



Brodalumab

## Innovatives Therapeutikum zur Behandlung der Psoriasis

Mit dem neuen voll humanen monoklonalen Antikörper Brodalumab gegen den Rezeptor A des Entzündungsfördernden Proteins Interleukin-17 (IL-17RA) steht ein neuer und innovativer Wirkstoff zur Behandlung schwerer entzündlicher Erkrankungen zur Verfügung, der das therapeutische Spektrum in Zukunft um eine wesentliche Option bereichern könnte. Derzeit ist der Wirkstoff in der klinischen Erprobung für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis sowie der schwierig zu behandelnden Psoriasis-Arthritis.

# Eine Hauterkrankung mit

Die Hauterkrankung Psoriasis (Schuppenflechte) wird immer mehr auch als systemische Erkrankung verstanden. Sie führt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, und die Therapie wird von einem großen Teil der Patienten als nicht zufriedenstellend eingestuft.

**y** In Österreich leiden schätzungsweise 210.000 Menschen an Psoriasis<sup>1</sup>. Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 15. und 29. Lebensjahr<sup>2</sup>; einen zweiten Altersgipfel gibt es zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Bei mehr als 90 Prozent der Betroffenen verläuft die Krankheit chronisch und beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität. Die häufigste Form ist die gewöhnliche Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris). Bei circa 45 bis 50 Prozent der Patienten sind Finger- und/oder Zehennägel betroffen. Die Beteiligung der Gelenke (psoriatische Arthritis) bei 10 bis 20 Prozent der Erkrankten ist besonders schwer therapierbar<sup>3</sup>. Daten aus Deutschland und den USA belegen, dass weniger als die Hälfte der Patienten die therapeutische Versorgung mit traditionellen Therapeutika als gut oder sehr gut einstufen<sup>4,5</sup>. Stern et al.<sup>6</sup> geben bei 75 Prozent der Patienten in den USA eine hohe und mittlere Therapiezufriedenheit an.

Psoriasis wird immer mehr als Systemkrankheit erkannt mit einem chronisch-inflammatorischen Krankheitsbild

und hoher Prävalenz von Komorbiditäten, auch bei Jugendlichen. Die Begleiterkrankungen kommen vor allem aus dem metabolischen und kardiovaskulären Formenkreis, sowie psychiatrische Erscheinungsbilder. In Anlehnung an die Atopie („Atopic march“) wird ein sogenannter „March of psoriasis“ postuliert, in dem die Entzündungsprozesse in der Haut durchaus zu einer systemischen Inflammation und Folgeerscheinungen im gesamten Körper führen können, z.B. Atherosklerose<sup>7</sup>.

## Therapieoptionen

Bei der Therapieentscheidung werden die Europäische S3-Leitlinie von 2009 und der AMWF 2011 zu Rate gezogen. Demnach erfolgt die Auswahl der Therapieoptionen nach den folgenden Kriterien:

- Schweregrad der Erkrankung/Ausmaß der Hautbeteiligung
- Form der Psoriasis
- Leidensdruck
- Frühere Psoriasis-Therapien (Wirksamkeit, Verträglichkeit, Kontraindikationen, Dosierung)
- Lebensalter
- Gebärfähiges Alter bzw. mögliche Schwangerschaft
- Komorbiditäten bzw. Komedikationen
- Ausmaß der Einschränkung der Alltagsaktivitäten
- Patientenziele und -erwartungen
- Akzeptanz und Zufriedenheit mit dem therapeutischen Regime (Anwendungsfreundlichkeit)
- Patientencompliance

## Therapieziele und Behandlungsoptionen

Die Evaluierung des Schweregrads erfolgt Arzt-bezogen mit Hilfe des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) oder Patienten-bezogen mit dem Dermatology Life Quality Index (DLQI), die eine gute Korrelation bei der Beurteilung eines Therapieerfolgs zeigen. Die derzeitigen Therapieziele sind PASI (Psoriasis Area Severity Index) 75, d.h. eine Reduktion des PASI-Wertes um 75 Prozent, oder ein DLQI (Dermatology Life Quality Index) von 0 oder 1. Die minimale Anforderung an eine Therapie ist eine PASI 50-Reduktion; unter PASI 50 ist eine Therapieanpassung sinnvoll. Zwischen PASI 50 und 75 spielt der DLQI eine Rolle bei der Entscheidung, ob eine Therapie fortgeführt wird.

Je nach Schweregrad der Erkrankung erwägt man verschiedene Behandlungsmodalitäten: topische Therapie bei leichter Psoriasis (PASI <10 und einem Body Surface Area-(BSA)-Index <10 Prozent), systemische Therapie bei

## Österreichisches Psoriasis-Register

**Seit kurzem wird nun erstmals die Epidemiologie der Psoriasis, vor allem der mittleren bis schweren Verlaufsfälle, in einer Web-basierenden Datenbank, dem österreichischen Psoriasis-Register (PsoRA; [www.psooriasisregistry.at](http://www.psooriasisregistry.at)) zusammengefasst**, das von Univ.-Prof. Dr. Peter Wolf, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz, vorgestellt wurde. Unter Mitwirkung von 16 Therapiezentren in Graz, Wien, St. Pölten, Salzburg, Linz, Wiener Neustadt, Wels, Feldkirch und Klagenfurt wurden bisher retrospektiv bis 2011 und prospektiv ab 2014 Daten von 1.452 Patienten zusammengefasst und analysiert. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Patienten, die mit Biologika therapiert wurden/werden. **Auf die Einwohnerzahl umgerechnet, ist PsoRA eines der größten Psoriasis-Register der Welt.**

