

Rheumatologie

Neue therapeutische Optionen bei Psoriasis-Arthritis

Adrian Ciurea

UniversitätsSpital Zürich

Die immunsuppressive Behandlung der Psoriasis-Arthritis (PsA) wurde historisch gesehen jeweils aus der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) abgeleitet. So wird bei beiden Erkrankungen Methotrexat als Behandlung erster Wahl bei Befall der peripheren Gelenke verwendet. Die Datenlage für Methotrexat [1], aber auch für andere konventionelle Basistherapeutika (Sulfasalazin, Leflunomid) ist jedoch bei PsA deutlich schlechter als bei RA. Zudem wirken diese Medikamente nicht bei weiteren PsA-typischen muskuloskelettalen Manifestationen wie Enthesitis, Daktylitis und bei Befall des Achsenskeletts (ISG-Arthritis, Spondylitis). TNF-(Tumornekrosefaktor)-Hemmer haben die Behandlung der PsA bei ungenügendem Ansprechen auf konventionelle Basistherapeutika revolutioniert, da sie eine Wirkung auf sämtliche Manifestationen zeigen. Während viele neuere Biologika bei PsA im Unterschied zur RA keine ausreichende Wirkung zeigen (Abatacept, Rituximab, Tocilizumab), sind 2015 zwei Basistherapeutika spezifisch zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen worden (Tab. 1): Ustekinumab und Apremilast.

Ustekinumab (Stelara®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das humane p40-Molekül, als Bestandteil der inflammatorischen Zytokine IL-12 und IL-23, gerichtet ist. So werden zwei verschiedene Pathways in der Pathogenese der Erkrankung neutralisiert. Die Wirksamkeit in einer Dosierung von 45 mg subkutan Wochen 0, 4 und anschliessend alle 12 Wochen wurde

in zwei Phase-III-Studien mit knapp 1000 Patienten bei peripherer Arthritis, Enthesitis, Daktylitis und Hautbefall gut dokumentiert [2]. Bei ungenügendem Ansprechen ist eine Dosiserhöhung auf 90 mg möglich. Das Präparat hemmt nicht nur die Entzündung, sondern kann erwiesenermassen auch das Fortschreiten von strukturellen Veränderungen an den beteiligten Gelenken günstig beeinflussen. Zugelassen ist Ustekinumab – in Analogie zu den TNF-Hemmern – bei Versagen einer konventionellen Basistherapie (Jahreskosten 22 156 CHF). Angesichts der noch unsicheren Datenlage hinsichtlich einer Wirkung auf die Manifestationen am Achsenskelett ist zumindest bei dieser Indikation den TNF-Hemmern vorerst den Vorzug zu geben. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Ustekinumab scheinen in den bisherigen Studien leichte Infektionen etwas gehäuft zu sein, während das Risiko von schweren Infektionen im Vergleich zu Placebo nicht wesentlich erhöht war. Registerdaten werden uns langfristig erlauben, die Verträglichkeit des Präparates besser einordnen zu können. Zurzeit gelten die gleichen Sicherheitsmassnahmen wie bei den TNF-Hemmern: Screening für latente Tuberkulose, HIV, Hepatitis-B und -C-Infektionen.

Apremilast (Otezla®) ist kein gentechnologisch hergestelltes Präparat und wird somit nicht den Biologika zugerechnet. Es gehört zur neuen Gruppe der oralen, gezielt synthetischen Basistherapeutika (wie z.B. Tofacitinib bei RA). Als Hemmer der Phosphodiesterase-4 (PDE4) verursacht es in Entzündungszellen (T-Zellen, Monozyten) eine Anhäufung des intrazellulären cAMP, das zu einer Aktivierung der Proteinkinase A führt. Letztere hemmt ihrerseits die Gentranskription von pro-inflammatorischen Zytokinen und aktiviert die Transkription von anti-inflammatorischen Botenstoffen. Das Medikament wird in einer Dosierung von 30 mg zweimal täglich oral verabreicht. Die Wirkung auf einen Befall der peripheren Gelenke, der Enthesen sowie bei Daktylitis und Hautbefall ist in mehreren multizentrischen Phase-III-Studien gezeigt worden [3]. Der Vorteil einer Co-Medikation mit Methotrexat ist nicht dokumentiert. Obwohl direkte Vergleichsstudien fehlen, scheint der Wirkungsgrad von Apremilast bei



Adrian Ciurea

Tabelle 1: Einteilung der zugelassenen Basistherapeutika bei Psoriasis-Arthritis.

