

Brodalumab

Interleukin-17-Rezeptor-A-Inhibitor zur Therapie mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Miriam Sonnet, Rheinstetten

Im Juli 2017 wurde der monoklonale humane Antikörper Brodalumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen. Drei Phase-III-Studien mit Brodalumab zeigten eine Verbesserung der Erkrankung im Vergleich zu Placebo. Und auch im direkten Vergleich gegenüber einem weiteren Antikörper, Ustekinumab, konnte Brodalumab überzeugen.

Arzneimitteltherapie 2018;36:169–74.

Indikationsgebiet

Die Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, von der etwa 2–3 % der weltweiten Bevölkerung betroffen sind [8, 9]. Zwar sind mehrere Therapieoptionen verfügbar, dennoch bleiben viele Patienten unbehandelt, sprechen nicht adäquat an oder leiden unter therapiebedingten toxischen Nebenwirkungen [11]. Monoklonale Antikörper wie Secukinumab, Ustekinumab und Adalimumab werden mittlerweile zur Therapie der Psoriasis eingesetzt. Brodalumab (Kyntheum®) ist ein rekombinanter, humaner monoklonaler Antikörper, der seit Juli 2017 für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zugelassen ist [3].

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Für die Behandlung der Psoriasis stehen sowohl topische (u. a. Glucocorticoide, Laser und Vitamin-D-Analoga) als auch, bei mittelschweren bis schweren Formen, systemische Therapien zur Verfügung. Diese umfassen beispielsweise Methotrexat, Ciclosporin, Retinoide und Biologicals wie Infliximab, Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab. Letzterer ist ein monoklonaler humaner IgG1κ-Antikörper, der an die gemeinsame p40-Untereinheit der humanen Zytokine Interleukin(IL)-12 und IL-23 bindet und so deren Bioaktivität hemmt. Dadurch kommt es zur Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade [4].

In der Pathogenese der Psoriasis spielen Interleukin-17-Zytokine eine Rolle. So zeigen genomweite Assoziationsstudien sowohl eine Verbindung von Psoriasis und Interleukin-17-Genen als auch ein gesteigertes Level an IL-17-mRNA in psoriatischen Läsionen [1, 2, 12, 16].

In Letzteren sind zudem Th17-Zellen vermehrt zu finden. Diese werden durch IL-23 aktiviert und setzen daraufhin IL-17 frei. IL-17 wiederum ist wichtig für die Stimulation

und die Rekrutierung von Neutrophilen sowie für die Förderung der psoriatischen Angiogenese [5].

Brodalumab bindet mit hoher Affinität an den IL-17-Rezeptor A (IL-17RA) und blockiert damit die biologische Aktivität der Zytokine IL-17A, IL-17F, IL17A/F-Heterodimer und IL-25. Dies führt zu einer Entzündungshemmung und reduziert deren klinische Symptome [3]. Die Blockade von IL-17RA durch Brodalumab resultiert in der Umkehrung des psoriatischen Phänotyps und des Genexpressionsmusters [15]. Andere monoklonale Antikörper, die bei Psoriasis eingesetzt werden, sind beispielsweise Secukinumab und Ixekizumab. Ihre Effekte sind jedoch auf IL-17A beschränkt [5, 7].

Pharmakokinetik

Brodalumab wird mittels Fertigspritze subkutan verabreicht. Das geschätzte Akkumulationsverhältnis nach Verabreichung über einen Zeitraum von 20 Wochen betrug in einer populationspharmakokinetischen Untersuchung das 2,5-Fache. Es ist zu erwarten, dass Brodalumab ähnlich wie endogenes IgG in kleine Peptide und Aminosäuren über Abbauewege zerlegt wird. Mit steigenden Dosen sinkt die Clearance, die Exposition erhöht sich überproportional zur Dosierung. Mit steigendem Körpergewicht sinkt die Exposition, es wird jedoch keine Dosisanpassung empfohlen [3]. Weitere pharmakokinetische Parameter sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Besondere Patientengruppen