**Auffallend ist, dass etwa doppelt so viele Männer wie Frauen vertreten sind.** Im Durchschnitt beträgt das Alter 45 Jahre, das Alter bei Krankheitsbeginn 23 Jahre und die Krankheitsdauer 17 Jahre. 50 Prozent der Patienten haben eine positive Familienanamnese. Bei der Auswertung der bisher erhobenen Daten ergaben sich einige interessante Korrelationen. **45 Prozent der Patienten haben eine gemeldete Begleiterkrankung wie Bluthochdruck oder Diabetes. Ungefähr zwei Drittel dieser Psoriatischer waren übergewichtig oder adipös** (bei der ersten Analyse korreliert der Body Mass Index – BMI – mit dem PASI), und es gab eine signifikant höhere Prävalenz von gemeldeten koronaren Herzkrankheiten und Nierenerkrankungen. Während bei Männern eine signifikant höhere Prävalenz von Hyperlipidämien und Lebererkrankungen festzustellen war, litten Frauen signifikant häufiger an Depressionen.

# systemischer Komponente

mittelschwerer (PASI >10, BSA <10 Prozent) sowie schwerer Psoriasis. Für die systemische Behandlung stehen zwei große Gruppen von Therapieoptionen zur Verfügung: konventionelle Therapeutika (Phototherapie, Fumarsäureester, Methotrexat, Retinoide, Ciclosporin A) und Biologika, von denen derzeit TNF- $\alpha$ -Blocker und Anti-Interleukin (IL)-12/23-Antikörper in Österreich zugelassen sind. Diese Biologika dürfen nur unter bestimmten Voraussetzungen angewandt werden: bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erwachsener Patienten und bei Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation der anderen systemischen Therapien. Die Biologika-Therapie muss unter Kontrolle des Facharztes erfolgen, daher zum Großteil in der Klinik, und darf nur bei Therapieansprechen fortgeführt werden. Abgesehen von der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei Präparaten mit einer Halbwertszeit im Organismus von Tagen bis Wochen sind ebenfalls die Kosten zu beachten.

Psoriasis-Screening und regelmäßige Kontrolle sollten auch die Evaluation von Komorbiditäten inkorporieren. Bei Therapieentscheidungen müssen Langzeitwirksamkeit und Prävention von Sekundärereignissen in die Entscheidungen mit einbezogen werden.

## Neue Therapeutika

Die derzeit in Österreich zugelassenen Biologika zur Behandlung von Psoriasis haben die Therapieoptionen entscheidend bereichert.

**TNF-Inhibitoren:** TNF-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper oder Antikörperfragmente, die TNF- $\alpha$  binden

und inaktivieren sowie ein lösliches TNF-Rezeptor Fusionsprotein, das sowohl TNF- $\alpha$ - als auch TNF- $\beta$ -Wirkung hemmen kann. Alle TNF-Hemmer blockieren letztendlich den NF- $\kappa$ B-Signaltransduktionsweg, der für die Stimulation zahlreicher Entzündungsmediatoren wie Zytokine, Zelloberflächenmoleküle und niedermolekulare Substanzen (mit)verantwortlich ist. Dabei agiert TNF- $\alpha$  nicht allein, sondern verstärkt in synergistischer Weise die Produktion von pro-inflammatorischen Mediatoren durch andere Zytokine wie IFN- $\gamma$  oder IL-17. TNF-Blocker werden abhängig vom Präparat jede Woche oder alle zwei bis vier Wochen subkutan oder intravenös injiziert. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Präparate, ihre Halbwertszeiten und Indikationen.

Je nach Halbwertszeit müssen die Präparate im Abstand von einer Woche bis zu drei Monaten appliziert werden. Auf Grund ihrer Eingriffe in den NF- $\kappa$ B-Signaltransduktionsweg können die TNF-Hemmer Nebenwirkungen hervorrufen wie z.B. Reaktivierung einer latenten Tuberkulose oder einer Hepatitis B, außerdem schwerwiegende Infektionen, invasive Pilzkrankungen und maligne Tumoren wie Lymphome und Melanome. Vorsicht bei der Anwendung ist auch bei koronaren Herzerkrankungen geboten.

**Inhibitor von IL-12/23:** Die Erforschung der beiden nächsten, für die Psoriasis wichtigen Signalwege (IL-23 und IL-17) begann erst vor 25 Jahren mit der Entdeckung von IL-12. Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper gegen die p40-Untereinheit von IL-12, hemmt auch IL-23, das die p40 Untereinheit mit IL-12 gemeinsam hat. Die Wirksamkeit dieses Antikörpers in der Psoriasis beruht nicht auf seiner Hemmung von IL-12, sondern von IL-23, das für die Generation von IL-17-produzierenden T-Zellen, den sogenannten Th17-Zellen, mitverantwortlich ist. Ustekinumab, ein IgG1 $\kappa$ , hemmt den Signaltransduktionsweg, der über die Adaptorproteine TYK2 und JAK2 das intrazelluläre Protein STAT3 aktiviert und so die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen auslöst.

