Psoriasis

Interleukin-17A als therapeutisches Target

Dem Interleukin-17A kommt bei der Krankheitsentwicklung der Psoriasis vermutlich eine zentrale Rolle zu. Secukinumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler Antikörper, der selektiv Interleukin-17A bindet und neutralisiert. Die Wirksamkeit des Antikörpers wurde nun in 2 Phase-III-Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht.

N Engl J Med 2014; 371: 326–338

Die beiden randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 52-wöchigen Phase-III-Studien ERASURE und FIXTURE fanden von 2011 bis 2013 an 88 bzw. 231 Studienorten weltweit statt. Jeweils 738 und 1306 erwachsene Psoriasis-Patienten wurden randomisiert und erhielten subkutan 300 oder 150 mg Secukinumab (1-mal wöchentlich für 5 Wochen, danach alle 4 Wochen), Placebo oder Etanercept (nur in der FIXTURE-Studie) in einer Dosierung von 50 mg (2-mal wöchentlich für 12 Wochen, danach 1-mal pro Woche). Ziel war es, die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Placebo nachzuweisen. Dabei wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die nach 12 Wochen eine mindestens 75%ige Reduktion des Psoriasis Area and Severity Index Scores (PASI-75-Score) und einen Wert von 0 (klare Haut) oder 1 (fast vollständig klare Haut) auf einer 5-Point Modified Investigator's Global Assessment-Skala erreichten.

Innerhalb der Studien ERASURE und FIXTURE vollendeten jeweils 94,9 und 94,4% der Studienteilnehmer die 12-wöchige Induktionsperiode sowie 84,4 bzw. 84,2% die gesamte 52-wöchige Behandlungsperiode. Der Anteil an Patienten, die nach 12 Wochen die PASI-75-Kriterien erfüllten war unter jeder der beiden Secukinumab-Dosierungen höher als unter Placebo oder Etanercept. In der ERASURE-Studie betrugen die Raten bei 300 mg Secukinumab 81,6%, bei 150 mg 71,6% und unter Placebo 4,5%. Im Fall der FIXTURE-Studie waren die Raten bei 300 und 150 mg Secukinumab jeweils 77,1 bzw. 67%, unter Etanercept 44% und unter Placebo 4,9% ($p < 0{,}001$ für beide Secukinumab-Dosierungen vs. Placebo und Etanercept).

Secukinumab ist überlegen

Für jede Secukinumab-Dosierung ermittelten die Autoren im Vergleich zu Placebo und Etanercept einen höheren Anteil an Patienten, die auf der 5-Point modified Investigator's Global Assessment-Skala einen Wert von 0 oder 1 erreichten. Innerhalb der ERASURE-Studie betrugen die Raten bei 300 mg Secukinumab 65,3%, bei 150 mg 51,2% und unter Placebo 2,4%. Im Fall der FIXTURE-Studie waren die Raten wie folgt: 62,5% (300 mg Secukinumab), 51,1% (150 mg Secukinumab), 27,2% (Etanercept) und 2,8% (Placebo) (jeweils $p < 0{,}001$).

Die Infektionsraten waren beim Einsatz von Secukinumab höher als unter Placebo, aber vergleichbar mit denen unter Etanercept. Mit Ausnahme eines Suizids in der FIXTURE-Studie, der aber nicht mit der Psoriasis-Erkrankung in Zusammenhang stand, kam es in keiner der beiden Studien während der Behandlungsperiode zu Todesfällen.

Fazit

Bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis erwies sich Secukinumab in beiden Studien im Vergleich zu Placebo oder Etanercept als wirksamer. Interleukin-17A sei somit ein geeigneter therapeutischer Angriffspunkt in der Behandlung der Psoriasis, so die Autoren. Secukinumab ging zwar gegenüber Placebo mit höheren Infektionsraten einher, diese waren aber mit denjenigen von Etanercept vergleichbar.

Dr. Frank Lichert, Weilburg

Allergieforschung

Molekularer Analysebaukasten

Ein neues Verfahren ermöglicht es, gezielt die allergenen Eigenschaften potenzieller Antikörper-Bindungsstellen des Hauptallergens der Birke zu erforschen. Dies könnte künftig den Weg zu neuen Behandlungsmöglichkeiten für Kreuzallergiker ebnen. Birkenpollen-Allergiker entwickeln bspw. Antikörper gegen Bet v 1, das Hauptallergen der Birke, die auch auf Allergene aus pflanzlichen Nahrungsmitteln wie Kirsche, Apfel oder Haselnuss reagieren. Hierbei binden Antikörper der Klasse IgE an Epitope und lösen so eine allergische Reaktion aus. Allergene haben jedoch mehrere verschiedene Epitope und bislang ist nur wenig darüber bekannt, welche für die jeweilige Allergie tatsächlich bedeutsam sind.

Für die Funktion und Allergenität von Proteinen spielt deren Raumstruktur eine wichtige Rolle. Die Raumstruktur eines dem Bet v 1 sehr ähnlichen Proteins aus der Wiesenraute wurde 2008 mit Hilfe der magnetischen Kernspinresonanzspektroskopie bestimmt. Trotz der großen strukturellen Ähnlichkeit ist das Wiesenrautemolekül kein Allergen. Dies liegt an der leicht unterschiedlichen Aminosäuresequenz. Forscher um H. Berkner haben einen Forschungsansatz entwickelt, bei dem sie das nicht allergene Wiesenrautemolekül als Matrize nutzten und gezielt Aminosäuren durch solche ersetzten, die Bet v 1 in den analogen Positionen aufweist. Anschließend prüften die Forscher das allergene Potenzial. Sie konzentrierten sich dabei nicht nur auf das Epitop von Bet v 1, sondern auch auf Antikörper-Bindungsstellen von verwandten Allergenen aus Nahrungsmitteln wie bspw. Apfel, Haselnuss oder Kirsche.

Tatsächlich ist es gelungen, mit der neu entwickelten Methode, die im Oktober in der Fachzeitschrift PLOS ONE veröffentlicht wurde, unterschiedliche Grade der Allergenität in dem nicht allergenen Wiesenrauteprotein zu erzeugen. „Dieser molekulare Baukasten ist ein innovativer Ansatz, Allergien viel gezielter als bisher systematisch und umfassend zu analysieren", so die Wissenschaftler.

Nach einer Mitteilung der Universität Bayreuth

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.