Synthetische Basistherapeutika		Biotechnologische Basistherapeutika	
Konventionelle synthetische Basistherapeutika	Gezielt synthetische Basistherapeutika	Originalbiologika	Äquivalente Biologika = Biosimilars
Methotrexat	Apremilast (Otezla®)	TNF-Hemmer	
Sulfasalazin		– Adalimumab (Humira®)	
Leflunomid		– Certolizumab (Cimzia®)	
		– Etanercept (Enbrel®)	
		– Golimumab (Simponi®)	
		– Infliximab (Remicade®)	
		Anti-IL12/IL23	
		– Ustekinumab (Stelara®)	

Tabelle 2: Relative Wirkung von Medikamenten auf die unterschiedlichen Manifestationen der Psoriasis-Arthritis.

Basistherapeutika	Periphere Arthritis	Enthesitis	Daktylitis	Befall des Achsenskeletts
NSAR	±	±	±	++
Steroidinfiltrationen	+	±	+	ISG-Arthritis
Methotrexat	±	-	-	-
Sulfasalazin	±	-	-	-
Leflunomid	±	-	-	-
Apremilast	+	++	++	(+?)
TNF-Hemmer	++	++	++	++
Ustekinumab	+(+)	++	++	(+?)

peripherer Arthritis etwas geringer zu sein als unter TNF-Hemmern. Inwieweit das Präparat bei Befall des Achsenskeletts die Entzündung positiv beeinflussen kann, wird in weiteren Studien gezeigt werden müssen. Zugelassen ist Apremilast bei ungenügendem Ansprechen auf konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD), auf Verschreibung durch Fachärzte der Rheumatologie oder Dermatologie. Eine Kombination mit Biologika ist vorerst nicht zulässig. Ein grosser Vorteil von Apremilast scheint das Sicherheitsprofil zu sein. Insbesondere konnte keine wesentliche Erhöhung der Infektionsrate unter Apremilast im Vergleich zu Plazebo nachgewiesen werden. Am häufigsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit), die häufig zu Beginn der Behandlung auftreten, selbstlimitierend sind und in der Regel zu keinem Abbruch der Behandlung führen. Aus diesem Grund wird die Behandlung mithilfe einer Starterpackung langsam eintitriert. Laborkontrollen scheinen unter Apremilast nicht notwendig zu sein, da in den bisherigen klinischen Studien über zwei Jahre keine signifikanten Veränderungen von Laborparametern nachgewiesen werden konnten. Als Nachteil muss der Preis angesehen werden: Monatskosten von 1143 CHF.

Der Einsatz im klinischen Alltag sowie Daten aus Registern – in der Schweiz das *Swiss Clinical Quality Management (SCQM) for Rheumatic Diseases* – werden uns helfen, den Stellenwert der neuen Präparate im Vergleich zu den bisherigen Immunsuppressiva besser definieren zu können (Tab. 2) und das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil laufend anzupassen [4].

Disclosure statement

Dr. Ciurea hat in den letzten zwei Jahren Honorare für Beratungen oder Präsentationen von folgenden Firmen erhalten: AbbVie, Celgene, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, UCB.

Literatur

- 1 Kingsley GH et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 51:1368–77, 2012.
- 2 Ritchlin C et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biologic anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990–9.
- 3 Kavanaugh A et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 73:1020–6, 2014.
- 4 Coates LC et al. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. *J Rheumatol* 2014;41:2273–6.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Adrian Ciurea
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 25
CH-8091 Zürich
Adrian.Ciurea[at]usz.ch