

## Immunsuppression bei schwerer Plaque-Psoriasis

Mit subkutan verabreichtem Methotrexat lässt sich Schuppenflechte eindämmen

**Obwohl Methotrexat seit Langem bei Schuppenflechte eingesetzt wird, ist die Datenlage für den Nutzen des Immunsuppressivums eher dürftig. Eine neue plazebokontrollierte Phase-III-Studie mit subkutaner Verabreichung schliesst nun die Wissenslücke – wenigstens zum Teil. Methotrexat s.c. verbessert den PASI bei gutem Sicherheitsprofil.**

Seit über 50 Jahren wird Methotrexat (MTX) bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis eingesetzt. Schliesslich liegt es auch nahe, ein Immunsuppressivum bei einer chronischen entzündlichen Erkrankung zu verwenden. Doch wie so oft bei Altbewährtem: Den Nutzen wissenschaftlich zu belegen, hält man für unnötig – und meist auch für zu teuer. Bei der Behandlung der Schuppenflechte kommt noch der Umstand hinzu, dass mittlerweile potente Biologika wie monoklonale Antikörper das therapeutische Armentarium erweitert haben. Diese Antikörper richten sich gegen die verschiedenen Entzündungsmediatoren, wie beispielsweise den Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- $\alpha$ , und bremsen so die Entzündungskaskade der Psoriasis. Für diese effektiven Therapieformen ist die Datenlage sehr gut, der Nachteil ist jedoch, dass Biologika teuer sind und vermutlich deshalb weniger als 10 Prozent der für diese Behandlung infrage kommenden Patienten tatsächlich damit therapiert werden (1).

Als bewährtes Immunsuppressivum wird Methotrexat daher auch in den europäischen Leitlinien empfohlen – doch lediglich aufgrund von Erfahrung und aus Kostengründen (2). Aktuelle Studien liegen nur im Zusammenhang als Vergleichssubstanz zu den Biologika Adalimumab, Briakinumab und Infliximab vor. Zu Methotrexat fehlen selbst in der langfristigen Therapie bei Schuppenflechte die Daten – vor allem zum optimalen Dosisregime, zur Art der Verabreichung sowie zum Sicherheitsprofil. Um wenigstens einen Teil dieser Wissenslücken zu schliessen, hat eine britisch-deutsche Studiengruppe

um Prof. Dr. med. Richard B. Warren von der Universität Manchester (Grossbritannien) die METOP-Studie (Methotrexate in Patients with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis) aufgelegt (3).

Die Wissenschaftler wählten hier die subkutane Applikation, da ihrer Ansicht nach die Adhärenz besser gewährleistet sei, das Risiko für versehentliche Überdosierung geringer und die Konzentration des aktiven Metaboliten Methotrexat-Polyglutamat höher sei als bei der oralen Verabreichung.

### Methotrexat s.c. – wirksam und sicher

In der multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie wurden 120 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis behandelt, die noch nie zuvor Methotrexat erhalten hatten. Sie wurden 3:1 in eine Verumgruppe und eine Plazebogruppe randomisiert. Die 91 Patienten der Verumgruppe erhielten als Basisdosis 17,5 mg Methotrexat (in der Schweiz als Metoject® vom Unternehmen Gebro Pharma) pro Woche in einer 0,35-ml-Lösung zur subkutanen Injektion, wobei die erste Injektion vom Arzt verabreicht wurde; während der Studie setzten die Patienten sich selbst die Spritze. Hatten sich bis zur achten Woche die Symptome nicht um mindestens 50 Prozent verringert (PASI 50) konnte die Dosis auf 22,5 mg Methotrexat pro Woche gesteigert werden. Die 29 Patienten der Plazebogruppe injizierten sich eine gleich grosse Menge an wirkstofffreier Lösung.

Nach 16 Wochen war Phase 1 abgeschlossen, und die Wirkung sowie die Sicherheitsparameter wurden bewertet.

Die Plazebopatienten wurden ab diesem Zeitpunkt auf das Verumregime umgesetzt, und es wurde bis Woche 52 weiterbehandelt.

Ergebnis: Nach 16 Wochen hatten 41 Prozent der Patienten in der Verumgruppe den primären Endpunkt – nämlich einen PASI 75 – erreicht, 18 Prozent hatten sogar einen PASI 90 erzielt. In der Plazebogruppe hatten nur 10 Prozent einen PASI 75. In der 52. Woche wiesen in der Gruppe, die von Anfang an Methotrexat erhalten hatte, 45 Prozent einen PASI 75 auf. Die Patienten, die zunächst Plazebo erhalten hatten und erst nach Woche 16 Methotrexat, erreichten zum Studienabschluss zu 34 Prozent den PASI 75. Hinsichtlich der Sicherheit bewerteten die Untersucher die subkutane Methotrexatbehandlung als generell gut verträglich. Es traten keine Todesfälle, keine Malignome, keine schweren kardiovaskulären Ereignisse sowie keine schweren Infektionen auf. Bei den leichteren Nebenwirkungen wurden vor allem gastrointestinale Beschwerden – hauptsächlich Übelkeit und Erbrechen – genannt. Bei den Laborparametern waren erhöhte Leberwerte unter Verum signifikant häufiger zu beobachten als unter Plazebo. ❖

Angelika Ramm-Fischer

#### Referenzen:

1. Lebwohl MG et al.: US-Perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: patient and physician results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) survey. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 87–97.
2. Warren RB et al.: Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 551–554.
3. Warren RB et al.: An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 528–537.