

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Fortschritte in der Psoriasisstherapie

Der Wirkstoff Ustekinumab



Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 48, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 49.



Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, charakterisiert durch erhöhte Schuppenbildung. Die Symptome können so leicht ausgeprägt sein, dass der Betroffene kaum etwas davon bemerkt. Sie können aber auch so schwer wiegen, dass sie das Leben des Erkrankten erheblich einschränken. Rekombinant hergestellte Wirkstoffe haben in den letzten Jahren die Behandlungsmöglichkeiten einer Psoriasis erheblich verbessert.



Foto: fotolia

→ Medizinische Chemie

Struktur

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1K-Antikörper. Er wird unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer Myelomzelllinie, die sich von Mäusezellen ableitet, produziert.

→ **Historie:** Mit Ustekinumab* wurde im Februar 2009 ein weiterer hoch wirksamer Vertreter der Gruppe der Biologika auf dem deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Es handelt sich um einen humanen monoklonalen Antikörper. Die Indikation umfasst die systemische Behandlung der mittelschweren oder schweren Plaque-Psoriasis von erwachsenen Patienten, bei denen herkömmliche Therapien versagt haben.

Klinik

Krankheitsbild

Die Psoriasis, im Volksmund als Schuppenflechte bekannt, ist eine chronisch-entzündliche, T-Zell-vermittelte Hauterkrankung. T-Zellen sind besondere weiße Blutkörperchen, die in der spezifischen Abwehr eine wichtige Rolle spielen. Bei der Psoriasis sind T-Zellen sowohl für Entstehen als auch Fortbestehen der Entzündung verantwortlich. Ihre Abwehr richtet sich hier gegen die Keratinozyten in der Oberhaut.

Etwa ein bis drei Prozent der weißen Bevölkerung sind von der Erkrankung betroffen. Sie ist gekennzeichnet durch eine überstürzte Epidermisneubildung, bei der die Keratinozytenwanderzeit von der Basalschicht bis zur Hornschicht stark verkürzt ist. Dadurch entstehen stark schuppige, gerötete Hautareale, insbesondere an den Knien, den Ellenbogen und der Kopfhaut. Daneben können aber auch Gelenke (Psoriasis-Arthritis) und Finger- bzw. Zehennägel befallen sein.

Der klinische Schweregrad der Erkrankung wird in PASI (Psoriasis Area and Severity Index) gemessen. Bei etwa einem Drittel der Patienten nimmt die Erkrankung einen mittelschweren (PASI >10) oder schweren (PASI >20) Verlauf.

Zu einem erheblichen Anteil ist die Psoriasis erblich bedingt, wobei ein polygener Vererbungsmodus vorliegt. Initial wird sie ausgelöst durch multiple exogene Noxen,



Foto: iStockphoto

→ **Topische Therapie**

In erster Linie wird eine Schuppenflechte mit äußerlich angewandten Medikamenten behandelt. Die wichtigsten Substanzen sind Dithranol, Glukokortikoide und Vitamin-D-Analoga.

→ **Biologika**

Biologika sind rekombinant hergestellte Proteine, die einer körpereigenen Substanz wie einem Antikörper genau oder weitgehend entsprechen.



Foto: fotolia



Foto: fotolia

wie beispielsweise schwere fieberhafte Infekte, Operationen und Traumen, oder durch endogene Triggerfaktoren, zu denen starke psychische Belastungen, hormonelle Veränderungen wie bei einer Schwangerschaft oder bestimmte Medikamente zählen.

Häufig tritt die Erkrankung zum ersten Mal während der Pubertät auf, eine Spätmanifestation nach dem 40. oder 50. Lebensjahr ist jedoch ebenfalls möglich. In der Regel nimmt sie einen chronischen oder chronisch-rezidivierenden Verlauf und bedarf daher einer Dauertherapie. Man unterscheidet verschiedene Formen der Psoriasis, wobei die Psoriasis vulgaris am häufigsten vorkommt.

