

# Expertenkonsens Schweizer Dermatologen über den Einsatz von Secukinumab in der klinischen Praxis zur Behandlung von Plaque-Psoriasis

C. Conrad<sup>1</sup>, WH. Boehncke<sup>2</sup>, A. Cozzio<sup>3</sup>, LE. French<sup>4</sup>, M. Gilliet<sup>1</sup>, E. Laffitte<sup>2</sup>, P. Häusermann<sup>5</sup>, AA. Navarini<sup>4</sup>, M. Streit<sup>6</sup>, N. Yawalkar<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Universitätsspital Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

<sup>2</sup>Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Universitätsspital Genf, Genf

<sup>3</sup>Abteilung für Dermatologie, Kantonsspital St. Gallen

<sup>4</sup>Abteilung für Dermatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

<sup>5</sup>Abteilung für Dermatologie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>6</sup>Abteilung für Dermatologie, Kantonsspital Aarau, Aarau

<sup>7</sup>Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Inselspital Bern, Universitätsspital, Universität Bern, Bern

Derm. Hel. 2019;31(3):34–40

Korrespondenzautor:

Prof. Curdin Conrad, MD, Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Universitätsspital Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Av de Beaumont 29, CH-1011 Lausanne, Schweiz. E-Mail: curdin.conrad@chuv.ch

## Einführung

Secukinumab (Cosentyx®) ist von Swissmedic für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen [1]. Secukinumab sollte, wie alle anderen indizierten Biologika, Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vorgeschlagen werden, die eine systemische Therapie benötigen, wenn herkömmliche systemische Wirkstoffe versagt haben, und bei welchen konventionelle systemische Therapien nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind. Die Behandlung mit Secukinumab vermindert die Entzündung und Schmerzen, reduziert die Erytheme, Erhabenheit und Schuppung der Plaques und andere Symptome, die bei Patienten mit Plaque-Psoriasis beobachtet werden.

Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv Interleukin-17A (IL-17A) bindet und hemmt. IL-17 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das hauptsächlich von T-Helfer-17 (TH17)-Zellen, aber auch von angeborenen lymphoiden Zellen, Mastzellen und Neutrophilen produziert wird. Der Hintergrund für den Eingriff in den IL-17A-TH17-Signalweg ist, dass sowohl die Zytokine als auch die T-Helferzellen bei Psoriasis in hoher Zahl vorhanden sind. Secukinumab hemmt freies IL-17A unabhängig von seiner Quelle im Signalweg und blockiert so die Signalübertragung durch seinen Rezeptor IL-17R, welcher auf Keratinozyten exprimiert wird. Daraus folgend hemmt Secukinumab die Keratinozytenaktivierung und deren Produktion von Chemokinen und antimikrobiellen Peptiden, die eine wichtige Rolle in der Erhaltung der Entzündung bei Psoriasis spielen [2, 3].

Die Wirksamkeit von Secukinumab wurde bei Patienten in sechs randomisierten, doppelblinden klinischen Phase-III-Studien untersucht (Tabelle 1)[1, 4–10]. Seit dem Aufkommen moderner Biologika wurde das Erreichen einer symptomfreien oder fast symptomfreien Haut eine realistische Möglichkeit und der PASI 90-Score wird heute von vielen Dermatologen als neuer Standard für die therapeutische Wirksamkeit erachtet [11]. In klinischen Studien wurde PASI 90 von 54 bis 73 % der Patienten nach 12 Wochen Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 300 mg Secukinumab erreicht. Die Zeit, die benötigt wurde, um die maximale Wirksamkeit von Secukinumab zu erreichen, betrug 16 Wochen (bis zu 79 % der Patienten erreichten PASI 90). Darüber hinaus ist die Wirksamkeit von Secukinumab im Zeitverlauf stabil, da nach einem Jahr PASI 90 bei 60 bis 75 % der Patienten aufrechterhalten wurde. Eine Studie zeigte sogar die Aufrechterhaltung des PASI 90 für bis zu fünf Jahre nach Behandlungsbeginn (59 % von PASI 90, multiple Imputation nach 5 Jahren) [12]. Zwei der oben genannten klinischen Studien umfassten auch eine Gruppe von Patienten, die mit Etanercept (TNF $\alpha$ -Inhibitor) oder Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor) behandelt wurden. In diesen beiden Studien zeigte Secukinumab Überlegenheit hinsichtlich aller primären Endpunkte, was auf eine bessere Wirksamkeit des IL-17-Inhibitors hindeutet. Erwähnenswert ist, dass Secukinumab auch bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis indiziert ist [1].

