

# Neue Biologika für die Psoriasis­therapie

## Interleukin-17-Signalpfad mit innovativen Medikamenten unterbrechen

Bei 20 bis 30 Prozent der Patienten mit Psoriasis ist die chronische Krankheit mittelstark bis stark ausgeprägt, was in der Regel bedeutet, dass systemische Therapien benötigt werden. Von neuen Biologika, die das Spektrum der Therapiemöglichkeiten erweitern, wird eine weitere Optimierung der Behandlungsergebnisse erwartet. Forschungsergebnisse sprechen für eine wichtige Rolle von Interleukin 17A bei der Pathogenese der Psoriasis. Dass sich die Neutralisierung von IL-17A und die Blockade der Rezeptoruntereinheit IL-17RA in zahlreichen klinischen Studien als hochwirksame neue Behandlungsstrategien bei Psoriasis erwiesen haben, bestätigt die Hypothese, dass der Interleukin-17-Signalpfad eine entscheidende Rolle bei dieser immunvermittelten Krankheit spielt. Als erster Interleukin-17A-Inhibitor wurde in der Schweiz im Februar 2015 Secukinumab (Cosentyx®) von Swissmedic zugelassen.

Als Interleukin 17 wird eine Familie von proinflammatorischen Zytokinen bezeichnet, wobei die beiden Vertreter IL-17A und IL-17F bisher am besten untersucht sind (1). Die Produktion von Interleukin 17 durch Th17-Zellen ist abhängig vom Vorhandensein von Interleukin 23. Th17-Zellen schützen vor extrazellulären Bakterien und Pilzen und spielen zudem beim Schutz vor intrazellulären Bakterien eine indirekte Rolle. Die physiologische Hauptfunktion von Interleukin 17 besteht darin, Entzündungszellen zu lokalen Infektionsherden zu schicken, um die Entwicklung von Infektionen zu bekämpfen. Beispielsweise wird IL-17A für die mukokutane Immunität gegen *Candida albicans* benötigt. Psoriasisplaques sind von aktivierten T-Zellen infiltriert, speziell von Th1-beziehungsweise Th17-beziehungsweise Th22-Zellen, die grosse Mengen von TNF-alpha und Interferon-gamma beziehungsweise Interleukin 17 beziehungsweise Interleukin 22 produzieren. Im Vergleich zu normaler Haut kommt IL-17A bei Psoriasis in bis zu 6-mal höherer Konzentration vor. Je mehr IL-17A vorhanden ist, desto schwerer ausgeprägt sind die Psoriasis­symptome. Wenn zu viel IL-17A in der Haut vorhanden ist, entsteht eine Entzündung. Zudem werden Keratinozyten durch die Signale zur Hyperproliferation angeregt (Plaques, Schuppen). Die Keratinozyten verstärken

ihre­seits die Entzündungsreaktion weiter, indem sie proinflammatorische Zytokine und Chemokine produzieren. Als erster IL-17A-Inhibitor ist in der Schweiz Secukinumab (Cosentyx®) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaquespsoriasis zugelassen worden (2). Es handelt sich um einen vollständig humanen, monoklonalen Antikörper, der den Liganden IL-17A direkt neutralisiert. Als weitere Biologika zur Unterbrechung des Interleukin-17-Signalpfads bei Psoriasis befinden sich Brodalumab (ein monoklonaler Antikörper, der die Rezeptoruntereinheit IL-17RA blockiert) und Ixekizumab (ein monoklonaler Antikörper, der den Liganden IL-17A neutralisiert) in Entwicklung.

### Studienresultate zur Psoriasis­therapie mit Secukinumab

In 2 doppelblinden Phase-III-Studien von 52 Wochen Dauer (ERASURE = Efficacy of response and safety of two fixed secukinumab regimens in psoriasis, FIXTURE = Full year investigative examination of secukinumab vs. etanercept using two dosing regimens to determine efficacy in psoriasis) konnte mit Secukinumab in der Dosierung von 300 mg subkutan (einmal wöchentlich für 5 Wochen, danach alle 4 Wochen) nach 16 Behandlungswochen bei mindestens 70 Prozent der Patienten ein PASI90-Resultat (Reduktion des PASI-

Scores um mindestens 90%) und bei 40 Prozent ein PASI100-Resultat (Reduktion des PASI-Scores um 100%) erreicht werden (2, 3). Das in klinischen Behandlungsstudien bei Plaquespsoriasis bisher übliche Erfolgskriterium PASI75 (Reduktion des PASI-Scores um mindestens 75%) wurde innerhalb von 12 Wochen (Induktionsphase) mit Secukinumab 300 mg in der ERASURE-Studie bei 81,6 Prozent der Patienten erreicht (mit Placebo bei 4,5%) (3). In der FIXTURE-Studie resultierte nach 12 Wochen mit Secukinumab 300 mg ein PASI75 bei 77,1 Prozent, mit Etanercept bei 44 Prozent und mit Placebo bei 4,9 Prozent (3). Secukinumab bewirkte in beiden Studien eine rasche Reduktion der Psoriasis­symptome (3). Der nach 16 Wochen erreichte maximale Behandlungserfolg konnte mit der Secukinumaberhaltungstherapie (alle 4 Wochen) bei den meisten Patienten bis zum Studienende nach 52 Wochen beibehalten werden.

Aufgrund des Wirkmechanismus könnten bei der Behandlung mit IL-17A-Inhibitoren als unerwünschte Wirkungen Probleme mit Infektionen auftreten (1). In beiden Studien war die Infektionsrate während der Induktionsphase in der Secukinumabgruppe höher als in der Placebogruppe (3). Candidainfektionen kamen mit Secukinumab während der 52-wöchigen Behandlungsdauer in der FIXTURE-Studie häufiger vor als mit Etanercept (4,7 versus 1,2%). In der Secukinumabgruppe entwickelte sich aber keine dieser Infektionen zu einer chronischen mukokutanen Candidiasis. Alle Candidainfektionen heilten von selbst oder unter einer Standardtherapie ab, ohne dass eine Unterbrechung der Secukinumabtherapie erforderlich war (3).

In einer zweiten direkten Vergleichsstudie (CLEAR = Comparison to assess long-term efficacy, safety and tolerability of secukinumab vs. ustekinumab) erwies sich Secukinumab (Cosentyx®) gegenüber

Ustekinumab (Stelara®) als überlegen (4). In dieser 52-wöchigen Phase-IIIb-Doppelblindstudie, an der sich 679 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaquepsoriasis beteiligten, wurde die PASI90-Ansprechrage in der Woche 16 als primärer Endpunkt untersucht.

Während die EMA Secukinumab in der EU als systemische First-Line-Therapie zugelassen hat (5), ist es gemäss der Zulassung von Swissmedic erforderlich, dass bei den Patienten andere syste-

mische Therapien (einschliesslich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht toleriert werden (2). **AL ▲**

#### Referenzen:

1. Lønnberg AS et al.: Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2014; 7: 251–259.
2. Novartis Cosentyx® (Secukinumab) – erster in der Schweiz zugelassener IL-17A-Inhibitor zur Therapie von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis. Medienmitteilung von Novartis Pharma Schweiz AG, 20.2.2015.

3. Langley RG et al.: Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326–338.
4. Head-to-head psoriasis study demonstrates superiority of Novartis Cosentyx™ to Stelara® in clearing skin. Medienmitteilung von Novartis International AG, 12.12.2014.
5. Novartis Cosentyx™ is the first IL-17 inhibitor to receive EU approval for first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis patients. Medienmitteilung von Novartis International AG, 19.1.2015.