

Zukünftige Psoriasisstherapien

Mit innovativen Biologika die hauptsächlichen Zytokine der Plaquepsoriasis ausschalten

Das Angebot an Biologika zur Psoriasisstherapie wird immer reichhaltiger. Bald sind in der Schweiz Neuzulassungen zu erwarten wie Certolizumab, ein bereits für die Psoriasis-Arthritis (PsA) und andere Indikationen zugelassener pegylierter TNF- α -Blocker, oder Ixekizumab, der zweite IL-17A-Inhibitor. Über diese beiden Biologika und über weitere Zukunftsaussichten bei der systemischen Psoriasisstherapie sprach Prof. Nikhil Yawalkar, Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital Bern, an einem Fachsymposium anlässlich des nationalen Psoriasis-Tages 2016 in Zürich.

Derzeit sind in der Schweiz für die Psoriasisstherapie drei TNF- α -Antagonisten verfügbar: Adalimumab, Etanercept und Infliximab. Wahrscheinlich werde bald auch der spezielle TNF- α -Antagonist Certolizumab pegol (Cimzia[®], bisher zugelassen für PsA, rheumatoide Arthritis, axiale Spondyloarthritis und M. Crohn) für die Psoriasisstherapie zugelassen, berichtete der Referent. Es handelt sich um ein pegyliertes Molekül, wobei der Fab-Anteil eines rekombinanten humanisierten Antikörpers chemisch an Polyethylenglykol konjugiert ist. Die Halbwertszeit des Biologikums, das alle 2 oder 4 Wochen subkutan injiziert werden kann, beträgt 14 Tage. Das PASI75-Ansprechen nach 12 Wochen liege bei etwa 80 Prozent und das PASI90-Ansprechen bei fast 50 Prozent, so Yawalkar. In einer Phase-II-Studie wurde mit einer Dosierung von 400 mg alle 2 Wochen nach 12 Wochen ein PASI75-Ansprechen von 83 Prozent und mit der geringeren Dosierung (200 mg alle 2 Wochen) ein PASI75-Ansprechen von 75 Prozent erreicht (1). Certolizumab pegol passiere die Plazenta nicht und werde deshalb von Rheumatologen des Inselspitals auch bei Frauen mit Kinderwunsch eingesetzt, so der Referent. Die Pegylierung bewirke im Vergleich zu den übrigen TNF- α -Antagonisten kein verändertes Nebenwirkungsprofil. Ein weiterer TNF- α -Antagonist mit Zulassung unter anderem bei PsA, aber aktuell nicht bei Psoriasis, ist der humane monoklonale Antikörper Golimumab (Simponi[®]).

Weiterer IL-17A-Inhibitor bald verfügbar

Die Studienresultate zur Effektivität des in der EU bereits zugelassenen IL-17A-Inhibitors Ixekizumab seien sehr ähnlich wie bei Secukinumab, sagte der Referent. Die einprägsame Faustregel 90–70–40 (für PASI75- bzw. PASI90- bzw. PASI100-Ansprechen) gelte nicht nur für Secukinumab, sondern auch für Ixekizumab. Im Verlauf von 60 Wochen bleibt die Wirksamkeit von Ixekizumab stabil (PASI100-Ansprechen nach 60 Wochen bei 55% der Patienten,

PASI90-Ansprechen bei 73% und PASI75-Ansprechen bei 83 %) (2). Bereits in den ersten Wochen sei das Biologikum hoch effektiv. Die Patienten sollten aber informiert werden, dass für das komplette Verschwinden der Plaques oft mehr Zeit benötigt wird, denn es braucht bis 6 Monate, bevor das Plateau beim PASI100-Ansprechen erreicht ist (2). Meist gut therapierbare Candida-Infektionen kommen in 3 bis 4 Fällen vor, wenn 100 Patienten während eines Jahres behandelt werden. Zu einer schwerwiegenden Infektion kommt es in 1,5 Fällen pro 100 Patiententage (2). Als häufigste Nebenwirkungen können – wie bei allen Biologika – Infekte der oberen Luftwege (v.a. Nasopharyngitis) vorkommen (2). Zudem seien bei Ixekizumab Lokalreaktionen an der Injektionsstelle häufig, die aber harmlos seien, sodass eine Weiterbehandlung mit Ixekizumab problemlos möglich sei, berichtete Yawalkar. Symptomatisch können Lokalreaktionen mit Kühlung und mit einem topischen Steroid behandelt werden. Neutropenien kommen vor (Grad 1 in 8,6%), erreichen allerdings nur sehr selten ein gefährliches Ausmass (Grad 4 in 0,1%) (2). Als Behandlungsschema bei mittelschwerer bis schwerer Plaquepsoriasis wird in der europäischen Zulassung von Ixekizumab (Taltz[®]) empfohlen: zu Beginn 160 mg (zwei subkutane Injektionen von je 80 mg), anschliessend in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12 jeweils 80 mg (eine Injektion), danach als Erhaltungstherapie alle 4 Wochen 80 mg. Dass die Halbwertszeit von Ixekizumab (13 Tage) im Vergleich zu Secukinumab (27 Tage) deutlich kürzer ist, könne in gewissen Fällen bei der Therapiewahl relevant sein, so der Referent – so könne es beispielsweise vor Reisen, Impfungen mit Lebendvakzinen, Operationen oder Schwangerschaften erwünscht sein, dass das Medikament den Körper relativ schnell verlässt.

