

Personalisierte Präzisionsmedizin

Mit besseren Biomarkern zu neuen Psoriasis-Therapien

Von der häufigen chronischen Plaque-Psoriasis bis zu lebensbedrohlichen akuten Schüben bei pustulöser Psoriasis – das Spektrum der Psoriasisformen ist breit. Am Beispiel der generalisierten pustulösen Psoriasis zeigte Prof. Christoph Schlapbach vom Inselspital Bern an einem virtuellen Fortbildungsevent, wie moderne Forschung personalisierte Präzisionsmedizin ermöglicht.

Bessere Biomarker sind der Schlüssel zu einer verfeinerten diagnostischen Stratifizierung und zu neuen Medikamenten, die zielgenau zu individuellen Patienten passen. In der modernen Biomarkerforschung spielen genomweite Assoziationsstudien eine zentrale Rolle. Seit der Identifizierung der Genvariante HLA-Cw6 vor 15 Jahren wurden immer mehr Varianten entdeckt, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Psoriasis assoziiert sind. Die meisten dieser Risikoloci sind entweder für spezifische adaptive Immunreaktionen oder für das angeborene Immunsystem von Bedeutung. Am breiten Spektrum der Psoriasisformen sind die beiden Immunsysteme in unterschiedlichem Ausmass beteiligt (1). Bei der chronischen Plaque-Psoriasis stehen adaptive Autoimmunreaktionen und T-Zellen im Vordergrund, während am anderen Ende des Spektrums bei der generalisierten pustulösen Psoriasis bei spontaner unkontrollierter Aktivierung des angeborenen Immunsystems autoinflammatorische Prozesse und neutrophile Granulozyten sowie plasmazytoide dendritische Zellen dominieren. Die Genvariante HLA-Cw6, die mit einem 6,4-fach erhöhten Psoriasis-Erkrankungsrisiko verknüpft ist, wirkt sich auf die Antigenpräsentation an CD8+ zytotoxische T-Zellen aus. Bei Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis, bei denen sich plötzlich am ganzen Körper sterile Pusteln bilden, wurden Varianten des Gens festgestellt, das für den Interleukin-36-Rezeptor-Antagonisten (IL-36RA) kodiert.

Fehlende Bremse im kutanen Immunsystem

Gefahrensignale bilden den Auslöser für die Ausschüttung des Zytokins IL-36 aus Keratinozyten. IL-36 aktiviert dendritische Zellen, die ihrerseits TH-17-Zellen aktivieren. Zudem induziert IL-36 Chemokine (z. B. IL-8), die in der Haut eine Infiltration mit Neutrophilen bewirken. Über IL-36-Rezeptoren auf Keratinozyten wird die Produktion von IL-36 weiter gesteigert, wobei der IL-36RA zur Regulierung dienen kann. IL-36 wirke wie ein Kickstarter des kutanen Immunsystems und IL-36RA wie eine Bremse, sagte der Re-

ferent. Wenn jedoch das Gen des Rezeptorantagonisten von einer Mutation mit Funktionsverlust betroffen ist, können kutane Immunreaktionen zwar starten, aber nicht abgebremst werden. Ohne funktionierendes Bremsmolekül werden Chemokine für Neutrophile in grosser Menge exprimiert. Zwar weisen auch Patienten mit Plaque-Psoriasis im Serum erhöhte IL-36-Spiegel auf, doch bei generalisierter pustulöser Psoriasis sind die Spiegel besonders hoch.

Spesolimab – neues Wirkprinzip bei Psoriasis pustulosa

Um die defekte Bremse medikamentös zu imitieren, wird jetzt der monoklonale, gegen den IL-36-Rezeptor gerichtete Antikörper Spesolimab entwickelt. Im Rahmen einer Proof-of-concept-Studie erhielten sieben Patienten in einem akuten Schub von generalisierter pustulöser Psoriasis einmalig Spesolimab intravenös (10 mg pro kg KG) (2). Die Studie zeigte, dass das Konzept hervorragend funktioniert. Die Beurteilung mittels GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) ergab, dass die Haut nach einer Woche bei fünf Patienten und nach vier Wochen bei allen Patienten fast oder vollständig abgeheilt war. Die Pusteln verschwanden bei drei Patienten innerhalb von 48 Stunden völlig, bei fünf Patienten innerhalb einer Woche. Derzeit wird die Wirksamkeit der innovativen Therapie in einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht (3). ▲

Alfred Lienhard

Quelle: Virtuelle gemeinsame Fort- und Weiterbildung der Dermatologischen Kliniken Bern, Basel und Zürich, «Neue Technologien – Was bringen sie für den Praxisalltag des Dermatologen?», 27. Mai 2021.

Referenzen:

- Liang Y et al.: Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol* 2017; 49: 1-8.
- Bachelez H et al.: Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2019; 380: 981-983.
- Choon SE et al.: Study protocol of the global Effisayil 1 Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis presenting with an acute flare. *BMJ Open* 2021; 11: e043666.