Das Alter hat anscheinend keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Brodalumab, es wird daher keine Dosisanpassung empfohlen. Auch liegen keine Daten zu Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder Beeinträchtigung

Dr. rer. nat. Miriam Sonnet, E-Mail: mail@miriam-sonnet.de

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Brodalumab [nach 3]

Parameter	Beobachtete/ geschätzte Daten
Geschätzte subkutane Bioverfügbarkeit	54,7 %
Mittlere maximale Serumkonzentration (C _{max})	13,4 µg/ml
Mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t _{max})	3 Tage
Durchschnittliches Steady-State-Verteilungsvolumen	7,24 Liter
Apparente Clearance nach subkutaner Einzelgabe	2,95 Liter/Tag
Renale Elimination	Vermutlich von geringer Bedeutung
Geschätzte Halbwertszeit im Steady-State	10,9 Tage

gen der Leber vor. Da Brodalumab vermutlich über den intrazellulären Katabolismus eliminiert wird, beeinflusst eine Leberfunktionseinschränkung die Clearance wahrscheinlich nicht. Bei japanischen und nicht-japanischen Patienten war die Pharmakokinetik von Brodalumab ähnlich. Auch das Geschlecht beeinflusst die Pharmakokinetik nicht. Sicherheit und Wirksamkeit sind bisher bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht belegt. Ob Brodalumab in die Muttermilch übergeht, ist bisher nicht bekannt, jedoch könnte der Antikörper im Kolostrum und auch in der späteren Milch vorkommen. Ein Risiko für das Neugeborene kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Abschätzung erfolgen, um zu entscheiden, ob auf das Stillen oder auf die Therapie mit Brodalumab verzichtet wird. Für Patienten mit Morbus Crohn und gleichzeitiger Brodalumab-Einnahme liegen nur wenige Daten vor. Hier ist in der Anamnese Vorsicht geboten, Morbus-Crohn-Betroffene sollten überwacht werden. Wird die Erkrankung aktiv, muss die Brodalumab-Therapie abgebrochen werden. Vorsicht ist ebenfalls bei Patienten mit chronischen Infektionen geboten [3].

Weitere Warnhinweise

Wie eine Placebo-kontrollierte klinische Studie zeigte, kann es bei Psoriasis-Patienten unter Brodalumab-Therapie zu

Abkürzungsverzeichnis

PASI75, PASI90, PASI100	75%ige, 90%ige bzw. 100%ige Verbesserung im „psoriasis area and severity index“
PSI	Psoriasis symptom inventory
sPGA	Static physician's global assessment

einem vorübergehenden und reversiblen Abfall der Neutrophilenzahl kommen [3].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

In drei klinischen Phase-III-Studien (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3) untersuchte man die Effizienz und Sicherheit von Brodalumab im Vergleich zu einem Placebo [12, 13]. In AMAGINE-2 und AMAGINE-3 verglich man zusätzlich Brodalumab mit Ustekinumab. **Tabelle 2** bietet eine Übersicht der Studiendesigns. Insgesamt zeigten die Studien eine signifikante Überlegenheit von Brodalumab (beide Dosierungen) gegenüber Placebo, und zwar für die Endpunkte PASI(psoriasis area and severity index)75, sPGA (static physician's global assessment) 0–1, PASI90 und PASI100 (**Tab. 3**).

In der AMAGINE-1-Studie war Brodalumab nach zwölf Wochen effektiver als Placebo. 83 % bzw. 60 % der Patienten mit Brodalumab (210 mg bzw. 140 mg) erreichten einen PASI75, in der Placebo-Gruppe waren es nur 3 % der Probanden (p < 0,001). Unter Brodalumab wiesen 76 % und 54 % (210 bzw. 140 mg) einen sPGA von 0 oder 1 auf. In der Placebo-Gruppe war es nur 1 % (p < 0,001). Auch in Bezug auf PASI90, PASI100 und Psoriasis Symptom Inventory (PSI) konnte Brodalumab gegenüber Placebo überzeugen [14].