IL-17-Rezeptorhemmer in Entwicklung

Der in Japan bereits zugelassene Antikörper gegen den Typ A des IL-17-Rezeptors (IL-17RA) Brodalumab

(Halbwertszeit 10,4 Tage) blockiert die Wirkung verschiedener Zytokine der IL-17-Familie. Auch für die Ansprechraten mit Brodalumab sei die Faustregel 90–70–40 gültig, so der Referent. Die Langzeitergebnisse seien sehr gut, wobei die Psoriasis bei mehr als der Hälfte der Patienten komplett abheilt. Beispielsweise in der AMAGINE-2-Studie – einer von zwei direkten Vergleichsstudien mit Ustekinumab, in denen sich Brodalumab als effektiver erwies. Die Ansprechraten in der Brodalumab-Gruppe (210 mg alle 2 Wochen subkutan) betragen nach 52 Wochen 56 Prozent (PASI100), 75 Prozent (PASI90) und 80 Prozent (PASI 75) und mit Ustekinumab (45 oder 90 mg alle 12 Wochen subkutan) 30 beziehungsweise 48 beziehungsweise 62 Prozent (3). Die Nebenwirkungen bei 52-wöchiger Behandlung waren mit dem IL-17RA-Hemmer sehr ähnlich wie bei IL-17A-Inhibitoren. Am häufigsten kamen obere Atemwegsinfekte (vor allem Nasopharyngitis) vor (3). Candida-Infektionen traten in 5,2 bis 5,7 Fällen pro 100 Patientenjahre auf. Schwerwiegende Infektionen waren selten (1 bis 1,3 Fälle pro 100 Patientenjahre) und Neutropenien sehr selten (0,1 bis 0,2 pro 100 Patientenjahre). Die Beobachtung, dass das Suizidrisiko unter Brodalumab möglicherweise erhöht sein könnte, hatte vorübergehend zur Unterbrechung der Entwicklung geführt. Bei Berücksichtigung aller Studien erwies sich das Suizidrisiko aber als sehr gering (6 von insgesamt 6200 Patienten, was einem Risiko von 0,04 pro 100 Patientenjahre entspricht). Im Vergleich zu den TNF- α -Blockern oder zu Ustekinumab sei das Suizidrisiko nicht erhöht, so Yawalkar.

Selektive IL-23-Blocker und bispezifische Antikörper in Entwicklung

Die selektive Hemmung von IL-23, das von dendritischen Zellen und Makrophagen produziert wird, stellt eine erfolversprechende neue Behandlungsmöglichkeit dar. Im Unterschied zum monoklonalen Antikörper Ustekinumab, der sich gegen die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 richtet, handelt es sich bei selektiven IL-23-Blockern um monoklonale Antikörper, die spezifisch nur gegen die p19-Untereinheit von IL-23 gerichtet sind. In einer Proof-of-concept-Studie (Phase I) wurde die Wirkung einer einzigen Injektion von Risankizumab (verschiedene Dosierungen) evaluiert (4). Die sehr rasche, starke und nachhaltige klinische Besserung, die in der Studie dokumentiert wurde, spricht für eine zentrale Rolle von IL-23 in der Pathogenese der Plaquesoriasis (4). Der Effekt der selektiven IL-23-Blockade sei sehr beeindruckend, so der Referent. Bereits nach 1 bis 2 Injektionen könne mit Anti-IL-23p19-Antikörpern in 60 bis 80 Prozent ein PASI75-Ansprechen erreicht werden. Aufgrund von Ergebnissen einer Phase-II-Studie, die am 24. EADV-Jahres-

kongress 2015 von Dr. Kim Papp, Ontario (Kanada) präsentiert wurde, konnte das PASI90-Ansprechen mit Risankizumab (180 mg subkutan in den Wochen 0, 4 und 16) schneller erreicht werden (etwa nach 8 Wochen) als mit Ustekinumab (etwa nach 16 Wochen). Nach 9 Monaten hatten 69 Prozent (versus 30%) ein PASI90-Ansprechen und 43 Prozent (versus 15%) ein PASI100-Ansprechen.

Guselkumab und Tildrakizumab sind weitere selektive IL-23p19-Inhibitoren, die sich in Entwicklung befinden. Am 25. EADV-Jahreskongress 2016 wurde berichtet, dass im Rahmen der VOYAGE-1-Studie mit drei Injektionen Guselkumab 100 mg in Woche 16 bei 73 Prozent ein PASI90-Ansprechen erreicht wurde (mit 10 Adalimumab-Injektionen in 49%). Am gleichen Kongress wurden von Kristian Reich, Hamburg, Resultate von zwei Phase-III-Studien präsentiert, die mit Tildrakizumab durchgeführt wurden. Mit diesem IL-23p19-Inhibitor erreichten durchschnittlich 63 Prozent der Patienten (64% in der reSURFACE1-Studie, 61% in der reSURFACE2-Studie) nach lediglich zwei Injektionen von je 100 mg in Woche 12 ein PASI75-Ansprechen.

Aufgrund der eindrucklichen klinischen Behandlungserfolge mit IL-17-Blockern und mit spezifischen IL-23-Inhibitoren ist klar geworden, dass es sich bei IL-17 und IL-23 um die Schlüsselzytokine der Plaquesoriasis handeln muss. Aktuelle Entwicklungen verfolgen nun auch das Ziel, mit einem einzigen Biologikum mehrere verschiedene Zytokine zugleich zu blockieren. Beispielsweise wird jetzt der bispezifische Antikörper COVA322, der gegen TNF- α und gegen IL-17A gerichtet ist, zur Behandlung der Psoriasis klinisch getestet (5). ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Reich K et al.: Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol* 2012; 167: 180–190.
2. Gordon KB et al.: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345–356.
3. Lebwohl M et al.: Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1318–1328.
4. Krueger JG et al.: Anti-IL-23A mAb BI655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis. Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 116–124.
5. Silacci M et al.: Discovery and characterization of COVA322, a clinical-stage bispecific TNF/IL-17A inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. *Mabs* 2016; 8: 141–149.