Tabelle 1 – PASI-Werte in klinischen Studien mit Secukinumab

Name der Studie	Daten bis zu (Wo)	Beschreibung	Patienten (n)	Wirksamkeit Woche 12 300 mg			Wirksamkeit Woche 16 300 mg			Wirksamkeit Woche 52 300 mg		
				PASI 75	PASI 90	PASI 100	PASI 75	PASI 90	PASI 100	PASI 75	PASI 90	PASI 100
ERASURE	52	Placebokontrolliert	738	81,6	59,2	28,6	86,1	69,8	41,6	74,3	60,0	39,2
FIXTURE	52	Placebokontrolliert, aktiver Komparator: Etanercept	1306	77,1	54,2	24,1	86,7	72,4	36,8	78,6	65,0	36,2
FEATURE	12	Placebokontrolliert	177	75,9	60,3	43,1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
JUNCTURE	12	Placebokontrolliert	182	86,7	55,0	26,7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SCULPTURE <sup>a</sup>	260	Festes Behandlungsintervall vs. Behandlung bei Bedarf	966	90,1	64,2	25,7	92,1 <sup>b</sup>	75,5 <sup>b</sup>	31,5 <sup>b</sup>	78,2 <sup>b</sup>	59,7 <sup>b</sup>	36,6 <sup>b</sup>
CLEAR	52	Head-to-Head-Vergleich Ustekinumab	676	91,0	72,8	38,9	93,1	79,0	44,3	91,6	74,9	44,9

Insgesamt 4.045 Patienten aufgenommenen, <sup>a</sup> Daten über 5 Jahre sind veröffentlicht, <sup>b</sup> die PASI-Werte für das feste Behandlungsintervall sind angegeben

Fehlende PASI-Werte wurden als Nichtansprechen (Non-Responder-Imputation) gewertet

Tabelle 2 – Beurteilungen vor Beginn der Secukinumab-Behandlung

Untersuchungen/Anamnese/ Vorsichtsmassnahmen	Obligatorisch	Empfohlen/optional
<b>Laboruntersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Differentialblutbild (Überprüfung auch auf Neutropenie oder Panzytopenie)</li> <li>Leberenzyme (ASAT, ALAT, γ-GT, alkalische Phosphatase)</li> <li>Kreatinin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C-reaktives Protein</li> <li>Optional: Antinukleäre Antikörper (ANA)</li> </ul>
<b>Spezifisches Infektionsscreening</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuberkulose-Screening mit einem γ-Interferon-Test (ELISPOT oder QuantiFERON®) und Thorax-Röntgenbild (falls nicht kürzlich durchgeführt)</li> <li>HBV Ab und Ag</li> <li>HCV-Serologie</li> <li>HIV-Serologie</li> </ul>	
<b>Impfstatus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnestische Überprüfung des allgemeinen Impfstatus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumokokken-Impfung</li> <li>Influenza-Impfung</li> </ul>
<b>Psoriasis-Arthritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnestische Befragung hinsichtlich Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen oder Gelenksteifigkeit, geschwollener/ schmerzhafter Finger oder Zehen ohne erkennbaren Grund bzw. Nagelpsoriasis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validiertes Tool zur Bestätigung der Psoriasis-Arthritis (z. B. PEST, TOPAS oder PASE)</li> </ul>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persönliche oder familiäre Vorgeschichte hinsichtlich entzündlicher Darmerkrankungen erfragen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnestische Befragung hinsichtlich rezidivierender Abdominalschmerzen, Blut im Stuhl und/oder häufigen Durchfalls</li> </ul>
<b>Komorbiditätsscreening</b>	Anamnestische Befragung, u. a. in Bezug auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>kardiovaskuläre Erkrankungen/Risikofaktoren</li> <li>metabolisches Syndrom</li> <li>Lebererkrankungen</li> <li>Raucherstatus/Alkoholkonsum</li> <li>psychische Störungen</li> </ul>	
<b>Schwangerschaft</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwangerschaftstest</li> </ul>	
<b>Malignome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnese</li> <li>Hautuntersuchung</li> </ul>	Optional: Weitere Untersuchungen je nach Vorgeschichte und klinischer Bewertung

