

Neue, schnell wirksame Biologika

Anti-IL-17-Systemtherapie bei mittelschwerer bis schwerer Plaquesoriasis

Interleukin 17 ist ein wichtiger Botenstoff, der nicht nur für die Hautentzündung bei Psoriasis, sondern auch für die knochenahne Entzündung bei Psoriasisarthritis eine zentrale Rolle spielt. Über die Anti-IL-17-Therapie bei der Plaquesoriasis sprach Prof. Dr. Ulrich Mrowietz, Leiter des Psoriasis-Zentrums, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, an der Fortbildung der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich: «Leichte und schwere Psoriasis – Wie behandle ich im Jahr 2016?».

Das von Immunzellen gebildete IL-17 sei ein «Epithelzytokin» und ein «Gefahrenzytokin», dessen physiologische Funktion in der Haut darin bestehe, bei Gefahr Reaktionen des Epithels zu erreichen und die Abwehr von Mikroben sicherzustellen, sagte der

Referent. Weil IL-17 bei Patienten mit Psoriasis überexprimiert wird, ohne dass tatsächlich Gefahren abzuwehren sind, resultiert eine zu starke Abwehr, sammeln sich neutrophile Granulozyten in zu grosser Zahl an und werden antimikrobielle Peptide, die ihrerseits entzündungsfördernd sind, in zu grosser Menge gebildet. IL-17 spielt auch eine wichtige Rolle bei der Psoriasisarthritis, die dort beginnt, wo Sehnenansätze im Knochen verankert sind. Mechanischer Stress regt hier die Bildung des «Gefahrenzytokins» IL-17 an und provoziert eine knochenahne Entzündung. Neue kardiovaskuläre Forschungsergebnisse zeigen überdies, dass IL-17 auch im Zentrum der frühen, noch entzündlich geprägten Atherosklerose steht. Eine Anti-IL-17-Behandlung, welche bei Patienten mit Psoriasis die Überexpression von IL-17 korrigiert, kann sich also sowohl auf die Dermatose als auch auf die Psoriasisarthritis und auf die Gefässe günstig auswirken.



Abbildung: Plaquesoriasis

(Foto: Dr. Marguerite Krasovec Rahmann)

Anti-IL-17-Biologika: Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab

Als erstes Anti-IL-17-Biologikum wurde Secukinumab – ein humaner, monoklonaler Anti-IL-17A-Antikörper – zugelassen. Demnächst sei auch mit der Zulassung eines weiteren Anti-IL-17A-Antikörpers (Ixekizumab) zu rechnen, so der Referent. Ungewiss sei derzeit die Zukunft von Brodalumab, einem gegen den Rezeptor von IL-17A gerichteten Antikörper. Die sehr beeindruckenden Ergebnisse eines umfangreichen Studienprogramms belegen die ausgesprochen gute Wirksamkeit von Secukinumab (Cosentyx®). In der empfohlenen Dosierung von 300 mg (in Form von jeweils 2 subkutanen Injektionen zu je 150 mg in den Wochen 0, 1, 2 und 3, danach beginnend in der Woche 4 als monatliche Erhaltungsinjektionen) wird

mit Secukinumab innerhalb von 16 Wochen (Höhepunkt des Behandlungserfolgs) bei etwa 70 Prozent der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaquepsoriasis ein PASI90-Ansprechen erreicht (1). Die eindruckliche Schnelligkeit, mit der sich der Behandlungserfolg einstellt, sei eine Besonderheit der Anti-IL-17-Behandlungsstrategie, sagte der Referent. Der primäre Endpunkt (PASI75-Ansprechen innerhalb von 12 Wochen) wurde in den beiden grossen Zulassungsstudien ERASURE und FIXTURE bei 81,6 beziehungsweise 77,1 Prozent der Patienten erreicht (1). Die Schnelligkeit des Therapieerfolgs sei auch in Ixekizumabstudien aufgefallen, so der Referent. Beispielsweise habe ein Studienteilnehmer berichtet: «Bereits eine Stunde nach der ersten Injektion veränderte sich mein Krankheitsgefühl in der Haut, und der Juckreiz verschwand plötzlich.» In der doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie UNCOVER-2 bewirkte Ixekizumab (alle 2 Wochen 80 mg subkutan) bereits nach 4 Wochen bei 50 Prozent der Patienten ein PASI75-Ansprechen (2). Nach 12 Wochen erreichten 89,7 Prozent mit Ixekizumab ein PASI75-Ansprechen im Vergleich zu 41,6 Prozent der Patienten in der Etanerceptgruppe (50 mg 2-mal wöchentlich). Die PASI90-Ansprechraten nach 12 Wochen lagen mit Ixekizumab (alle 2 Wochen) bei 70,7 Prozent und mit Etanercept bei 18,7 Prozent. Beide Phase-III-Studien (UNCOVER-2 und -3) belegen die schnelle und sehr hohe Effektivität von Ixekizumab bei chronischer Plaquepsoriasis (2).

