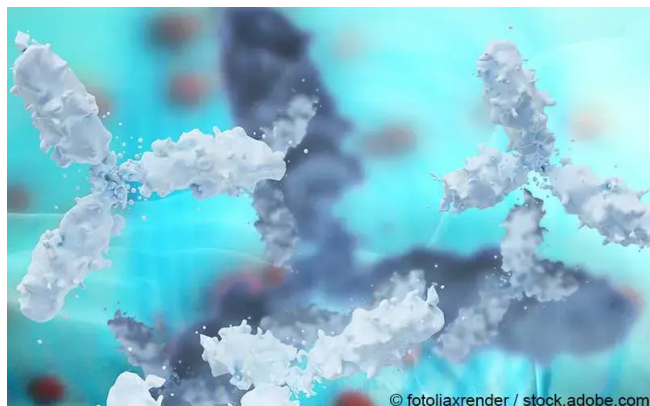


Spesolimab bei Generalisierter Pustulöser Psoriasis

Für die Behandlung der Generalisierten Pustulösen Psoriasis könnte erstmals eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung stehen. Das CHMP erteilte dem IL-36-Antikörper Spesolimab eine bedingte Zulassungsempfehlung.



Hintergrund

Die Generalisierte Pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene und potenziell lebensbedrohliche Hauterkrankung, die durch die Entstehung schmerzhafter steriler Pusteln mit oder ohne systemische Symptome wie Schmerzen, Fieber oder Fatigue gekennzeichnet ist. Die GPP tritt häufiger bei Patienten mit [Psoriasis](#) auf, unterscheidet sich jedoch klinisch davon und kann auch ohne das Vorliegen einer Schuppenflechte ausbrechen. Die Erkrankung verläuft in der Regel rezidivierend schubförmig oder auch

persistierend und unbehandelt können Schübe der GPP zu Komplikationen wie Sepsis oder Multiorganversagen führen. Bisher gibt es in der EU für die seltene Erkrankung noch keine zugelassenen Arzneimittel.

An der komplexen Pathogenese der GPP sind verschiedene immunologische Vorgänge beteiligt, die genauen Prozesse sind jedoch noch unklar. Eine wichtige Rolle spielt das Zytokin Interleukin-36 (IL-36). Mehrere Studien konnten eine Überexpression von IL-36 in den Hautläsionen bei GPP-Patienten nachweisen und Mutationen in den Genen der am IL-36-Signalweg beteiligten Moleküle identifizieren.

Über Spesolimab

Spesolimab ist ein neuartiger humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den IL-36-Rezeptor gerichtet ist und dessen Aktivierung verhindert. Basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie EFFISAYIL 1 erhielt der Wirkstoff Spesolimab (Spevigo) des Herstellers [Boehringer Ingelheim](#) nun vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur ([EMA](#)) die bedingte Zulassungsempfehlung (CMA [conditional marketing authorization]). Damit könnte in Europa bald erstmals eine zielgerichtete Therapie für GPP zur Verfügung stehen.

„GPP-Schübe sind unvorhersehbar, erfordern häufig eine Notfallversorgung und können zu ernsten, lebensbedrohlichen Komplikationen wie einem Schock und Multiorganversagen führen“, erklärte Studienleiter Dr. Hervé Bachelez von der Abteilung für Dermatologie der Pariser Universitätsklinik Saint-Louis. „Die Zulassungsempfehlung des CHMP zu Spesolimab bringt uns einer neuen und erstmalig verfügbaren Therapieoption einen Schritt näher, die speziell auf den IL-36-Signalweg abzielt, der für die Pathogenese von GPP von zentraler Bedeutung ist.“

Über die Studie EFFISAYIL 1

In der 12-wöchigen [Phase-II-Studie](#) wurden GPP-Patienten mit einem Schub zufallsverteilt im Verhältnis 2:1 entweder mit 900 mg intravenös verabreichtem Spesolimab oder mit einem Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war ein GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) -Pustel-Unterscore von 0 am Ende der ersten Woche, als sekundärer Endpunkt wurde ein GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 am Ende von Woche 1 bewertet.

Von den insgesamt 53 Studienteilnehmern erhielten 35 Spesolimab und 18 Placebo. Während zu Beginn der Studie 46% der Patienten in der Spesolimab-Gruppe und 39% in der Placebo-Gruppe einen GPPGA-Pustel-Unterscore von 3 aufwiesen, erreichten am Ende der ersten Woche 54% (19 Patienten) in der Spesolimab-Gruppe einen GPPGA-Pustel-Unterscore von 0, im Vergleich zu 6% (1 Patient) in der Placebo-Gruppe. 43% in der Spesolimab-Gruppe (15 von 35 Patienten) wiesen einen GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 auf, in der Placebogruppe war dies bei 11% (2 von 18 Patienten) der Fall.

66% der Patienten in der Spesolimab-Gruppe und 56% der Patienten in der Placebo-Gruppe berichteten über unerwünschte Ereignisse in der ersten Woche. Bei 17% (6 von 35 Patienten) in der Spesolimab-Gruppe kam es dabei zu Infektionen, im Vergleich zu 6% in der Placebo-Gruppe. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in Woche 1 bei zwei Patienten unter Spesolimab auf.

Möglicher Therapiekandidat für weitere Hauterkrankungen

Laut Empfehlung des CHMP soll das Arzneimittel für die Therapie von Schüben der GPP bei erwachsenen Patienten zugelassen werden. Währenddessen wird der Antikörper auch für die Anwendung bei einer weiteren seltenen Form der Psoriasis, der Psoriasis pustulosa palmopalmaris (PPP), untersucht. Aber auch bei anderen autoimmun vermittelten Hauterkrankungen spielt der IL-36-Signalweg eine Rolle und ist an Vorgängen wie der T-Zell-Proliferation oder der Förderung der Expression proinflammatorischer Zytokine beteiligt.

Ein Anstieg des Zytokins wurde auch bei [Atopischer Dermatitis](#) (AD), insbesondere beim Übergang von der akuten in die chronische Phase beobachtet, und wird vor allem mit Th1- und Th17-dominanten Subtypen in Verbindung gebracht. Insgesamt gilt die AD allerdings nach wie vor als Th2-geprägte Erkrankung und die Rolle von IL-36 bedarf zunächst der genaueren Erforschung der zugrundeliegenden Pathogenese. Für eine weitere chronisch-entzündliche Hauterkrankung, Hidradenitis Suppurativa (Akne inversa), wird Spesolimab derzeit in Phase-II-Studien untersucht.

Autor:

[Dr. med. Franziska Zidek \(Ärztin\)](#)

Stand:

31.10.2022

Quelle:

1. Boehringer Ingelheim – Pressemitteilung, 17.10.2022
2. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(26):2431-2440. doi:[10.1056/NEJMoa2111563](#)
3. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, et al. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1402-1412. doi:[10.1016/j.jaci.2021.09.035](#)
4. Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(5):1406-1415. doi:[10.1016/j.jaci.2019.11.047](#)
5. Iznardo H, Puig L. IL-1 Family Cytokines in Inflammatory Dermatoses: Pathogenetic Role and Potential Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 22;23(16):9479. doi:[10.3390/ijms23169479](#). PMID: 36012744; PMCID: PMC9409147.
6. Sachen KL, Arnold Greving CN, Towne JE. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Cytokine.* 2022;156:155897. doi:[10.1016/j.cyto.2022.155897](#)