Das Sicherheitsprofil von Secukinumab bei der Behandlung von Psoriasis ist günstig [13] und die Inzidenzraten von UEs, einschliesslich des Gesamtinfektionsrisikos, waren bei Patienten, die mit Secukinumab, Etanercept bzw. Ustekinumab behandelt wurden, vergleichbar. Häufige Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Durchfall [4]. Die Level von Anti-Drug-Antikörpern (ADAs) waren niedrig (< 1 % in allen Studien) und ebenso die Häufigkeit der Reaktionen an der Injektionsstelle (< 1 %) [4]. Eine mögliche Nebenwirkung, die erwähnt werden sollte, war die Infektion mit *Candida albicans*. Diese Nebenwirkung steht in direktem Zusammenhang mit der Wirkungsweise von Secukinumab, da IL-17 eine wichtige Rolle in den Abwehrmechanismen gegen extrazelluläre Pathogene, einschliesslich Hefe, spielt. In der Tat waren *Candida*-Infektionen während der klinischen Studien unter Secukinumab im Vergleich zu Etanercept zwischen 2 und 4 Mal häufiger (1,11 % im Vergleich zu 0,3 % in Woche 12 und 3,55 % im Vergleich zu 1,37 % in Woche 52 [13]). Die derzeit verfügbaren 5-Jahres-Follow-up-Daten der Secukinumab-Phase-III-Studien zeigten im Vergleich zu den initialen 52-wöchigen Studien keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme, was darauf hindeutet, dass es keinen Anstieg von UEs im Laufe der Zeit gibt [12].

### Beurteilung vor Behandlungsbeginn

Die im folgenden Kapitel behandelten Empfehlungen im Hinblick auf Untersuchungen, Anamnese und Vorsichtsmassnahmen, die vor der Secukinumab-Behandlung zu beachten sind, sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 zusammengefasst.

Vor Beginn der Behandlung mit Secukinumab muss jeder Patient gründlich untersucht werden, einschliesslich einer Bewertung des Schweregrads der Psoriasis sowie klinischer und labortechnischer Untersuchungen. Die Beurteilung des Schweregrads der Psoriasis sollte PASI- und BSA-Bewertungen umfassen.

Eine Beurteilung der Lebensqualität mittels DLQI-Fragebogen (Dermatology Life Quality Index) wird ebenfalls empfohlen. Dies gilt insbesondere für Situationen, in denen die Psoriasis mit einer signifikanten Funktionsbeeinträchtigung und/oder einer hohen Belastung verbunden ist, welche die oben genannten Scores bezüglich Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten nicht genau widerspiegeln. Da Psoriasis-Arthritis eine häufige Begleiterkrankung von Psoriasis-Patienten ist, sollten die Patienten ausserdem routinemässig nach Gelenk- und Rückenschmerzen, morgendlicher Gelenksteifigkeit und Anzeichen von Enthesopathie wie Schmerzen, Schwellung und Druckschmerz befragt werden [14]. Der Einsatz einfacher Fragebögen für das Screening auf Psoriasis-Arthritis, wie z. B. der PEST-Fragebogen (Psoriasis Epidemiology Screening Tool), wird empfohlen [15].

Obligatorische Laboruntersuchungen umfassen Vollblutbild, Leberenzyme, Kreatinin sowie das Screening auf HBV, HCV, HIV und Tuberkulose. Zusätzlich sollten, wenn indiziert, eine Thoraxröntgenaufnahme und ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Zu den optionalen Tests gehören ANA und CRP/ESR. Bei der klinischen Untersuchung und Anamnese müssen schwere Infektionen, der aktuelle Impfstatus, Malignome, das Vorhandensein einer entzündlichen Darmerkrankung und andere Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Hepatopathien abgeklärt werden. Unabhängig von der gewählten Behandlungsoption sollten Psoriasis-Patienten prinzipiell auf Symptome und Anzeichen von Depressionen/Selbstmordgedanken untersucht werden.

