

**Psoriasis**

# Januskinase-Inhibitor als neue Therapieoption?

Die Langzeitanwendung klassischer Medikamente gegen Plaque-Psoriasis wie Methotrexat, Ciclosporin oder Acitretin ist wegen ihrer Nebenwirkungen wie z.B. das organotoxische Risiko begrenzt. H. Bachelez et al. untersuchten, ob der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib eine weitere Therapieoption sein könnte. Lancet 2015; 386: 552–561

Dafür musste sich Tofacitinib auch im Vergleich zum Biologikum Etanercept beweisen. Weltweit nahmen an der Phase-III-Studie (doppelblind, Double-Dummy, placebokontrolliert, Parallelgruppenvergleich) 122 Zentren teil. Die Psoriasis der mindestens 18 Jahre alten Patienten musste seit  $\geq 12$  Monaten bestehen. Mindestens eine konventionelle Therapie sollte vor der Studie versagt haben bzw. wegen Intoleranz oder Kontraindikationen nicht möglich gewesen sein. Gefordert waren außerdem ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$ , mittelschwere bis schwere Erkrankung entsprechend der ärztlichen Gesamtbeurteilung (Physician's Global Assessment, PGA) und mindestens 10% von Psoriasis betroffene

Körperoberfläche. Nach der Randomisierung im Verhältnis 3 : 3 : 3 : 1 erhielten die Teilnehmer entweder 2-mal täglich Tofacitinib mit einer Dosis von 5 mg (n=329) oder 10 mg (n=330), 50 mg Etanercept 2-mal wöchentlich (n=335) oder Placebo (n=107). Studienendpunkte waren der Anteil an Patienten, deren PASI in Woche 12 um 75% reduziert war (PASI75), und der Anteil derer, die zum selben Zeitpunkt entsprechend PGA vollständige oder fast vollständige Abheilung erreichten.

Mehr als die Hälfte der Patienten hatte zu Studienbeginn einen PASI  $\geq 20$  und 94% hatten vorher eine Systemtherapie erhalten. Einen PASI75 erreichten 39,5% der Patienten unter der 5 mg-Dosis Tofaciti-

nib, unter 10 mg Tofacitinib waren es 63,6, unter Etanercept 58,8 und unter Placebo lediglich 5,6%. Das definierte PGA-Ziel trat bei 47,1% der Patienten mit der niedrigeren Dosierung des Januskinase-Inhibitors ein, mit der 10 mg-Dosierung Tofacitinib erreichten es 68,2, mit Etanercept 66,3 und unter Placebo 15,0%. Sowohl in Woche 4 als auch in Woche 8 war der Anteil der Patienten mit PASI75-Ansprechen unter 10 mg Tofacitinib größer als unter Etanercept (19,4 vs. 8,1%,  $p < 0,0001$  bzw. 50,6 vs. 41,2%,  $p = 0,0144$ ). Die Raten schwerer Nebenwirkungen waren insgesamt niedrig und in den Gruppen mit aktiver Therapie vergleichbar. Zu einem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 1% (Tofacitinib 5 mg), 3% (Tofacitinib bzw. Etanercept) und bei 4% (Placebo) der Patienten.

**Fazit**

Die Therapie mittelschwerer bis schwerer Psoriasis mit 10 mg Tofacitinib war in dieser Studie der Etanercept-Behandlung hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nicht unterlegen. Nach Ansicht der Autoren könnte Tofacitinib, vorbehaltlich der Bestätigung dieser Ergebnisse durch laufende Untersuchungen, zukünftig eine einfache weitere Therapieoption bieten.

Matthias Manych, Berlin

**Allergologie**

# Neurodermitis-Gene sind wegweisend für weitere Allergien

Die typische Allergiker-Karriere beginnt im frühen Kindesalter mit der Haut: Auf Neurodermitis folgen Nahrungsmittelallergien, Asthma und später dann Heuschnupfen. Eine Forschergruppe aus Berlin um Dr. I. Marenholz und Prof. Y. Lee vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin hat zusammen mit internationalen Kollegen 7 genetische Risikoregionen für eine solche Allergientwicklung identifiziert. Der Krankheitsverlauf wird als atopischer Marsch bezeichnet. 2 der Genregionen waren bislang unbekannt und betreffen spezifisch den Zusammenhang zwischen Neurodermitis und Asthma. Der Studie

zufolge sind es insbesondere jene Genregionen, die bei Neurodermitis eine Rolle spielen, die dann das Risiko erhöhen, an weiteren Allergien zu erkranken. Die Studie umfasste nahezu 20 000 Menschen und ist in Nature Communications erschienen (DOI: **10.1038/ncomms9804**).

Für ihre Metaanalyse untersuchten die Wissenschaftler Fälle, in denen auf frühkindliche Neurodermitis Asthma folgte. Insgesamt nahmen sie 12 Studien unter die Lupe mit 2428 Krankheitsfällen und 17 034 gesunden Personen. Alle diese Studien waren genomweite Assoziationsstu-

dien und enthielten Millionen von vererbten bzw. ererbten genetischen Varianten, sog. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

Es handelt sich um die erste genomweite Assoziationsstudie des atopischen Marsches. Erstmals wurde gezeigt, dass es spezifische Genregionen gibt, die das Risiko für diesen ungünstigen Krankheitsverlauf beeinflussen. „Aus ärztlicher Sicht besonders interessant ist die prominente Rolle der Ekzemgene bei der späteren Asthmaentwicklung“, sagt Lee. „Diese Entdeckung legt nahe, dass die Prävention oder die konsequente Behandlung der frühkindlichen Neurodermitis möglicherweise das Fortschreiten des atopischen Marsches hin zum Asthma unterbrechen kann.“

Nach einer Mitteilung des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin, Berlin