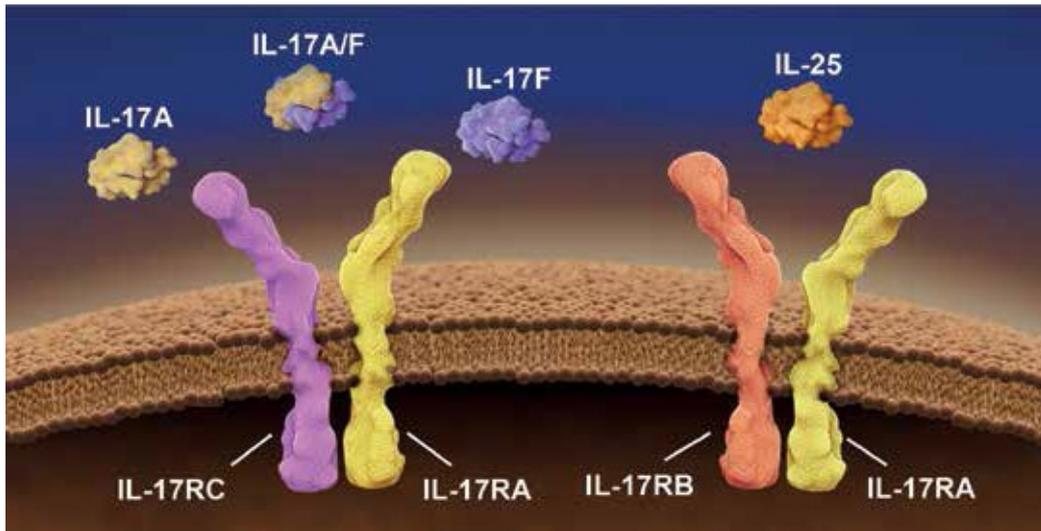
Mit einer Halbwertszeit von 21 Tagen und einer Bioverfügbarkeit von 57 Prozent wird das Medikament vier Wochen nach der ersten Injektion noch einmal verabreicht und muss dann nur noch alle zwölf Wochen appliziert werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Infektionen der Atemwege, Durchfall, Juckreiz und Urtikaria. Auch hier kann es zu einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose oder schwerwiegenden Infektionen kommen. Die Gefahr der Bildung maligner Tumore oder von kutanen Plattenepithelkarzinomen sollte ebenfalls beachtet werden; derzeit ist ein Zusammenhang noch nicht ganz klar. Anlass zur Sorge sind Befunde in TYK2-knock-out-Mäusen, in denen das TYK-Protein ausgeschaltet ist, das über die Hemmung von IL-23 ebenfalls inhibiert ...

Tabelle 1

## TNF-Inhibitoren

Pharmakon	Wirkprinzip	Halbwertszeit	Indikation
Etanercept	Lösliches TNF-Rezeptor-Fusionsprotein	4–5 Tage	Plaque-Psoriasis, psoriatische Arthritis
Infliximab	Chimärer monoklonaler Antikörper gegen TNF- $\alpha$	10–14 Tage	Plaque-Psoriasis, psoriatische Arthritis
Adalimumab	Humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- $\alpha$	14–19 Tage	Plaque-Psoriasis, psoriatische Arthritis
Certolizumab	Pegyliertes Fab-Fragment eines humanen monoklonalen Antikörpers gegen TNF- $\alpha$	14 Tage	Psoriatische Arthritis
Golimumab	Hochaffiner humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- $\alpha$	12 Tage	Psoriatische Arthritis

Quelle: modifiziert nach Freissmuth et al., *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, Springer 2012



... wird. In diesen Mäusen kommt es signifikant häufiger zur Ausbildung von B-lymphoiden Tumoren als in Kontrolltieren<sup>8</sup>.

### Therapeutika in der klinischen Entwicklung

Derzeit sind nur wenige niedermolekulare Substanzen in der klinischen Pipeline für die Indikation Psoriasis. Neue, vielversprechende Biologika inhibieren das in der Psoriasis-therapie zentrale Zytokin IL-17.

**Janus Kinase (JAK) Inhibitor:** Tofacitinib ist ein Inhibitor, der durch Bindung an die ATP-Bindungstasche JAK3 mit höherer Potenz hemmt als JAK2 und JAK1. Durch Hemmung der JAK-Proteine wird der STAT5-Signaltransduktionsweg unterbrochen. In den USA ist Tofacitinib für rheumatoide Arthritis zugelassen, in der EU ist die Substanz nicht auf dem Markt wegen zu geringer Wirksamkeit und der Gefahr von schwerwiegenden Infektionen, Darmperforation und Tumorbildung.

**Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitor:** Der PDE4-Inhibitor Apremilast ist seit März 2014 in den USA für die Indikationen Psoriasis und psoriatische Arthritis zugelassen und wird voraussichtlich auch in der EU zugelassen werden. Durch Hemmung der cyclo-AMP-abhängigen Signaltransduktion über den Protein-Kinase A-Weg, vor allem in Immunzellen, kommt es nicht nur zu einem Abfall der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-23 und Interferon

**Rezeptor:** Die IL-17-Rezeptor-Untereinheit IL-17RA ist an der Signaltransduktion von IL-17A, IL-17F und IL-25 beteiligt.

