

# Anti-IL-17A-Antikörper Secukinumab

## Erfolgreich bei Psoriasis

Die Erfolgsgeschichte der Biologika begann in der Rheumatologie. Heute sind die Medikamente für chronische Erkrankungen im Bereich von Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie nicht mehr wegzudenken. Mehrere Studien konnten in den vergangenen Jahren zeigen, dass man mit dem subkutan verabreichten Anti-IL17A-MAB aussergewöhnlich gute Therapieresultate bei der Psoriasis erzielen kann, berichtete PD Dr. Curdin Conrad, CHUV, Lausanne. In der Schweiz leben 150 000 Patienten mit Psoriasis, viele von ihnen haben eine lange Leidensgeschichte hinter sich, sie klagen über Probleme im Alltag, über eine schlechte Lebensqualität und fehlende Lebensfreude.



Curdin Conrad

Da die Psoriasis bisher nicht geheilt werden kann, besteht ein dringender Bedarf für wirksame Therapien, welche die entstellenden Hautläsionen nicht nur zur Abheilung bringen, sondern eine langfristige Kontrolle des Krankheitsprozesses erlauben. Einleitend wies der Dermatologe darauf hin, dass praktisch alle Psoriasispatienten im Alltagsleben und emotionalen Wohlbefinden stark beeinträchtigt sind. Bei 80 Prozent sind Lebensqualität und Lebensfreude zum Fremdwort geworden:

- ▲ 90 Prozent erleben die Therapie als frustrierend
- ▲ 88 Prozent befürchten eine weitere Verschlechterung
- ▲ 81 Prozent schämen sich für die psoriatischen Plaques
- ▲ 75 Prozent fühlen sich unattraktiv
- ▲ 54 Prozent haben Depressionen
- ▲ 10 Prozent denken an Selbstmord

### **Biologika als Hoffnungsträger für Patienten mit Plaquesoriasis**

Erste Erfolge mit TNF-Hemmern wie Infliximab, Etanercept oder Adalimumab bei Patienten mit Psoriasis haben eine neue therapeutische Ära eingeleitet. Erstmals liessen sich mit Biologika-Therapien bei einem beachtlichen Prozentsatz von Patienten PASI-Ansprechraten von 75 bis 90 Prozent erzielen. Ein PASI 90 fand man bei 57 Prozent unter Infliximab 5 mg/kg, bei 51 Prozent unter Ustekinumab 90 mg oder bei 37 Prozent unter Adalimumab 40 mg (keine Head-to-Head-Studien), berichtete Dr. Conrad. Allerdings hatte ein beachtlicher Anteil der Patienten noch immer erhebliche Vorbehalte gegenüber einer Systemtherapie mit Methotrexat oder TNF-Hemmern. Im Vordergrund stand dabei die Kritik an der

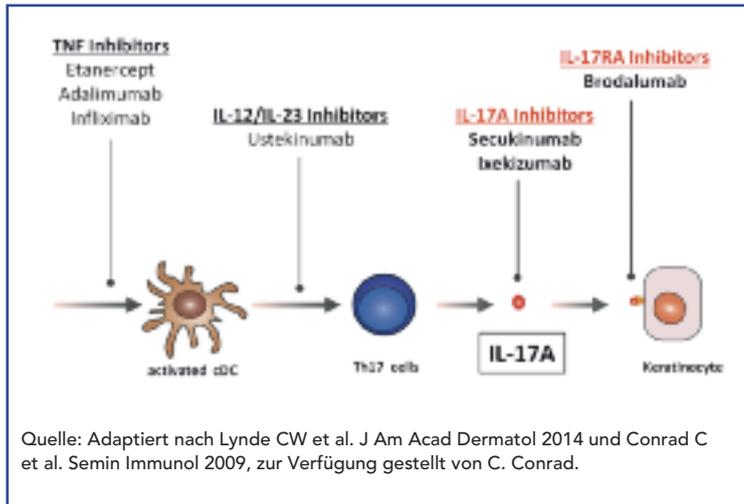
unzureichenden oder im Verlauf deutlich nachlassenden Wirksamkeit. Als Therapieziel wird heute eine Besserung des PASI um mindestens 75 Prozent angestrebt ( $\Delta$ PASI>75). Darüber hinaus liess sich zeigen, dass es bei Patienten mit PASI-Response zwischen 90 und 100 nochmals zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität kommt. Von jenen mit PASI 100 erreichten knapp zwei Drittel einen DLQI (Dermatological Life Quality Index) von 0, was bedeutet, dass die Psoriasis die Lebensqualität nicht beeinträchtigt. Folglich sollten Therapieziele in Zukunft eventuell noch höher gesteckt werden.