Therapie

Bei leichteren Erkrankungsformen werden entsprechend den allgemeinen Therapieempfehlungen vorrangig **topische Mittel** eingesetzt. Hierzu zählen in erster Linie Dithranol, fluorierte Glukokortikoide und Vitamin-D-Analoga wie Calcipotriol, Calcitriol und Tacalcitol. Darüber hinaus werden teerhaltige Präparate, topische Retinoide und wirkstofffreie Salbengrundlagen äußerlich angewandt.

Bei Patienten, bei denen die Psoriasis mittelschwer bis schwer ausgeprägt ist, bedarf es jedoch einer systemischen Therapie. Hierfür stehen als Standardtherapeutika neben der Phototherapie (PUVA) Retinoide, Methotrexat (MTX), Ciclosporin A (CSA) und Fumarsäure-Ester zur Verfügung. Häufig sprechen Patienten auf diese Präparate jedoch nicht an, vertragen sie schlecht, oder sie sind kontraindiziert.

Aufgrund des immer besseren Verständnisses der Pathogenese der Psoriasis und der Etablierung neuer gentechnologischer Verfahren konnten vor einigen Jahren die **Biologika** (engl.: „Biologics“, „Biological Products“) als innovativer Therapieansatz entwickelt werden. Biologika sind rekombinante Proteine oder Peptide, die identisch mit körpereigenen Eiweißkörpern sind oder diesen nachempfunden wurden. Ziel der Biologika-Therapie ist eine selektive, immunologische Modulation spezifischer molekularer Pathomechanismen der T-Zell-vermittelten Entzündungsreaktion sowie von Zell-Zell-Interaktionen.

Biologika sind monoklonale Antikörper, rekombinante humane Zytokine oder Fusionsproteine. Die Wirkung beruht entweder auf einer Hemmung der Interaktion von

Tabelle

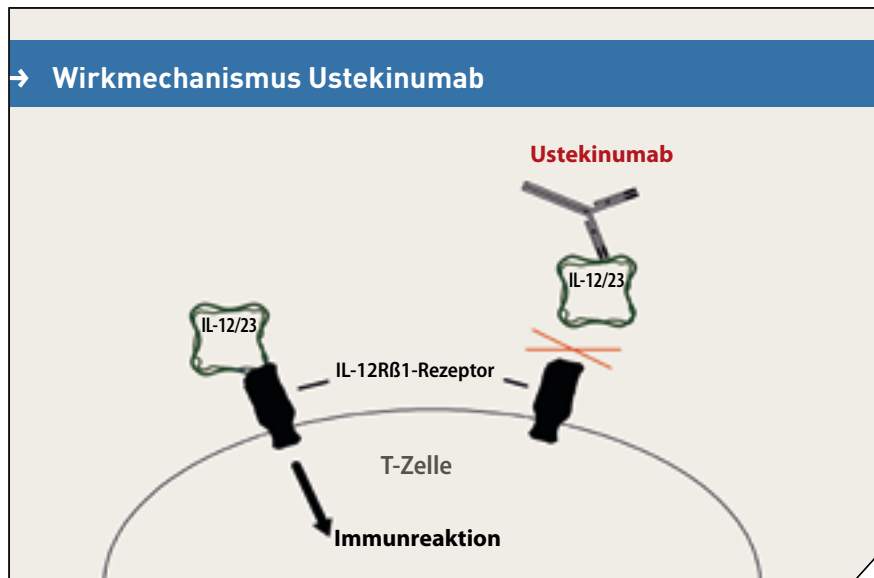
→ Biologika zur Behandlung der Psoriasis			
Wirkstoff	Struktur	Wirkmechanismus	Indikationsbereich
Adalimumab (Humira®)	rein humaner monoklonaler Antikörper	TNF-α-Blocker	u. a. Psoriasis-Arthritis, mittelschwere und schwere Plaque-Psoriasis (nach Therapieversagen mit Basistherapeutika)
Etanercept (Enbrel®)	Fusionsprotein	TNF-α-Blocker	u. a. Psoriasis-Arthritis, mittelschwere und schwere Plaque-Psoriasis (nach Therapieversagen mit Basistherapeutika)
Infliximab (Remicade®)	chimärer Antikörper	TNF-α-Blocker	u. a. Psoriasis-Arthritis, mittelschwere und schwere Plaque-Psoriasis (nach Therapieversagen mit Basistherapeutika)
Efalizumab (Raptiva®)	humanisierter monoklonaler Antikörper	Bindung an die CD11a-Untereinheit des Leukozyten-Funktionsassoziierten Antigens 1 (LFA 1)	mittelschwere und schwere Plaque-Psoriasis (nach Therapieversagen mit Basistherapeutika)
Ustekinumab (Stelara™)	rein humaner monoklonaler Antikörper	Interleukin-Rezeptor-Inhibitor	mittelschwere und schwere Plaque-Psoriasis (nach Therapieversagen mit Basistherapeutika)