AMAGINE-2 und AMAGINE-3 bestätigten diese Ergebnisse: Auch hier war Brodalumab in allen primären (PASI75, sPGA 0–1) sowie sekundären Endpunkten (PASI100, sPGA 0 und PSI) effizienter als Placebo. Eine Überlegenheit von Brodalumab zeigte sich ebenfalls im Vergleich zu Ustekinumab bei den primären Endpunkten in beiden Studien.

Infokasten 1: Brodalumab und Depressionen

Bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis genau abzuwägen. Es gibt Berichte über Suizidgedanken und suizidales Verhalten (und vollendeten Suizid) unter Brodalumab-Therapie. Die meisten dieser Patienten wiesen allerdings schon in der Anamnese Depressionen auf oder hatten Suizidgedanken. Ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Brodalumab-Therapie und einem erhöhten Risiko für Depressionen, Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten gibt, ist bisher unklar. Die Patienten selbst, das Pflegepersonal und auch die Familien sollten für diese Möglichkeit sensibilisiert werden und den Arzt auf ein Auftreten oder eine Verschlechterung der Symptome hinweisen [3].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Tab. 2. Studiendesign von AMGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 (nach [10, 14])

	AMAGINE-1 [14]	AMAGINE-2 [10]	AMAGINE-3 [10]
Erkrankung	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis		
Studienziel	Effizienz und Sicherheit von Brodalumab im Vergleich zu Placebo	Effizienz und Sicherheit von Brodalumab versus Placebo und Ustekinumab	
Studientyp/Phase	Interventionell/Phase III	Interventionell/Phase III	
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, mit Vergleichskontrolle	
Eingeschlossene Patienten	661 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	1831 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis	1881 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis
Intervention	Zwölfwöchige Induktionsphase, Ransomisierung zu: <ul style="list-style-type: none"> ■ Brodalumab 210 mg (n = 222) ■ Brodalumab 140 mg (n = 219) ■ Placebo (n = 220) jeweils alle zwei Wochen mit einer zusätzlichen Dosis in Woche 1 für insgesamt zwölf Wochen. Danach Erhaltungsphase bis Woche 52: Patienten mit bisheriger Brodalumab-Therapie und einem sPGA von 0–1 wurden erneut randomisiert und erhielten entweder Brodalumab oder Placebo. Nach 16 Wochen wurden Patienten mit sPGA ≥ 3 erneut mit der Induktionsdosis behandelt.	Zwölfwöchige Induktionsphase, Randomisierung 2:2:1:1 zu: <ul style="list-style-type: none"> ■ Brodalumab 210 mg an Tag 1 und in den Wochen 1, 2, 4, 6, 8 und 10 ■ Brodalumab 140 mg an Tag 1 und in den Wochen 1, 2, 4, 6, 8 und 10 ■ Ustekinumab 45 mg für Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg oder 90 mg für Patienten mit einem Gewicht von > 100 kg an Tag 1 und in Woche 4, danach alle 12 Wochen ■ Placebo an Tag 1 und in den Wochen 1, 2, 4, 6, 8 und 10 Nach der 12-wöchigen Induktions- folgte eine 40-wöchige Erhaltungsphase. Patienten, die zuvor Brodalumab erhielten, wurden erneut randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> ■ Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen ■ Brodalumab 140 mg alle 2 Wochen ■ Brodalumab 140 mg alle 4 Wochen ■ Brodalumab 140 mg alle 8 Wochen Patienten mit ursprünglicher Placebo-Therapie wurden in der Erhaltungsphase mit 210 mg Brodalumab alle 2 Wochen behandelt. Patienten mit ursprünglicher Ustekinumab-Therapie erhielten weiterhin Ustekinumab alle 12 Wochen bis Woche 52.	
Primärer Endpunkt	Anteil der Patienten, die eine 75%ige Verbesserung des Krankheitsbildes erreichen (PASI75) und sPGA 0–1.	Brodalumab vs. Placebo: PASI75 und sPGA-Score von 0 oder 1 nach zwölf Wochen Brodalumab vs. Ustekinumab: Vollständige klinische Remission (PASI100)	
Sponsor	Amgen		
Studienregister-Nr.	NCT01708590	NCT01708603	NCT01708629