(IFN)- $\gamma$ , sondern auch zu einer Erhöhung des anti-inflammatorischen IL-10. PDE4 ist in den Signalosomen lokalisiert und z.B. in Epithelzellen ausschließlich in der apikalen Membran verankert. Daraus erklären sich auch die Nebenwirkungen wie Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Nausea und Durchfall.

### Inhibitoren von IL-17 und IL-17-Rezeptor:

Die IL-17 Familie von Zytokinen besteht aus mehreren Liganden und Rezeptoren, die sowohl in der normalen, angeborenen und adaptiven Immunabwehr als auch verschie-

denen pathologischen Geschehen eine Rolle spielen<sup>9-14</sup>. IL-17A und IL-17F wird vorwiegend von den sogenannten Helfer T-Zellen 17 (Th17) Zellen unter Einfluss von IL-23 produziert, aber auch von CD8+ T-Zellen, natural killer (NK)- und NK-T-Zellen,  $\gamma\delta$ -T-Zellen, lymphoid tissue inducer (LTi) Zellen und Neutrophilen. IL-17A hat eine stärkere biologische Wirksamkeit als IL-17F.

IL-17E, auch als IL-25 bekannt, wird von Allergie-auslösenden Zellen gebildet, vor allem Th2-Zellen, aber auch Lungenmakrophagen, Eosinophilen, Mastzellen und Basophilen. Über IL-17-B, IL-17C und IL-17D, die in verschiedenen Geweben exprimiert werden, ist bisher wenig bekannt.

IL-17A und IL-17F können als Homo- oder Heterodimere an ihren Rezeptor binden, der sich aus den Untereinheiten IL-17RA und IL-17RC zusammensetzt. IL-17RC ist zwar notwendig für die Zellaktivierung durch IL-17A oder F, aber nicht ausreichend. IL-17RA ist nicht nur für die Wirkung von IL-17A und -F unerlässlich, sondern auch von IL-25 (IL-17E), denn dessen Rezeptor besteht aus den Untereinheiten IL-17RA und IL-17RB (Abbildung).

Die Expression von IL-17RA ist ubiquitär, aber besonders hoch in hämatopoietischen Geweben. IL-17RB kommt besonders in Th2-Zellen, sowie endokrinen, Nieren- und Leberzellen vor. IL-17C ist ebenfalls ubiquitär, aber hauptsächlich in nicht-hämatopoietischen Zellen exprimiert. Über das Vorkommen des IL-17RE ist noch nichts bekannt.

Tabelle 2

## Überblick über die veröffentlichten klinischen Studien mit Brodalumab

Studienbeschreibung	Ziele der Studie	Behandlung	Resultate
<b>Phase I</b> Gesunde Freiwillige (n=31) Psoriasispatienten (n=25)	Teil A: Sicherheit und Dosisfindung bei gesunden Freiwilligen	Einzeldosis: 7, 21, 70, 210 oder 420mg s.c. 21, 210 oder 700mg i.v. Vergleich: Placebo	Keineschweren unerwünschten Nebenwirkungen
	Teil B: Sicherheit, PK und klinischer Erfolg bei mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis	Einzeldosis: 140 oder 350mg s.c. 700mg i.v. Vergleich: Placebo	Signifikante Verbesserung der Psoriasis-symptomatik, Ansprechender Biomarker
<b>Phase II</b> Psoriasispatienten (n=198)	Dosis-Wirkungsprofil, Wirksamkeit und Sicherheit bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	70, 140 oder 210mg s.c. (Tag 1, Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10) 280mg s.c. (Tag 1, Woche 4 und 8) Vergleich: Placebo	Wirkungseintritt bereits nach zwei Wochen, Wirksamkeit z.T. bis PASI 100, gutes Nebenwirkungsprofil

Quellen: Papp et al., *J Invest Dermatol* 2012; 132:2466–2469; Papp et al., *N Engl J Med* 2012; 366:1181–1189; Viswanathan et al., *J Dermatol Treat* 2014; 31:1–5; Papp KA et al., *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:1183–1190.e3

## Biologische Rolle von IL-17A und IL-17F

Die differenzierte Expression von Zytokinen der IL-17-Familie und ihren Rezeptoren kann ihre Rolle in der angeborenen und adaptiven Immunabwehr erklären. In der angeborenen Immunantwort werden IL-17A, IL-17F und IL-17A/F innerhalb von wenigen Stunden nach Epithelschädigung oder Infektion sezerniert und mobilisieren Neutrophile. Während der adaptiven Immunantwort nach Antigenpräsentation erfolgt die Sekretion von IL-17 durch T Zellen. IL-17 stimuliert den NF- $\kappa$ B-Signaltransduktionsweg in zahlreichen Zelltypen und agiert synergistisch mit TNF- $\alpha$ <sup>15</sup>. Während die Abwehr von Infektionen durch Parasiten und Pilze erwünscht ist, induzieren andere IL-17-Aktivitäten pathogene Zustände wie Knochenerosion oder Knorpelschäden. Eine zentrale Rolle nimmt IL-17 in der Pathogenese der Psoriasis ein. IL-17 wird in der Haut unter anderem von Th17- und Tc17-Zellen produziert. IL-17A, IL-17F und IL-17A/F wirken auf die Epithelzellen und regen sie dazu an, verschiedene Chemokine und Zytokine zu bilden sowie auch antibiotisch wirksame Defensive. Durch die Chemokine kommt es zu einer Attraktion von Neutrophilen und dendritischen Zellen (DC), die ihrerseits wieder T-Zellen stimulieren. Somit entsteht ein positiver Feedback-Mechanismus, der die Entstehung und Propagation der Entzündung vorantreibt. Wie Genexpressionsstudien gezeigt haben, führt eine erfolgreiche Therapie zu einer Reduktion sowohl von IL-17 selbst als auch von IL-17-Zielproteinen auf ein fast normales Niveau<sup>16</sup>.