T-Zellen mit Endothelzellen bzw. antigenpräsentierenden Zellen oder auf einer Blockade des Botenstoffs TNF- α . Derzeit sind fünf Biologika zur Therapie der mittelschweren oder schweren Plaque-Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis in Deutschland zugelassen: Adalimumab (Humira[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]), Efalizumab (Raptiva[®]) sowie Ustekinumab (Stelara[™]).

Medizinische Chemie

Wirkmechanismus

Der Antikörper Ustekinumab richtet sich gegen die **Zytokine** Interleukin 12 (IL-12) und Interleukin 23 (IL-23). Diese sind bei immunvermittelten Erkrankungen wie der Psoriasis überexprimiert und führen so über eine vermehrte T-Zell-Aktivierung zu einer gesteigerten Sekretion inflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IFN- γ , IL-17 und IL-22. Ustekinumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an der p40-Proteinuntereinheit beider Interleukine, wodurch diese daran gehindert werden, sich an ihr IL-12R β 1-Rezeptorprotein, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird, zu heften. Dadurch wird die Immunzellaktivierung blockiert und die Entzündungsreaktion bei der Psoriasis unterbrochen.



Klinische Pharmakologie

Pharmakodynamik

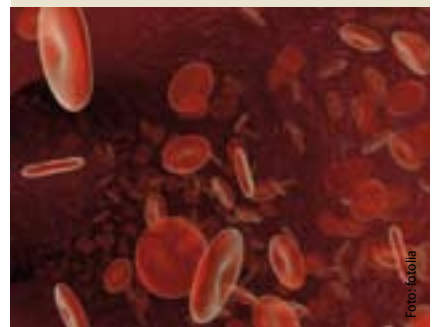
Ustekinumab wird durch den ATC-Code L04AC05 charakterisiert. Es ist ein selektives Immunsuppressivum und gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Interleukin-Rezeptor-Inhibitoren.

Der Wirkstoff wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppel-Blind-Studien (Phoenix 1 und 2) an knapp 2000 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis getestet. Die Teilnehmer erhielten zu Beginn und nach vier Wochen je eine subkutane Injektion von Ustekinumab (45 oder 90 mg) bzw. Placebo. Die Therapie wurde alle zwölf Wochen wiederholt, wobei über die Re-Randomisierung alle Probanden den Wirkstoff Ustekinumab bekamen.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten, bei dem nach einer zwölfwöchigen Therapie eine PASI-Verbesserung um mindestens 75 Prozent eintrat. Das wurde bei etwa zwei Dritteln der Probanden der Testgruppe erreicht, wohingegen unter Placebo nur etwa drei Prozent ansprachen. Die Wirkung hielt auch 76 Wochen bei 80 Prozent der re-randomisierten Respondern mit Erhaltungstherapie an, während nach Absetzen der Therapie eine Verschlechterung der Erkrankung eintrat.

→ Zytokine

Ustekinumab richtet sich gezielt gegen Interleukin 12 und Interleukin 23.



→ Pharmakodynamik

Ustekinumab verhindert, dass die Interleukine 12 und 23 am Interleukin-Rezeptor binden.



→ Pharmakokinetik

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ustekinumab liegt bei etwa 57,2 Prozent. Die Metabolisierung der Substanz ist noch nicht geklärt.



Foto: fotolia

→ Gegenanzeigen

Ustekinumab darf bei klinisch relevanten Infektionen nicht angewandt werden, da der Wirkstoff die Immunabwehr beeinflusst.

→ Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte Ustekinumab nicht und in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden.