### **Die IL-17 Signalkaskade im Fokus**

Nachdem sich herausgestellt hatte, dass die von T-Helferzellen produzierten proinflammatorischen Zytokine IL-17 und insbesondere IL-17A von Patienten mit Psoriasis überexprimiert werden, wurde der IL-17-Pathway als therapeutisches Target ins Visier genommen. Verschiedene Biologika wie TNF-Hemmer, IL-12/IL-23-Hemmer (z.B. Ustekinumab), IL-17A-Inhibitoren wie Secukinumab oder Ixekizumab und IL-17RA-Hemmer wie Brodalumab greifen an unterschiedlichen Stellen in diese Signalkaskade ein und zeigen eine gute Wirksamkeit bei Psoriasis.

**Brodalumab:** In einer Phase-II-Studie über 12 Wochen erwies sich Brodalumab (in verschiedenen Dosierungen) gegenüber Placebo als signifikant überlegen: die prozentuale Besserung des PASI-Scores erreichte Werte zwischen etwa 70 und 80 Prozent (140 mg, 210 mg und 280 mg Brodalumab).

**Ixekizumab:** In einer Phase-II-Studie liess sich mit 75 mg und 150 mg Ixekizumab bei rund 80 Prozent der Patienten eine Reduktion des PASI um > 75 Prozent beobachten.



## Phase-III-Studien mit Secukinumab

Der voll humanisierte monoklonale Antikörper Secukinumab weist eine Halbwertszeit von 27 Tagen auf und blockiert die biologische Aktivität von IL-17A und IL-17A/F, einem Heterodimer. In zwei Phase-III-Studien wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Induktionstherapie mit Secukinumab bei Psoriasis (nach 12 Wochen) und der Effekt der Erhaltungstherapie (nach 52 Wochen) untersucht. Voraussetzung für die Studienteilnahme war, dass die Psoriasis weder mit topischen Therapien noch mit Phototherapie oder vorangegangenen systemischen Therapien (einschliesslich Biologika) – auch in Kombination – kontrolliert werden konnte.

ERASURE-Studie: Für diese Studie hat man 738 Patienten mit mässig schwerer bis schwerer Psoriasis rekrutiert und Plazebo-kontrolliert mit 150 mg oder 300 mg Secukinumab behandelt.

FIXTURE-Studie: Diese Studie basierte auf demselben Design wie ERASURE, mit dem Unterschied, dass man zusätzlich 50 mg Etanercept als aktives Vergleichsmedikament einbezogen hat (n = 1306).

## Zusammenfassung der Resultate mit Secukinumab

- ▲ Unter Secukinumab kam es in ERASURE rasch zu einem klinischen Ansprechen, wobei sich die hohen Responderaten über 52 Wochen aufrechterhalten liessen. Der Effekt von Secukinumab erreichte nach 16 Wochen ein Plateau, das während der restlichen Studiendauer weitgehend erhalten blieb. Mit 300 mg Secukinumab erzielten 86,1 Prozent eine PASI-75-Response, 69,8 Prozent eine PASI-90- und 41,6 Prozent eine PASI-100-Response. Bei zwei Drittel der Behandelten attestierten die Ärzte bereits nach 12 Wochen (300 mg Secukinumab) eine komplett oder weitgehend abgeheilte Haut.
- ▲ In der FIXTURE-Studie zeigte Secukinumab nach 52 Wochen eine gegenüber Etanercept überlegene Wirksamkeit.
- ▲ Das Sicherheitsprofil von Secukinumab entsprach demjenigen in den vorausgegangenen Phase-II-Studien. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen lag bei Secukinumab und Etanercept in einer vergleichbaren Grössenordnung.
- ▲ Um auch ungewöhnliche schwere Nebenwirkungen zu entdecken, bedarf es einer Analyse der Daten grösserer Kollektive mit einem längeren Follow-up. Daher wurden bereits Extensionsstudien zur Langzeitwirksamkeit initiiert.

Renate Weber

Interessenkonflikte: Der Vortrag von PD Dr. Curdin Conrad am Satellitensymposium der Firma Novartis «Redefining treatment goals in Dermatology» im Rahmen der 96. Jahresversammlung der SGDV in Basel wurde von der Firma Novartis unterstützt.