PASI: psoriasis area and severity index; sPGA: static physician's global assessment

Bezüglich des Anteils der Patienten, die PASI100 erreichten, zeigte Brodalumab (210 mg) im Vergleich zu Ustekinumab (45 mg oder 90 mg) bessere Ergebnisse (AMAGINE-2: 44 % mit Brodalumab vs. 22 % mit Ustekinumab; AMAGINE-3: 37 % vs. 19%; $p < 0,001$). Brodalumab in der 140-mg-Dosierung war Ustekinumab in Bezug auf Erreichen des PASI100 nur in der AMAGINE-3-Studie ($p = 0,007$), nicht aber in AMAGINE-2 ($p = 0,08$) signifikant überlegen. Auch in der Erhaltungsphase zeigte Brodalumab eine gute Wirksamkeit: In der AMAGINE-1 Studie behielten 83 % und 70 % der Patienten einen sPGA von 0 oder 1 nach 52 Wochen während der Therapie mit Brodalumab (210 mg oder 140 mg) alle zwei Wochen. Bei Probanden, die von Brodalumab zu Placebo wechselten, wiesen hingegen nur 0 % bzw. 5 % der Patienten einen sPGA von 0 oder 1 auf. Auch in den beiden anderen Studien war der Anteil der Patienten mit einem sPGA-Score von 0–1 in Woche 52 unter Brodalumab (alle zwei Wochen) signifikant höher als mit den anderen Erhaltungstherapien (Tab. 4).

Die Daten zeigen, dass Brodalumab eine potente Therapie bei Plaque-Psoriasis darstellt und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Plaque-Psoriasis zu einem komplett reinen Hautbild verhelfen kann. In der AMAGINE-1 Studie hatten mehr als zwei Drittel der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, nach 52 Wochen eine reine Haut. Der Vorteil des Antikörpers wird besonders im Hinblick auf PASI90 und PASI100 deutlich. Patienten, die PASI90 oder PASI100 erreichen, haben eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die nur PASI75 aufweisen. Die PASI90- und -100-Ergebnisse sind also aus Sicht des Patienten wichtiger. Verglichen mit Secukinumab und Ixekizumab erreicht Brodalumab ähnliche Behandlungsergebnisse nach zwölf Wochen [5]. Jedoch scheint Brodalumab bessere PASI100-Raten und eine bessere Erhaltung nach 52 Wochen zu erbringen – allerdings fehlen dazu direkte Vergleichsstudien [5, 6]. Die höhere Effizienz von Brodalumab im Vergleich zu Ixekizumab und Secukinumab könnte auf eine Blockade aller Zytokine, die mit IL-17RA interagieren, zurückzuführen sein.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Tab 3. Studienergebnisse von AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 [5]