Tabelle 3 – Kontraindikationen für die Secukinumab-Behandlung

<b>Absolute Kontraindikationen<sup>1,15</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktive Tuberkulose oder akute, schwere Infektionen</li> <li>Attenuierte Lebendimpfstoffe</li> <li>Aktive chronische Hepatitis B</li> <li>Schwangerschaft/Stillen</li> <li>Überempfindlichkeit gegen Secukinumab</li> </ul>
<b>Relative Kontraindikationen<sup>1,15</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Morbus Crohn (genau beobachten)</li> <li>Malignome (abgesehen von erfolgreich behandeltem weissen Hautkrebs und zervikaler Dysplasie) und lymphoproliferative Erkrankungen</li> </ul>

## Malignome

Wie bei allen Biologika ist Secukinumab bei aktuellem Malignom oder einem kürzlich zurückliegenden Malignom (relativ) kontraindiziert, es sei denn, das Malignom wurde erfolgreich behandelt und befindet sich seit mehr als 5 Jahren in Remission [15] (Ausnahme: Bei weissem Hautkrebs und zervikaler Dysplasie kann Secukinumab unmittelbar nach erfolgreicher Behandlung eingeleitet werden). Aus diesem Grund muss das Vorhandensein von malignen Tumoren vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden. Alle Patienten, insbesondere diejenigen, die in der Vergangenheit eine intensive immunsuppressive Therapie erhalten haben, oder Psoriasis-Patienten, die zuvor eine exzessive Phototherapie (insbesondere PUVA) erhalten haben, sollten auf weissen Hautkrebs untersucht werden.

## Infektionen

Wie bei Anti-TNF-Blockern stellt das erhöhte Infektionsrisiko bei Behandlungen mit IL-17 blockierenden Biologika nach wie vor eine Besorgnis dar. Aktive Virus-, Bakterien- oder Pilzinfektionen können verschlimmert und latente Infektionen reaktiviert werden, da die Abwehr gegen Infektionen, insbesondere gegen extrazelluläre Pathogene, die physiologische Funktion der TH17-Zellen ist. Tatsächlich spielt IL-17 eine wichtige Rolle bei der Immunüberwachung an der Schleimhautbarriere des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und der Haut. IL-17 induziert die schnelle Produktion antimikrobieller Peptide, welche die direkte Zerstörung eindringender Pathogene fördern, und induziert die Rekrutierung von Granulozyten, die zur Eradikation von Pathogenen in frühen Phasen der Infektion beitragen [16]. IL-17 spielt nachweislich eine entscheidende Rolle bei der Abwehr gegen Pilze [17–19]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Inhibierung von IL-17 mit Candida-Infektionen in Verbindung gebracht wird. Während die Infektionsraten unter Secukinumab im Allgemeinen mit denen des Anti-TNF-Blockers Etanercept vergleichbar waren, traten Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger auf als unter Etanercept [4, 13]. Diese Infektionen waren alle nicht schwerwiegend, erforderten keine Unterbrechung der Behandlung, waren nicht invasiv und führten nicht zu chronischer mukokutaner Candidose. Wiederkehrende Candida-Infektionen traten unter Secukinumab noch weniger häufig auf und waren meist assoziiert mit beeinflussenden Faktoren wie der Einnahme von Antibiotika [20]. Somit sind Candida-Infektionen in den meisten Fällen leicht mit einer Standardtherapie zur Behandlung von Candida-Infektionen zu kontrollieren und erfordern weder einen Behandlungsabbruch noch eine Dosierungsanpassung (siehe Patientenfall 1). Dennoch müssen nationale Register noch zeigen, ob Anti-IL-17-Wirkstoffe unter Praxisbedingungen zu einem Übermass an Pilzinfektionen führen, da beeinflussende Faktoren – wie die Einnahme von Antibiotika, die gleichzeitige Behandlung mit systemischen Corticosteroiden, Diabetes oder Alkoholismus – in dieser Patientenkohorte häufiger auftreten. Einige Autoren sind der Ansicht, dass die Häufigkeit von Candida-Infektionen ausserhalb klinischer Studien höher sein könnte [21] und dass einige dieser Infektionen eine systemische Behandlung erforderten. Es gibt jedoch derzeit keine beschriebenen Fälle von systemischen und chronischen Infektionen.