→ Nebenwirkungen

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung traten unter Ustekinumab Infektionen der oberen Atemwege auf.

Pharmakokinetik

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration nach subkutaner Applikation einer Einzeldosis (45 bzw. 90 mg) betrug 8,5 Tage. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung wurde auf 57,2 Prozent geschätzt. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen in der Endphase lag zwischen 57 und 83 ml/kg. Der genaue Metabolisierungsweg ist bislang nicht bekannt. Die mittlere systemische Clearance nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung betrug 1,99 bis 2,34 ml/Tag/kg. Die mittlere Halbwertszeit wurde auf ungefähr drei Wochen bestimmt und bewegte sich in allen Studien zwischen 15 und 32 Tagen.

Dosierung

Die Anwendung von Ustekinumab sollte unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahrenen Arztes durchgeführt werden.

Initial werden 45 mg Ustekinumab in Woche 0 subkutan verabreicht. Dem folgt eine weitere 45-mg-Dosis in Woche 4 und dann alle zwölf Wochen fortlaufend. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg sollte die Dosis auf 90 mg angehoben werden. Für Kinder und Jugendliche liegen bislang keine Daten vor. Daher wird hier die Anwendung nicht empfohlen. Nach einer sachgerechten Schulung können Patienten das Mittel selbst injizieren. Hautareale, die von der Psoriasis betroffen sind, sollten als Injektionsstelle möglichst ausgespart werden.

Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Weiterhin sind klinisch relevante Infektionen abzuklären. Insbesondere sind Patienten vor der Behandlung auf eine mögliche Tuberkuloseinfektion (TBC) hin zu untersuchen.

Wechselwirkungen

Ustekinumab darf nicht zusammen mit Lebendimpfstoffen verabreicht werden. Es liegen bisher noch keine Evaluierungsdaten für eine Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva, einschließlich anderer Biologika sowie mit einer Phototherapie vor, so dass hier Vorsicht geboten ist.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen noch keine hinreichenden Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung hier vorzugsweise zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu 15 Wochen nach der Therapie auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung achten. Ustekinumab geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es sollte daher eine Entscheidung zwischen dem Nutzen des Stillens für das Kind und dem Nutzens der Therapie für die Mutter getroffen werden.

Nebenwirkungen

In den Studien wurden als häufigste **Nebenwirkungen** von Ustekinumab Infektionen der oberen Atemwege sowie Entzündungen der Nase und des Rachens beobachtet. Bei mehr als zwei Prozent der Studienteilnehmer wurden Hautausschlag und Urtikaria beobachtet. Etwa fünf Prozent der Patienten entwickelten Antikörper gegen Ustekinumab. Hier war die Wirksamkeit des Medikaments niedriger, jedoch wird ein klinisches Ansprechen nicht ausgeschlossen.

Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden schwere bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen sowie maligne Hauttumoren und nicht kutane Tumoren berichtet.

Pharmazeutische Technologie

Die Herstellung monoklonaler Antikörper erfolgt *in vitro* nach der Hybridom-Technik. Dafür wird zunächst das Versuchstier (häufig Maus oder Primat) mit dem aufgereinigten Antigen infiziert. Das Tier bildet infolge der einsetzenden Immunantwort polyklonale (d. h. gegen verschiedene Epitope der Antigenoberfläche gerichtete) Anti-

körper in den B-Zellen, welche sich in der Milz anreichern. Dabei produziert jede einzelne B-Zelle nur monoklonale (d. h. gegen dasselbe Epitop der Antigenoberfläche gerichtete) Antikörper.

Die aus der Milz isolierten B-Zellen werden mit Tumorzellen (Myelomazellen) zu so genannten Hybridomazellen fusioniert, um so beide Eigenschaften der Zellen, die Produktion von Antikörpern und das unbegrenzte Wachstum in Kultur, zu vereinen. Die von den unterschiedlichen Hybridomazellen produzierten Antikörper werden auf ihre Eigenschaften hin untersucht, und es wird die Hybridomazelle herausgesucht, die den gesuchten monoklonalen Antikörper produziert.