Endpunkt	Studie	Brodalumab 210 mg [%, (n/N), 95%-KI]	Brodalumab 140 mg [%, (n/N), 95%-KI]	Placebo [%, (n/N), 95%-KI]	Ustekinumab 45 mg/90 mg [%, (n/N), 95%-KI]
PASI75	AMAGINE-1	83,3% [†] (185/222), 78–88	60,3% [†] (132/219), 54–67	2,7% (6/220), 1–6	–
	AMAGINE-2	86,3% ^{†*} (528/612), 83–89	66,6% ^{†*} (406/610), 63–70	8,1% (25/309), 5–12	70% (210/300), 65–75
	AMAGINE-3	85,1% ^{†*} (531/624), 82–88	69,2% ^{†*} (396/629), 65–73	6% (19/315), 4–9	69,3% (217/313), 64–74
PASI90	AMAGINE-1	70,3% [†] (156/222), 64–76	42,5% [†] (93/219), 36–49	0,9% (2/220), 0–3	–
	AMAGINE-2	69,9% ^{†*} (428/612), n.a.	49,0% ^{†*} (299/610), n.a.	1,9% (6/309), n.a.	47,0% (141/300), n.a.
	AMAGINE-3	68,9% ^{†*} (430/624), n.a.	52,0% ^{†*} (327/629), n.a.	2,9% (9/315), n.a.	47,9% (150/313), n.a.
PASI100	AMAGINE-1	41,9% [†] (93/222), 36–49	23,3% [†] (51/219), 18–30	0,5% (1/220), 0–3	–
	AMAGINE-2	44,4% ^{†*} (272/612), 41–49	25,7% ^{†*} (157/610), 22–29	0,6% (2/309), 0–2	21,7% (65/300), 17–27
	AMAGINE-3	36,7% ^{†*} (229/624), 33–41	27% ^{†*} (170/629), 24–31	0,3% (1/315), 0–2	18,5% (58/313), 14–23
sPGA 0/1	AMAGINE-1	75,7% [†] (168/222), 70–81	53,9% [†] (118/219), 47–61	1,4% (3/220), 0–4	–
	AMAGINE-2	78,6% ^{†*} (481/612), 75–82	58,0% ^{†*} (354/610), 54–62	4% (12/309), 2–7	61% (183/300), 55–67
	AMAGINE-3	79,6% ^{†*} (497/624), 76–83	59,9% ^{†*} (377/629), 56–64	4,1% (13/315), 2–7	57,2% (179/313), 52–63
PSI	AMAGINE-1	60,8% [†] (135/222), 54–67	53,0% [†] (116/219), 46–60	4,1% (9/220), 2–8	–
	AMAGINE-2	67,6% [†] (414/612), 64–71	51,5% (314/610), 47–56	6,8% (21/309), 4–0	55,3% (166/300), 50–61
	AMAGINE-3	61,2% [†] (382/624), 57–65	53,4% [†] (336/629), 49–57	6,3% (17/315), 4–10	51,8% (162/313), 46–57

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; n.a.: nicht verfügbar; PASI: psoriasis area and severity index; PSI: psoriasis symptom inventory; sPGA: static physician global assessment

* p < 0,01 für den Vergleich mit Ustekinumab

† p < 0,001 für den Vergleich mit Placebo

* p > 0,05 für den Vergleich mit Ustekinumab

Zusätzlich zur Psoriasis könnte Brodalumab auch Vorteile bei der Behandlung einer Psoriasis-Arthritis erbringen [5]. Wie eine Phase-III-Studie zeigte, war Brodalumab einem Placebo in der Behandlung von Patienten mit Psoriasis-Arthritis signifikant überlegen [13].

Daten zur Verträglichkeit

Die Therapie mit Brodalumab kann das Risiko für Infektionen erhöhen, ebenso kann sich die absolute Neutrophilenzahl verringern. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Arthralgien (4,6%), Kopfschmerzen (4,3%), Ermüdung (2,6%), Diarrhö (2,2%) und Schmerzen im Oropharynx (2,1%). Etwa 2,7% der Patienten entwickeln Antikörper gegen Brodalumab [3].

In AMAGINE-1 hatten nach zwölf Wochen mehr Patienten der Brodalumab-Gruppen (59% bei 210 mg und 58% bei 140 mg) therapiebezogene unerwünschte Ereignisse oder sogar schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (1,8% und 2,7%) als Probanden des Placebo-Arms (51% unerwünschte Ereignisse, 1,4% schwere unerwünschte Ereignisse). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren eine Nasopharyngitis, eine Infektion des oberen Atemtrakts und Kopfschmerzen. Die meisten Ereignisse waren mild oder mittelschwer und fast alle Patienten konnten die Therapie fortsetzen. Unter einer Depression litt je ein Patient in allen Gruppen. Nach zwölf Wochen gab es einen Fall einer Neutropenie in der 140-mg-Gruppe. Eine Candida-Infektion trat bei insgesamt neun Patienten auf (drei im Placebo-Arm, ein Proband der