## Möglichkeiten der Intervention

Therapeutisch kann man entweder IL-17 selbst oder den IL-17RA-Rezeptor mit monoklonalen Antikörpern blockieren. In der klinischen Entwicklung und kurz vor der Zulassung befinden sich derzeit drei Antikörper, die in den IL-17-Weg eingreifen. Secukinumab<sup>17</sup> und Ixekizumab<sup>18</sup> sind Antikörper, die gegen IL-17A selbst gerichtet sind. Brodalumab (AMG827) ist ein voll humaner IgG2 monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität an den Rezeptor IL-17RA bindet und somit die biologischen Aktivitäten von IL-17A, IL-17F und IL-25 blockieren kann<sup>19</sup> (Abbildung). Dieser Antikörper ist bisher in einer veröffentlichten Phase I Studie<sup>19</sup> und einer Phase II Studie<sup>20–22</sup> getestet worden (Tabelle 2) und wird im Rahmen des Psoriasis-Studienprogramms AMAGINE in zwei weiteren Studien (NCT01708603, NCT01708629) klinisch geprüft. |

1 Schaefer I. *Gesundheitswesen* 2011; 73:308–313; 2 Nevitt GJ et al. *Br J Dermatol* 1996; 135:533–537; 3 Reich K et al. *Br J Dermatol* 2009; 160:1040–1047; 4 Schaarschmidt ML et al. *Acta Derm Venereol* 2014; Nov 14. doi: 10.2340/00015555-2011; 5 Nijsten T et al. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52:434–444; 6 Stern RS et al., *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 7 Boehncke WH et al., *Exp Dermatol* 2011; 20:303–307; 8 Stoiber et al., *J Clin Invest* 2004; 114:1650–1658; 9 Gaffen SL, *Nat Rev Immunol* 2009; 9:556–568; 10 Chang SH et al., *Cell Res* 2007; 17:435–440; 11 Garley M et al., *Adv Med Sci* 2008; 53:326–330; 12 Moseley TA et al., *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14:155–174; 13 Ge D et al., *Int Arch Med* 2008; 1:1–19; 14 Lee J et al., *J Biol Chem* 2001; 276:1660–1664; 15 Miossec & Kolls, *Nature Reviews Drug Discovery* 2012; 11:763–776; 16 Martin DA et al., *J Invest Dermatol* 2013; 133:17–26; 17 Langley, *N Engl J Med* 2014; 371:326–38; 18 Gordon et al., *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:1176–82; 19 Papp et al., *J Invest Dermatol* 2012; 132:2466–2469; 20 Papp et al., *N Engl J Med* 2012; 366:1181–1189; 21 Viswanathan et al., *J Dermatol Treat* 2014; 31:1–5; 22 Papp KA et al., *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:1183–1190; 23 Mease et al., *N Engl J Med* 2014; 370:2295–306

## Klinischen Studien mit Brodalumab

### Brodalumab: Phase I-Studie

In Teil A der ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten, Doppelblindstudie an mehreren Zentren wurde gesunden Freiwilligen eine Dosis von 7 bis 700mg verabreicht und Pharmakokinetik (PK) und Sicherheit untersucht. Im Teil B dieser Studie erhielten 25 Psoriasispatienten in vier Testgruppen 140 oder 350mg Brodalumab subcutan (s.c.), 700mg Brodalumab intravenös (i.v.) oder Placebo. Alle Brodalumab-behandelten Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung der Psoriasis-symptomatik. Damit einher ging eine Reduktion von epidermalen Entzündungsparametern, sowohl auf histologischer Ebene als auch bei der Genexpression, insbesondere bei Markern der Keratinozytenaktivität wie Zytokeratin K16, CCL20, CCL18, Ki67 und Cathelicidin. Diese Biomarker-Antwort liefert einen Beweis für die zentrale Rolle von IL-17 in der Psoriasis und damit einen Proof of Concept für Brodalumab. Bemerkenswert war der schnelle Wirkungseintritt innerhalb von zwei Wochen. Außer der Effizienz der Therapie muss man auch ihre Sicherheit in Betracht ziehen. Die Nebenwirkungen in der Phase I-Studie waren ähnlich wie bei anderen Biologika. Die wirksamste Dosierung lag bei 700mg i.v., aber auch 350mg erwies sich als effektiv.