Durch Zellteilung werden dann aus der ursprünglichen Hybridomazelle identische Zellklone produziert, die alle in der Lage sind, den monoklonalen Antikörper zu bilden. Diese erhaltene Zelllinie kann aufbewahrt und bei Bedarf teilweise zur Produktion monoklonaler Antikörper verwendet werden.

Bei den so gewonnenen Antikörpern handelt es sich jedoch zunächst um tierische, beispielsweise aus der Maus gewonnene so genannte murine Antikörper, die mit einer hohen Immunogenität behaftet sind. In weiteren molekularbiologischen Verfahren werden daher möglichst viele Anteile durch humane Komponenten ersetzt und somit die Antikörper humanisiert. Rein **humane Antikörper** wie das Ustekinumab weisen keinerlei tierische Komponenten mehr auf.

Pharmaökonomische Aspekte

Die Gruppe der Biologika stellt eine hoch wirksame, aber auch sehr hochpreisige Therapieoption dar. So nehmen die Jahrestherapiekosten der Psoriasis Größenordnungen zwischen 19000 und 25000 Euro an. Nach einer aktuellen Analyse der Arzneimittelverordnungsdaten gehören von den sechs teuersten Medikamenten, die zu Lasten der Krankenkassen verordnet wurden, allein fünf dieser neuen Wirkstoffklasse an (Arzneimittel-Report 2009, GEK). Die Verordnungszahlen und damit die Arzneimittelkosten für Biologika sind in den letzten Jahren stark angestiegen, im Jahr 2008 um 43 Prozent gegenüber dem Vorjahr.

Die Verordnung eines Biologikums unterliegt jedoch strengen Regelungen. Zum einen fordert die enge Indikationsstellung, dass andere, für die jeweilige Psoriasisform etablierte und kostengünstigere Therapieformen entweder unwirksam, nicht verfügbar oder kontraindiziert waren oder wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht verabreicht werden können. Zum anderen ist das Wirtschaftlichkeitsgebot nach §12 SGB V zu beachten. Beide Aspekte zusammen bedeuten, dass vor der Behandlung mit Biologika ein Patient das gesamte, für mittelschwere bis schwere Psoriasis etablierte Therapiespektrum kostengünstigerer Behandlungsmaßnahmen bis zur mangelnden Wirksamkeit durchlaufen haben muss, soweit diese im Einzelfall nicht kontraindiziert sind. Die Verordnung von Biologika stellt daher hohe Anforderungen an die Dokumentation der Indikationsstellung durch den Arzt. +

Korrespondierende Autorin: Dr. rer. med. Claudia Hübner | Walther-Rathenau-Str. 47, 17489 Greifswald | Kontakt: huebner_cl@web.de

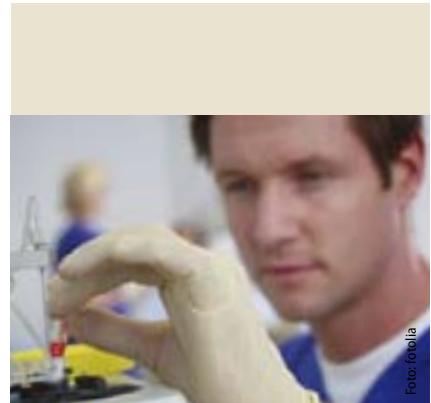
* Ustekinumab – Name Fertigarzneimittel Stelara™, Jansen-Cilag GmbH

Quellen:

- Fachinformationen Stelara™ 45 mg Injektionslösung, Stand Januar 2009.
- Nast, Kopp, Augustin et al.: Evidenz-basierte (S3) Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges. Nov;4(s2). 2006. S.1-126.
- Salgo, Thaci: Behandlung der Psoriasis mit Biologika. Haut. 1/2007, Band XVIII. 2007. S. 6-9.

→ Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 49. Genaue Hinweise zur Teilnahme: Seite 48.



→ Humane Antikörper

Bei humanen Antikörpern wurden sämtliche tierischen Komponenten durch humane ersetzt.

→ Pharmaökonomie

Biologika gehören zu den teuersten Medikamenten. Sie dürfen erst angewandt werden, wenn andere Therapieformen nicht wirken, nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