Tab. 4. Erhaltung des klinischen Ansprechens auf Brodalumab nach 52 Wochen* in AMAGINE-2 und AMAGINE-3 [10]

	AMAGINE-2				AMAGINE-3			
	140 mg alle 8 Wochen (n = 168)	140 mg alle 4 Wochen (n = 335)	140 mg alle 2 Wochen (n = 337)	210 mg alle 2 Wochen (n = 334)	140 mg alle 8 Wochen (n = 174)	140 mg alle 4 Wochen (n = 341)	140 mg alle 2 Wochen (n = 343)	210 mg alle 2 Wochen (n = 342)
sPGA 0 oder 1								
[Anzahl]	8	30	144	209	10	53	154	208
[% (95%-KI)]	5 (2–9)	9 (6–13)	43 (37–48)	63 (57–68)	6 (3–10)	16 (12–20)	45 (40–50)	61 (55–66)
Angepasster p-Wert								
vs. 140 mg alle 8 Wochen	–	–	<0,001	<0,001	–	–	<0,001	<0,001
vs. 140 mg alle 4 Wochen	–	–	<0,001	<0,001	–	–	<0,001	<0,001
vs. 140 mg alle 2 Wochen	–	–	–	<0,001	–	–	–	<0,001

KI: Konfidenzintervall; sPGA: static physician global assessment

* In der statistischen Analyse wurden fehlende Daten und Daten von Patienten, die bis zum Ende von Woche 52 kein adäquates Ansprechen zeigten (z. B. mit einem sPGA-Score von über 3 oder persistierendem sPGA-Scores von über 2 über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen), den Nonrespondern zugeschrieben. N-Werte stehen für die Anzahl der Patienten, die einer Rerandomisierung unterzogen wurden und die ein gültiges Ergebnis nach 52 Wochen hatten.

140-mg-Gruppe und fünf Patienten der 210-mg-Gruppe). Im Verlauf der Studie traten vier Todesfälle auf (ein plötzlicher Tod in der 210 mg Gruppe; eine Medikamentenüberdosis in der Placebo-Induktions/Brodalumab-Erhaltungs-Gruppe, die als Suizid bewertet wurde; eine Hämorrhagie der Ösophagusvarizen bei einem Patienten mit Zirrhose im 210-mg-Arm; und ein Schlaganfall eines Probanden, der 210 mg zur Induktion, Placebo zur Erhaltung und 210 mg Brodalumab als erneute Therapie erhalten hatte). Die Autoren bezeichnen das Sicherheitsprofil als insgesamt akzeptabel.

In AMAGINE-2 und -3 gab es in der Induktionsphase unter Brodalumab und Ustekinumab mehr unerwünschte Ereignisse als unter Placebo. Auch hier waren die häufigsten Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen. Zusätzlich trat eine Arthralgie auf. Mit der Ausnahme von Atemwegsinfektionen waren diese Ereignisse in AMAGINE-2 unter Brodalumab häufiger als unter der Behandlung mit Ustekinumab oder Placebo. In der Induktionsphase traten Neutropenien und Candida-Infektionen unter Brodalumab ebenfalls häufiger auf als in den beiden anderen Studienarmen. Ein Proband der 210-mg-Gruppe verstarb in der Induktionsphase, fünf Teilnehmer verstarben bis Woche 52.

Verträglichkeit in der Schwangerschaft

Ob Brodalumab bedenkenlos in der Schwangerschaft angewendet werden kann, ist bisher nicht bekannt, da nur sehr begrenzte Erfahrungen vorliegen. In Tierversuchen wurden jedoch bisher keine Hinweise auf eine schädliche Wirkung hinsichtlich Reproduktionstoxizität gefunden. Dennoch sollten Schwangere vorsichtshalber die Anwendung von

Brodalumab vermeiden, da humanes IgG2 die Plazentaschranke passieren kann. Brodalumab könnte also potenziell von der Mutter auf den Fötus übertragen werden [3].