### Brodalumab: Phase II-Studie in Plaque-Psoriasis

Die Phase II-Studie mit 198 Patienten wurde im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht<sup>20</sup>, was die Bedeutung dieser Arbeit unterstreicht. Der Ausgangs-PASI der Patienten war hoch mit Werten zwischen 17,9 und 20,6. Das mittlere Alter von 42 bis 44 Jahren und die durchschnittliche Erkrankungsdauer von ungefähr 17 bis 21 Jahren waren ähnlich wie die Daten der Psoriatiker im österreichischen PsoRA. Auch die Phase II-Studie zeichnete sich durch ein sehr schnelles Ansprechen der Erkrankung aus mit einer PASI-Reduktion von fast 60 Prozent in den ersten zwei Wochen, die über die zwölf Wochen Behandlungsdauer noch auf über 80 Prozent anstieg. Mit einer Gabe von 210mg alle zwei Wochen konnte bei 62 Prozent der Patienten sogar ein PASI 100 erreicht werden, und auch die Lebensqualität wurde drastisch verbessert<sup>21</sup>. Das Nebenwirkungsspektrum zeigte eine recht gute Sicherheit, mit Ausnahme von Neutropenien, die bei den anderen Biologika selten vorkommen, sowie einigen Arthralgien.

Im Anschluss an die Phase II-Studie fand eine Open Label Extension-Studie<sup>22</sup> statt, in der die Patienten nach einer sechs- bis achtwöchigen Pause mit 140 oder 210mg Brodalumab weiter behandelt wurden. Im Laufe von 120 Wochen gab es zwei Berichtigungen zur Dosisanpassung basierend auf dem Körpergewicht. Der PASI-Ausgangswert in diesem Teil der Studie lag bei 10. Die Psoriatiker sprachen sehr schnell an: 90 Prozent der Patienten erreichten PASI 90, 60 Prozent sogar PASI 100. Auch nach Beurteilung mit Hilfe der Patient Global Assessment-(PGA)-Skala war der Erfolg gut und es gab kaum ernsthafte Nebenwirkungen.

### Brodalumab: Phase II-Studie in psoriatischer Arthritis

Da 10 bis 20 Prozent der Psoriatiker auch an Arthritis leiden, ist es wichtig herauszufinden, ob das Medikament bei psoriatischer Arthritis ebenfalls wirksam ist. Die im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Arthritis-Studie<sup>23</sup> gibt als klinischen Endpunkt ACR 20 an, d. h. eine Verbesserung der Gelenkparameter (Schwellung, Rötung, Funktion) um 20 Prozent. 37 bzw. 36 Prozent der Patienten erreichten diesen Endpunkt unter Therapie mit 140 bzw. 280mg Brodalumab. Patienten, die vorher schon mit Biologika behandelt worden waren, schnitten ähnlich ab wie Biologika-naive Patienten. Mit dem Therapiestandard, TNF- $\alpha$ -Blockern, erzielt man nach 12 bis 24 Wochen bis zu 60 Prozent ACR 20. Über einen Zeitraum von 52 Wochen erreichten ca. 50 bis 60 Prozent der Brodalumab-Patienten ebenfalls einen ACR 20. In der Zukunft wird es wichtig sein, in größeren Phase III-Studien festzustellen, ob sich dieses gute Ansprechen des Medikament bestätigen lässt.

**Anti-IL-17-Therapien werden wahrscheinlich in der Zukunft wichtige Therapieoptionen für Psoriasis darstellen und potentiell auch einen Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Arthritis und andere Komorbiditäten haben.**



# „Wir erwarten interessante

Anfang Dezember diskutierten zehn führende österreichische Psoriasis-Experten über den aktuellen Stand der Forschung, aktuelle Guidelines und künftige Therapieoptionen. Einigkeit herrscht darüber, dass in den nächsten Jahren spannende Entwicklungen zu erwarten sind. Es wird in Zukunft auch wichtig sein, nicht nur die Hauterscheinungen, sondern auch die systemische Komponente der Psoriasis adäquat zu therapieren.

## Patient Flow – Zu welchem Arzt gehen Patienten, wann kommen sie an ein Spezialzentrum?

In Österreich werden Patienten mit leichtem Krankheitsverlauf normalerweise nicht in Spitälern behandelt. Niedergelassenen Ärzte verordnen zumeist Lokaltherapie; erst bei Beginn der Systemtherapie wird die Versorgung in den meisten Bundesländern von klinischen Zentren übernommen. Aber, wie Ass.-Prof. Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer von der Universitätsklinik für Dermatologie in Wien anmerkt: „Ich bin immer wieder erstaunt, wie lange Patienten mit schwerer Psoriasis nicht zu uns an die Klinik kommen; Patienten, die unter ihrer Krankheit schon seit Jahren leiden und nicht an eine Klinik verwiesen werden.“ Patienten benötigen mehr Information, damit sie rechtzeitig in ein Spezialzentrum kommen.

## Nach welchen Kriterien werden die Therapieziele festgelegt und welche Guidelines angewendet?

Einigkeit herrscht unter den Teilnehmern darüber, dass das Therapieziel zumindest PASI 75 sein sollte. Dieses

Ziel kann meist nicht durch Lokaltherapie, sondern nur durch systemisch verabreichte Medikamente erreicht werden. Wichtig sei in diesem Zusammenhang, betont Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew von der Wiener Universitätsklinik für Dermatologie, zu Beginn die Zufriedenheit des Patient mit seinem Hautzustand zu erfragen.

Univ.-Prof. Dr. Werner Aberer von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz betont, das Ziel müsse eine möglichst vollständige PASI-Reduktion sein. Aber, so Dr. Leo Richter von der Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, man müsse den Patienten durchaus darüber aufklären, „dass auch Biologika keine Wunderwaffen sind“.

