

Lebensgefährliche generalisierte pustulöse Psoriasis

Rascher Erfolg mit IL-36-Blockade

Die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene, autoinflammatorische, neutrophile Hautkrankheit, die in Schüben auftritt. Ohne rasche Behandlung kann es zu lebensgefährlichen Komplikationen kommen. Bislang fehlte eine zugelassene Therapie für GPP. Am virtuellen EADV-Kongress 2021 wurde über die erfolgreiche Entwicklung rasch wirksamer, innovativer Behandlungen berichtet.

Bei Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis bilden sich plötzlich am ganzen Körper sterile Pusteln auf geröteter Haut. Oft werden die Hautveränderungen begleitet von systemischen Entzündungszeichen wie Fieber, Unwohlsein, Leukozytose und/oder Erhöhung des C-reaktiven Proteins. Pathogenetisch spielen Interleukin-36-Rezeptoren eine zentrale Rolle. Bei GPP ist der proinflammatorische IL-36-Signalpfad infolge von Regulationsstörungen überaktiv. Oft funktioniert die Bremse am IL-36-Rezeptor nicht, weil der IL-36-Rezeptorantagonist aufgrund von Mutationen nicht funktionsfähig ist. Innovative Therapien, die derzeit entwickelt werden, verwenden monoklonale Antikörper, die den IL-36-Rezeptor blockieren. Dadurch wird die verstärkte Aktivität des Rezeptors reduziert und die Entzündungsreaktion gedämpft.

Spesolimab kann Pusteln in nur einem Tag vertreiben

Im Rahmen der plazebokontrollierten Phase-II-Doppelblindstudie Effisyil™ 1 erzielte eine einzige Dosis des Anti-IL-36-Rezeptorantikörpers Spesolimab (900 mg intravenös) bei Patienten im akuten GPP-Schub die rasche Abheilung der Hautveränderungen innerhalb einer Woche, berichtete Prof. Hervé Bachelez, Paris (F). Den primären Endpunkt (Verschwinden aller sichtbaren Pusteln innerhalb einer Woche) erreichten in der Spesolimab-Gruppe (n = 35) 54,3 Prozent und damit signifikant mehr Patienten als in der Plazebogruppe (n = 18) mit 5,6 Prozent (p < 0,001). 4 Patienten hatten bereits 24 Stunden nach der Verabreichung von Spesolimab keine Pusteln mehr.

Der GPPGA-Score (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) besteht aus drei Unterscores (Pusteln, Erythem, Schuppung/Krusten). Als sekundärer Endpunkt diente ein GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 (Haut vollständig oder fast ganz abgeheilt). Innerhalb einer Woche erreichten in der Spesolimab-Gruppe 42,9 Prozent dieses Therapieziel und in der Plazebogruppe 11,1 Prozent. Vor Beginn der Studie betrug der GPPGA-Gesamtscore bei 80 Prozent aller Patienten 3 (Hautveränderungen moderat) und bei 20 Prozent 4 (Hautveränderungen schwer).

Generell war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in beiden Gruppen ähnlich. In der Spesolimab-

Gruppe kamen Infektionen von leichter bis moderater Intensität häufiger vor (bei 17,1%) als in der Plazebogruppe (bei 5,6%). Es war aber kein klares Infektionsmuster erkennbar, und Hinweise auf opportunistische Infekte fehlten.

Imsidolimab als weiterer IL-36-Rezeptorblocker

Die Entwicklung rasch wirksamer Medikamente mit akzeptablem Sicherheitsprofil sei dringend, da GPP-Schübe bislang nur off-label mit systemischen Immunmodulatoren behandelt werden können, was mit potenziellen Sicherheitsrisiken verbunden sei, sagte Prof. Johann Gudjonsson aus Ann Arbor (Michigan/USA). Er berichtete über die Ergebnisse der Phase-II-Studie GALLOP (open-label), die den Anti-IL-36-Rezeptorantikörper Imsidolimab als Monotherapie bei 4 Frauen und 4 Männern im moderaten bis schweren GPP-Schub testete. Die Therapie bestand aus einer intravenösen Infusion von 750 mg Imsidolimab zu Beginn und drei subkutanen Injektionen von je 100 mg in den Wochen 4, 8 und 12. Als primärer Endpunkt, der in den Wochen 4 und 16 evaluiert wurde, diente die CGI-Besserung (Clinical Global Impression basierend auf dem modifizierten Japanese Dermatology Association Severity Index). 2 Patienten verliessen die Studie vor der Woche 4 wegen Wirkungslosigkeit bzw. unerlaubter Medikation (Infliximab). Alle 6 evaluierbaren Patienten sprachen auf die Therapie an. Sehr stark ausgeprägt war die mit Imsidolimab erreichte Besserung bei jeweils 4 Patienten in Woche 4 und 16, stark ausgeprägt bei 2 Patienten in Woche 4 und bei einem Patienten in Woche 16. Bei 4 Patienten konnte der GPPGA-Score erhoben werden. Die Haut war in Woche 4 bei 2 Patienten fast vollständig abgeheilt (Score 1) und in Woche 16 bei 3 Patienten vollständig oder fast vollständig abgeheilt (Score 0 oder 1). Auch bei den übrigen Patienten mit geringerem Ansprechen kam es zu substanziellen Besserungen (leichte Hautveränderungen, Score 2). ▲

Alfred Lienhard

Quelle: 30th EADV Congress (virtuell). Free communications FC08.05 und FC08.06 beim 30. Jahreskongress der European Academy of Dermatology and Venereology am 2. Oktober 2021.