Daten zu Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Brodalumab und Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden. Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen nach einer Brodalumab-Behandlung im dritten Trimenon sollte mit einem Arzt besprochen werden. Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Therapie von Brodalumab und Immunsuppressiva wurde bisher nicht untersucht.

Während einer chronischen Entzündung kann sich die Bildung von Cytochrom-P-450(CYP)-Enzymen durch erhöhte Zytokin-Konzentrationen verändern. In einer Studie erhöhte die subkutane Einzeldosis von Brodalumab die Exposition von Midazolam (CYP3A4/3A5-Substat) um 24 %. Trotzdem ist keine Dosisanpassung von CYP3A4/3A5-Substraten erforderlich [3].

Infokasten 2: Einfluss auf die Fertilität

Es empfiehlt sich für Frauen im gebärfähigen Alter, während und mindestens zwölf Wochen nach der Therapie zuverlässig zu verhüten. Daten hinsichtlich einer Beeinflussung der Fertilität liegen nicht vor. In Tierversuchen hatte Brodalumab jedoch keinen Einfluss auf die Geschlechtsorgane oder auf die Motilität und Morphologie von Spermien [3].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Indikation, Dosierung, Einsatz, und Handhabung

Brodalumab ist seit Juli 2017 für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten zugelassen und wird als subkutane Injektion in einer Dosierung von 210 mg in den Wochen 0, 1 und 2, gefolgt von 210 mg alle zwei Wochen, appliziert. Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen nicht auf die Therapie ansprechen, sollten eine Beendigung der Behandlung in Betracht ziehen. Vor Beginn der Behandlung sollte der Impfschutz gemäß Empfehlungen aktualisiert werden [3].

Interessenkonflikterklärung

Miriam Sonnet gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Brodalumab

Brodalumab, a human monoclonal antibody, has been approved for treatment of moderate to severe plaque psoriasis in July 2017. Three phase-III studies demonstrate that the therapy with brodalumab results in clinical improvement compared to placebo. In addition, the antibody was more efficient compared to ustekinumab regarding several clinical parameters.

Key words: brodalumab, antibody, psoriasis, plaque psoriasis, ustekinumab

Literatur

- Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun* 2009;10:201–9.
- Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet* 2010;42:991–5.
- Fachinformation Kyntheum®, Stand Juli 2017.
- Fachinformation Stelara®, Stand März 2017.
- Farahnik B, Beroukhi K, Abrouk M, Nakamura M, et al. Brodalumab for the treatment of psoriasis: A review of phase III trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6:111–24.
- Farahnik B, Beroukhi K, Nakamura M, et al. Anti-IL-17 agents for psoriasis: a review of phase III data. *J Drugs Dermatol* 2016;15:311–6.
- Garber K. Anti-IL-17 mAbs herald new options in psoriasis. *Nat Biotechnol* 2012;30:475–7.
- Goff KL, Karimkhani C, Boyers LN, et al. The global burden of psoriatic skin disease. *Br J Dermatol* 2015;172:1665–8.
- Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep* 2014;3:61–78.
- Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015;373:1318–28.
- Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis survey. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:871–81.e1–30.
- Li J, Li D, Tan Z. The expression of interleukin-17, interferon-gamma, and macrophage inflammatory protein-3 alpha mRNA in patients with psoriasis vulgaris. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004;24:294–6.
- Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295–306.
- Papp K, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016;175:273–86.
- Russell CB, Rand H, Bigler J, et al. Gene expression profiles normalized in psoriatic skin by treatment with brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody. *J Immunol* 2014;192:3828–36.
- Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:645–9.



Dr. Miriam Sonnet hat in Mainz Biologie studiert und am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg promoviert.

Seit August 2017 ist sie als freie Medizin- und Wissenschaftsjournalistin tätig.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Behandlung von Vorhofflimmern – Antiarrhythmika