

Therapie der Psoriasisarthritis: Humaner monoklonaler Anti-Interleukin-17A-Antikörper Secukinumab

Die Psoriasisarthritis ist eine mit Psoriasis assoziierte chronische Gelenkentzündung, die periphere und axiale Gelenke betreffen kann. Sie schränkt häufig die Funktion der Gelenke ein und vermindert dadurch die Lebensqualität (1-2). In den letzten Jahren haben Therapien mit Anti-TNF-alpha-Prinzipien die Symptome bei dieser Krankheit verbessert (3-6). Kürzlich haben auch Studien mit einem Interleukin-12/23-Antikörper (Ustekinumab) und mit einem Phosphodiesterase-4-Inhibitor (Apremilast) eine gewisse Wirksamkeit gezeigt (7-9). Aber viele Patienten sprechen nicht genügend auf die verfügbaren Therapien an oder vertragen diese nicht. Daher wird nach weiteren therapeutischen Ansätzen gesucht. Jetzt wurde eine Phase-III-Studie zu einer Therapie mit dem Anti-Interleukin-17A-Antikörper Secukinumab (Cosentyx[®]) publiziert (10). Interleukin 17A und sein Rezeptor werden in synovialen Geweben exprimiert und haben proinflammatorische Wirkungen in der Pathogenese der Psoriasisarthritis.

Methodik: In diese randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie (FUTURE 2; finanziert von Novartis) wurden Patienten mit aktiver Psoriasisarthritis aus 76 Ländern in drei Kontinenten (Asien, Amerika, Europa) eingeschlossen. Die Krankheit war aktiv (mindestens drei schmerzhafte und geschwollene Gelenke) trotz Vorbehandlung bzw. laufender Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, Basistherapeutika oder TNF-alpha-Antagonisten. Die Patienten mussten 18 Jahre oder älter sein und wurden 1:1:1:1 in vier Gruppen randomisiert. Die Gruppen bekamen subkutan entweder 300 mg oder 150 mg oder 75 mg Secukinumab oder Plazebo. Die Applikation erfolgte in den ersten vier Wochen wöchentlich und danach 4-wöchentlich. Der primäre Endpunkt der Studie war eine mindestens 20%ige Besserung im ACR20-Index (American College of Rheumatology Response Criteria) in Woche 24 nach Beginn der Therapie. Die Patienten wurden nach 52 Wochen nochmals evaluiert. In den ARC20-Index gehen verschiedene Kriterien ein, wie Schwellung der Gelenke, Schmerzen, Einschätzung der Beschwerden durch den Patienten und Gesamtbeurteilung verschiedener Parameter durch den Arzt (z.B. Funktion der Gelenke, Röntgenbilder) sowie auch im Blut gemessene Entzündungsparameter. Als sekundäre Endpunkte wurden noch andere Scores herangezogen, darunter auch solche, die helfen, die Aktivität der Krankheit an der Haut einzuschätzen. Als Begleittherapie waren in allen Gruppen erlaubt: Prednison \leq 10 mg/d und Methotrexat \leq 25 mg/Woche, vorausgesetzt, die Dosis war vier Wochen vor der Randomisierung für mindestens zwei Wochen stabil. Die Ausgangskriterien waren in allen Gruppen gleich. Von April bis November 2013 wurden 397 Patienten eingeschlossen: 100 in der 300-mg-Gruppe, 100 in der 150-mg-Gruppe, 99 in der 75-mg-Gruppe sowie 98 in der Plazebo-Gruppe.

Ergebnisse: Ein signifikant größerer Anteil der Patienten aus den Behandlungs-Gruppen erreichte im Vergleich zur Plazebo-Gruppe den primären Endpunkt nach 24 Wochen. Die Ergebnisse im Einzelnen: 54% in der 300-mg-Gruppe (Odds ratio = OR vs. Plazebo: 6,81; 95%-Konfidenzintervall = CI: 3,42-13,56; p 0,0001), 51% in der 150-mg-Gruppe (OR: 6,52; CI: 3,25-13,08; p 0,0001), 29% in der 75-mg-Gruppe (OR: 2,32; CI: 1,14-4,73; p 0,0399) und 15% in der Plazebo-Gruppe. Auch die Auswertung aller anderen Scores ergab einen signifikanten Vorteil für die Gruppen mit 300 mg oder 150 mg Secukinumab. Die Effekte waren auch nachweisbar in Post-hoc-Analysen von Patienten, die mit TNF-alpha-Antagonisten vorbehandelt waren. Nach 52 Wochen waren 335 (84%) von 397 Patienten bei der Behandlung geblieben, und die Ansprechraten waren weiterhin so hoch wie nach 24 Wochen. Bis zur 16. Woche waren die häufigsten Nebenwirkungen: obere Atemwegsinfektionen in den Gruppen wie oben: 4, 8, 10 Patienten, in der Plazebo-Gruppe 7 und Nasopharyngitis 6, 4, 6 Patienten, in der Plazebo-Gruppe 8. Schwere Nebenwirkungen waren unter Secukinumab etwas häufiger (zwischen 1% und 5%, Plazebo 2%), darunter zwei Patienten mit Plattenepithelkarzinom. Außerdem kamen orale, ösophageale und vaginale Candidiasis häufiger vor, eine Nebenwirkung, die dadurch erklärt werden kann, dass Interleukin-17A an der mukokutanen Abwehr von Candidainfektionen beteiligt ist. Es wurde kein Todesfall registriert.

Fazit: In der FUTURE-2-Studie besserte der Anti-Interleukin-17A-Antikörper Secukinumab in den höheren hier verwendeten Dosierungen deutlich die Symptome bei Patienten mit aktiver Psoriasisarthritis. Allerdings waren in dieser Studie auch Patienten eingeschlossen worden, die bereits ein Glukokortikosteroid bzw. Methotrexat einnahmen.

Literatur

1. Gladman, D.D., et al.: Ann. Rheum. Dis. 2005, **64 Suppl.2**, ii14. [Link zur Quelle](#)
2. Rosen, C.F., et al.: Rheumatology 2012, **51**, 571. [Link zur Quelle](#)
3. Mease, P.J., et al.: Arthritis Rheum. 2004, **50**, 2264. [Link zur Quelle](#)
4. Antoni, C., et al. (IMPACT2 = Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial): Ann. Rheum. Dis. 2005, **64**, 1150. [Link zur Quelle](#)
5. Mease, P.J., et al.: Arthritis Rheum. 2005, **52**, 3279. [Link zur Quelle](#)
6. Kavanaugh, A., et al.: Arthritis Rheum. 2009, **60**, 976. [Link zur Quelle](#) Erratum: Arthritis Rheum. 2010, **62**, 2555.
7. McInnes, I.B., et al. (PSUMMIT1): Lancet 2013, **382**, 780. [Link zur Quelle](#)
8. Ritchlin, C., et al. (PSUMMIT 2): Ann. Rheum. Dis. 2014, **73**, 990. [Link zur Quelle](#)
9. Wittmann, M., und Helliwell, P.S.: Dermatol. Ther. (Heidelb.) 2013, **3**, 1. [Link zur Quelle](#)
10. McInnes, I.B., et al. (FUTURE 2): Lancet 2015, **386**, 1137. [Link zur Quelle](#)