einschätzung von Reich spielt hier der ausgeprägte Effekt mit den hohen Raten an Patienten, die einen PASI 90 und mehr erreichen, eine Rolle. Solange noch eine Restentzündung nachweisbar ist, hält er es für nicht vertretbar, das Medikament wegzulassen. Doch die VOYAGE-Daten haben gezeigt, dass es bei Patienten, die in Woche 28 einen PASI 90 erreicht haben, im Median 15,2 Wochen – also über drei Monate – dauerte, bis sie wieder eine verstärkte Psoriasis-symptomatik entwickelten. Daher sei es denkbar, dass in dieser Subgruppe von Guselkumab-Respondern die Injektionsintervalle auf 16 oder 24 Wochen verlängert werden könnten, um die Betroffenen langfristig symptomfrei zu halten, betonte Reich: «Wäre das nicht grossartig? Wir würden zwei Spritzen im Jahr geben, und die Krankheit wäre unter Kontrolle!» Daher werde derzeit in Studien geprüft, ob bei den Respondern längere Injektionsintervalle zur Krankheitskontrolle ausreichen könnten.

### Fazit

Mit dem IL-23-Inhibitor Guselkumab steht ein Biologikum für die Psoriasisstherapie zur Verfügung, das sich durch ein sehr hohes Wirksamkeitsprofil, eine sehr gute Therapiesicherheit und ein langfristiges Therapieansprechen auszeichnet. ▲

Adela Žatecky

Quelle: Satellitensymposium «IL-23 inhibition in psoriasis: changing the present, shaping the future» (Sponsor: Janssen) am 27. Kongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 13. September 2018 in Paris.

Referenzen unter [www.rosenfluh.ch](http://www.rosenfluh.ch)

## Referenzen:

1. Blauvelt A et al.: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 405-417.
2. Reich K et al.: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 418-431.