Bei der Entscheidung, ob Biologika eingesetzt werden, müssen europäische Richtlinien und der Erstattungskodex mit berücksichtigt werden, denn diese Medikamente stellen auch einen Kostenfaktor dar. Biologika dürfen derzeit nur bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis verordnet werden, und erst wenn zwei konventionelle Systemtherapien nicht gegriffen haben. Diese Regelung





# Entwicklungen“

wurde von einigen Experten in Frage gestellt, vor allem im Hinblick auf die Entscheidung der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA, den Anti-IL-17-Antikörper Secukinumab als „First Line“-Therapie zuzulassen.

Da Ixekizumab und Brodalumab ebenfalls den IL-17-Signaltransduktionsweg hemmen und in denselben Indikationen eingesetzt werden sollen, müssten diese beiden Antikörper auch für die Erstbehandlung akzeptiert werden. Univ.-Prof. Dr. Norbert Reider von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Innsbruck glaubt jedoch, „dass sich in drei bis fünf Jahren die Biologikalandtschaft bei der Behandlung der Psoriasis ganz grundlegend geändert haben wird. Wenn die IL-17-Präparate das halten, was sie versprechen, sind sie wesentlich sicherer. Sie wirken viel schneller und doch deutlich stärker.“

## Gibt es Unterschiede der einzelnen Biologika basierend auf ihrer Wirkweise und wie sicher sind sie?

Ein interessanter Aspekt bei der Behandlung mit Biologika ist das Wirkungsspektrum. Bei den TNF- $\alpha$ -Blockern hat sich gezeigt, dass sie, obwohl allen mehr oder weniger der selbe Wirkungsmechanismus zu Grunde liegt, mit unterschiedlicher Effizienz in der Haut wirken. Das bedeutet, dass ein Patienten, der auf einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor nicht (mehr) anspricht, durchaus erfolgreich mit einem anderen behandelt werden kann.

*Brodalumab, Experten Round Table, Wien, 4.12.14*

Bei den älteren Biologika gibt es bereits langjährige Erfahrung und Pharmakovigilanzdaten. Die Abschätzung des Langzeitriskos wird auch bei den IL-17-Inhibitoren erst möglich sein, wenn viele Patienten über einen längeren Zeitraum behandelt wurden. „In der ersten Zeit könne immer eine Nebenwirkung auftreten, mit der jetzt keiner rechnen kann“, meint Univ.-Ass. Dr. Wolfgang Weger von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz. Univ.-Prof. Dr. Michael Freissmuth, Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien, erklärte, dass es auch einen Unterschied zwischen einem Antikörper, der direkt an eine Zelle bindet und einem Antikörper, dessen Angriffspunkt ein lösliches Protein ist, geben könnte. „Es kann passieren, dass wir Zellen, die diesen Rezeptor tragen, depletieren.“ Meistens erkennt man solche Nebenwirkungen erst dann, wenn ein Medikament schon breitflächig eingesetzt wurde, wie z.B. exfoliative Dermatitis bei Ustekinumab.

Auch wenn wichtige Fragen zur Patientensicherheit noch nicht geklärt sind, gibt es unter den Experten einen Konsens zum Einsatzgebiet von IL-17-Inhibitoren. In der ersten Phase sollten Patienten mit schwerer Psoriasis die bisher nicht ausreichend behandelt werden konnten, eine solche Therapie angeboten werden. In der Zukunft sollte man auch über Kombinationstherapien mit anderen systemischen Therapien nachdenken. |



## Die Experten-Statements



**Univ.-Prof. Dr. Werner Aberer, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz:** Wichtig ist, dass der Patient mit dem Zustand seiner Haut zufrieden ist und das kann sehr subjektiv sein. Das Ziel des Dermatologen muss es natürlich sein, möglichst PASI 100 zu erreichen. Der rasche Wirkungseintritt der Anti-IL-17-Biologika ist für mich ein echter Fortschritt.



**Univ.-Prof. Dr. Michael Freissmuth, Institut für Pharmakologie, MedUni Wien:** Die Biologika sind für mich angewandte Signaltransduktionstherapie. Wir haben es derzeit mit einer Vielzahl von Targets zu tun, die in der T-Zellaktivierung eine Rolle spielen und gezielt gehemmt werden können. Die Palette reicht von Adhäsionsmolekülen an der immunologischen Synapse über den TNF- $\alpha$ -Rezeptor und den NF- $\kappa$ B-Signaltransduktionsweg bis hin zum pro-inflammatorischen Feedback-Mechanismus, der von IL-17 angestoßen wird.



**Ass.-Prof. Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer, Universitätsklinik für Dermatologie, Wien:** Es gibt bis jetzt keine offiziellen Daten darüber, wie viel Prozent der systemischen Therapien mit Biologika durchgeführt werden; wahrscheinlich liegt der Anteil unter zehn Prozent. Es ist gut, mit den Anti-IL-17-Biologika ein neues Instrument in der therapeutischen Palette zu haben. Wie gut sich die neuen Medikamente im klinischen Alltag bewähren, muss sich erst zeigen. Wir werden erste Erfahrung zusammen mit den Patienten sammeln. TNF- $\alpha$ -Blocker können dann immer noch indiziert sein, wenn ein Switchen nötig wird.



**OÄ Dr. Angela Korn, Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Universitätsklinikum St. Pölten:** Diejenigen, die am meisten von den neuen Biologika profitieren werden, sind diejenigen, die einen hohen Leidensdruck mit schwerer Plaque-Psoriasis haben.



**Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Reider, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Innsbruck:** Die Situation hat sich für Psoriasis-Patienten durch die Einführung der Biologika vor zehn bis zwölf Jahren grundlegend geändert. Heute wird mit der neuen Generation von Therapeutika ein hohes therapeutisches Niveau erreicht. Es wird sicherlich auch in der nächsten Zeit spannend, zu beobachten, wie sich die drei Anti-IL-17-Biologika im gegenseitigen Vergleich positionieren werden.



**Dr. Leo Richter, Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien:** Es wird in der Zukunft interessant sein, in vergleichenden Klinikstudien in Zusammenarbeit mit Rheumatologen zu sehen, wie effektiv die Anti-IL-17-Therapeutika im Vergleich zu TNF- $\alpha$  Blockern bei psoriatischer Arthritis sind. Ich freue mich sehr auf die neuen Präparate.



**OA Univ.-Doz. Dr. Paul Sator, Dermatologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien:** Die Entwicklung ist rasant. Bis vor wenigen Jahren galt Psoriasis als eine reine Hauterkrankung. Mittlerweile wissen wir, dass es eine Systemerkrankung ist. Der große Vorteil der neuen Präparate ist, dass eine größeren Zahl an Patienten PASI 100 erreichen kann.



**Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew, Universitätsklinik für Dermatologie, Wien:** Es gibt immer mehr Therapiemöglichkeiten, dadurch können wir Patienten individueller behandeln. Was uns allen derzeit noch abgeht, sind Erfahrungen zur Langzeitsicherheit. Eine Angabe von Daten in kumulativen Patientenjahren ist dabei nicht aussagekräftig. Es ist ein großer Unterschied, ob ein Präparat über einen Zeitraum von zwei oder von zehn Jahren untersucht wurde. Die Pharmakovigilanz hat bei den älteren Biologika natürlich eine längere Historie.



**Univ.-Ass. Dr. Wolfgang Weger, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz:** Bei der Systemtherapie müssen wir auch den Hauptverband berücksichtigen, der die Therapie erstatten muss. Wir haben jetzt von der EMA für das Secukinumab ganz klar die Aussprache, dass es als first line gegeben werden soll. Das würde die Behandlung wirklich revolutionieren, aber es muss auch zahlbar sein. Bei psoriatischer Arthritis sollte man jedenfalls nicht mit Biologika warten. Spannend ist, dass wir viele Dinge jetzt erst neu entdecken, wie etwa Komorbiditäten.



**Univ.-Prof. Dr. Peter Wolf, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz:** Als Therapieziel ist PASI 100 anzustreben. Das Psoriasisregister PsORA, in dem österreichweit die Daten der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis gespeichert werden, wird uns in der Zukunft viele Informationen über die Ausprägungen der Psoriasis inklusive Komorbiditäten und das Ansprechen auf verschiedenen Therapiemodalitäten liefern.

**Impressum: Offenlegung nach § 25 Mediengesetz:** Medizin Medien Austria GmbH. **DVR-Nr.:** 4007613. **Verlagsanschrift:** Forum Schönbrunn, Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/54 600-0, Fax: DW 50 611  
**Geschäftsführer:** Thomas Zembacher **Prokuristin:** Pia Holzer **Unternehmensgegenstand der Medizin Medien GmbH:** Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstiger periodischer Druckschriften. Die Produktion und der Vertrieb von Videofilmen. Die Durchführung von Werbungen aller Art, insbesondere Inseratenwerbung (Anzeigenannahme), Plakatwerbung, Ton- und Bildwerbung, Reportagen, Ausarbeitung von Werbeplänen und alle sonstigen zur Förderung der Kundenwerbung dienenden Leistungen. **Gesellschafter der Medizin Medien GmbH:** Süddeutscher Verlag Hühlig Fachinformationen GmbH, München (100%). **Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hühlig Fachinformationen GmbH:** Süddeutscher Verlag Hühlig Fachinformationen GmbH, München (94,68%). **Wesentliche Beteiligungen der Süddeutscher Verlag Hühlig Fachinformationen GmbH an Medienunternehmen (alles Fachverlage):** Verlag moderne industrie GmbH, Landsberg (100%); Hühlig GmbH, Heidelberg (100%); Verlagsgruppe Hühlig Jehle Rehm GmbH, Heidelberg (100%); Verlag Werben & Verkaufen GmbH, München (100%); Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH, Wiesbaden (100%); Medizin Medien Austria GmbH, Wien (100%); Swiss Professional Media AG, Basel (100%). **Grundsätze und Ziele:** Fortbildungs- und Informationsmedium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB **Chefredaktion:** DI Monika Tenze-Kunit **Leitung Medizin Medien/Print:** Denis Nöbler **Text:** Dr. Barbara Wolff-Winiski **Fotos:** Barbara Krobath **Artdirektion:** Karl J. Kuba **Layout & DTP:** Sonja Vettters **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz.  
Herausgegeben mit freundlicher Unterstützung von Amgen. Entgeltliche Information gemäß § 26 Mediengesetz.  
Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird auf die unterschiedliche geschlechtsspezifische („Gender“-) Schreibweise verzichtet. Die gewählten männlichen bzw. Pluralformen sind in diesem Sinne geschlechtsneutral zu verstehen.