Wirksamkeit von Secukinumab in der Langzeittherapie und im Vergleich zu Ustekinumab

Die im März 2015 am AAD-Meeting von Blauvelt et al. präsentierten Langzeitresultate zeigen, dass mit Secukinumab während der gesamten 2-jährigen Behandlungsdauer kein Verlust der therapeutischen Wirkung feststellbar war. Wenn das Biologikum nach 52 Wochen abgesetzt wurde, verschlechterte sich die Psoriasis nicht sofort, sondern erst nach mehreren Wochen. Der Anteil der Patienten mit PASI90-Ansprechen sei erst im Verlauf von 16 Wochen auf

die Hälfte zurückgegangen, von 80 auf 40 Prozent, berichtete Prof. Mrowietz. Als sich Secukinumab im direkten Vergleich mit Etanercept als wirksamer erwiesen hatte (FIXTURE-Studie), wurde der Anti-IL-17A-Antikörper in der randomisierten Doppelblindstudie CLEAR direkt mit dem Anti-IL-12/23-Antikörper Ustekinumab – dem aktuell relevantesten Vergleichsmedikament – verglichen (3). In dieser 52-wöchigen Phase-IIIb-Studie wurde erstmals das hochgesteckte Behandlungsziel des PASI90-Ansprechens nach 16 Wochen als primärer Endpunkt gewählt. Gemessen an diesem Behandlungsziel war Secukinumab bezüglich Wirksamkeit signifikant überlegen (79,0% vs. 57,6% der Patienten). Nach 16 Wochen war die Haut in der Secukinumabgruppe bei 44,3 Prozent der Patienten und in der Vergleichsgruppe bei 28,4 Prozent (Unterschied statistisch signifikant) vollständig abgeheilt (PASI100-Ansprechen). Mit Secukinumab kam es früher zum klinischen Ansprechen als mit dem Vergleichsmedikament, wobei der sekundäre Endpunkt des PASI75-Ansprechens nach 4 Wochen bei 50,0 Prozent beziehungsweise bei 20,6 Prozent erreicht wurde (3).

Nebenwirkungen und Immunogenität

Weil IL-17 als «Epithelzytokin» für die antimikrobielle Abwehr sorgt, muss bei Anti-IL-17-Behandlungen besonders auf Candidainfektionen (oral, vulvovaginal, ösophageal) als potenzielle Nebenwirkung geachtet werden. Eine weitere, allerdings sehr seltene Nebenwirkung bestehe darin, dass eine Anti-IL-17-Therapie beim Morbus Crohn eine Exazerbation bewirken könne, sagte der Referent. Deshalb sollten Patienten mit bekanntem M. Crohn Secukinumab nur unter besonderer Vorsicht erhalten. Bei Behandlungen mit therapeutischen Antikörpern kann es zu Anti-Drug-Antibodies kommen (Tabelle).

Wenn es sich um neutralisierende Antikörper handelt, wird die Effektivität der Behandlung möglicherweise beeinträchtigt. Die Immunogenität von Secukinumab sei sehr gering, berichtete Prof. Mrowietz. Anti-Drug-Antibodies seien lediglich bei 0,7 Prozent, neutralisierende Antikörper nur bei 0,2 Prozent der Patienten festgestellt worden. ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

- Langley RG et al.: Secukinumab in plaque psoriasis – Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326–338. Supported by Novartis.
- Griffiths CE et al.: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 541–551. Funding by Eli Lilly.
- Thaçi D et al.: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 400–409. Supported by Novartis.

Tabelle:

Publizierte Immunogenität bei der Behandlung mit Biologika

Therapeutischer Antikörper	Gerichtet gegen	Anti-Drug-Antibodies
Adalimumab	TNF- α	2,6% bis 44,8%
Etanercept	TNF- α	0,5% bis 18%, nicht neutralisierend
Infliximab	TNF- α	5,4% bis 43,6%
Secukinumab	IL-17A	0,7%, meist nicht neutralisierend
Ustekinumab	IL-20/IL-23	3% bis 5%

(nach Prof. Dr. Ulrich Mrowietz)