Primäre Immundefekte im IL-17-Signalweg sind mit *Candida albicans* sowie – in geringerem Ausmass – mit *Staphylococcus aureus*-Infektionen assoziiert. Sie werden nicht mit *Mycobacterium tuberculosis*-Infektionen in Verbindung gebracht, da IL-17 keine wichtige direkte Rolle beim Schutz vor intrazellulären Pathogenen spielt [16].

Dementsprechend wurde bisher bei über 160.000 weltweit mit Secukinumab behandelten Patienten keine Reaktivierung einer latenten Tuberkuloseinfektion beschrieben, obwohl der Tuberkulosestatus nicht in allen Secukinumab-Studien ausgewertet wurde [13, 22]. Trotzdem ist es möglich, dass TH17-Zellen indirekt zum Schutz vor Infektionen mit Mykobakterien beitragen, da IL-17 an der Granulombildung beteiligt ist [23]. Deshalb wird eine Untersuchung auf eine latente Tuberkuloseinfektion vor der Behandlung mit Secukinumab empfohlen. Wie bei allen Biologika sollte bei Patienten mit einem positiven Tuberkulose-Screening, gemäss den aktuellen Empfehlungen der Schweizer Lungenliga, einen Monat vor Behandlungsbeginn mit Secukinumab eine Chemoprophylaxe initiiert werden. (Rifampicin: 10 mg/kg täglich bis zu maximal 600 mg/Tag über 4 Monate oder Isoniazid: 5 mg/kg bis zu maximal 300 mg/Tag über 9 Monate) [24].

## Impfungen

Der Impfstatus des Patienten sollte vor Behandlungsbeginn überprüft werden. Eine Impfung gegen *Streptococcus pneumoniae* und Influenza wird für alle Patienten empfohlen. Inaktivierter Influenza-Impfstoff ist sicher und bei Patienten, die mit Biologika behandelt werden, ausreichend immunogen und sollte saisonal verabreicht werden. Zusätzlich sollten Personen aus dem jeweiligen Haushalt des Patienten sowie in seinem engeren Umfeld ebenfalls ermuntert werden, eine Influenza-Impfung zu machen. [25]. Wie bei allen Biologika ist die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs während der Behandlung mit Secukinumab sowie während der Phase der immunsupprimierenden Wirkung untersagt. Diese entspricht mindestens dem 5-fachen der Halbwertszeit des Medikaments (etwa 5 x 4 Wochen für Secukinumab). Beispiele für Lebendimpfstoffe sind der saisonale, trivalente, attenuierte Influenza-Lebendimpfstoff (intranasal) sowie die Impfstoffe gegen Varizella-Zoster-Virus, Rotavirus, Masern, Mumps und Röteln, Polio (oral), Pocken, Gelbfieber, Typhus (oral, attenuiert) und Tuberkulose (BCG). Die Behandlung mit Secukinumab kann 4 Wochen nach der Verabreichung eines Lebendimpfstoffs wieder aufgenommen werden.

## Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Die gastrointestinale Anamnese vor Beginn der Behandlung mit Anti-IL-17-Wirkstoffen sollte immer die Symptome sowie die bisherige und aktuelle persönliche und familiäre Vorgeschichte entzündlicher Darmerkrankungen beinhalten. Im Allgemeinen haben Psoriasis-Patienten ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko, an komorbidem Morbus Crohn zu erkranken, und ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für Colitis ulcerosa [26]. Trotz der anfänglich hohen Erwartungen wurde die Entwicklung von Secukinumab zur Behandlung von Morbus Crohn gestoppt, nachdem eine Proof-of-Concept-Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit und im Vergleich zum Placebo häufigeren unerwünschten Ereignissen vorzeitig beendet wurde [27]. Des Weiteren wurden bei Psoriasis-Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, das Auftreten oder eine Verschlimmerung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen berichtet [28]. Die expositionsbereinigte Inzidenzrate entzündlicher Darmerkrankungen war niedrig und zwischen Patienten, die Secukinumab erhielten, und Patienten, die Etanercept erhielten, vergleichbar [28]. Eine gepoolte Analyse von 10 klinischen Studien mit Psoriasis-Patienten ergab keinen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Secukinumab und dem Auftreten oder der Verschlimmerung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [13]. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist jedoch Vorsicht geboten, da die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse niedrig war [29]. Eine eingehendere Untersuchung dieser Frage anhand von Langzeitdaten und nationalen Registern ist erforderlich.

Daher sollten bei Patienten, die in der Vergangenheit oder aktuell an einem aktiven Morbus Crohn oder einer aktiven Colitis ulcerosa litten/leiden, zunächst alternative Behandlungsoptionen – wie Anti-TNF-Antikörper oder Ustekinumab, die sich positiv auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen auswirkten – in Erwägung gezogen werden. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, ist Vorsicht geboten und es ist empfehlenswert, vor dem Behandlungsbeginn mit Secukinumab einen Facharzt bzw. eine Fachärztin für Gastroenterologie zu konsultieren.

### Therapiebeginn und -überwachung

Die im folgenden Kapitel aufgeführten Empfehlungen zu Untersuchungen und Vorsichtsmassnahmen, die bei der Secukinumab-Behandlung zu berücksichtigen sind, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Secukinumab sollte nach einer Phototherapie eingesetzt werden, wenn systemische Therapien, wie Ciclosporin, Methotrexat und Acitretin, die in erster Behandlungslinie eingesetzt werden, keine Wirkung zeigten, kontraindiziert sind oder abgebrochen werden mussten [1]. Alle Patienten, die für Biologika-Therapien in Frage kommen, sollten auf der Grundlage von qualitativ hochwertigen, evidenzbasierten Informationen über die Risiken und Vorteile dieser Behandlungen aufgeklärt werden und eine angemessene Bedenkzeit für ihre Entscheidung erhalten. Während der Behandlung müssen Patienten angewiesen werden, im Falle von unerwünschten Ereignissen, einschliesslich Anzeichen und Symptomen schwerer Infektionen, ärztlichen Rat einzuholen. Die abnehmbaren Kappen des Cosentyx SensoReady® Fertigspritzens und der Fertigspritze enthalten Naturkautschuklatex, der bei Personen, die empfindlich auf Latex reagieren, allergische Reaktionen hervorrufen kann [1]. Die empfohlene Dosierung von Secukinumab beträgt 300 mg, welche als zwei subkutane Injektionen zu je 150 mg verabreicht werden, und in der Induktionsphase in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von 300-mg-Injektionen subkutan alle 4 Wochen ab Woche 4 im Rahmen einer Erhaltungsdosierung. Der Übergang von niedermolekularen Therapien (MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast) zu Secukinumab kann normalerweise ohne Auswaschphase erfolgen. Bei Versagen einer anderen Biologika-Therapie kann die Behandlung mit Secukinumab am Tag der nächsten geplanten Verabreichung begonnen werden. Bei einem Wechsel von Anti-TNF $\alpha$ , Ustekinumab oder Ixekizumab zu Secukinumab kann die Behandlung bereits 2–4 Wochen nach der letzten Dosis des Vorgängermedikaments begonnen werden [15]. Die primäre Wirksamkeit sollte bei Patienten, die mit Secukinumab behandelt werden, nach 3 Monaten beurteilt werden. Danach sollten regelmässig alle 3–6 Monate klinische und Labor-Untersuchungen stattfinden, um die (Aufrechterhaltung der) Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapietreue zu evaluieren. Es wird eine Bewertung des Schweregrads der Erkrankung anhand von PASI, BSA und DLQI empfohlen. Während der Behandlung sollten die Patienten entsprechend der Krankengeschichte, dem klinischen

Status und einer möglichen Exposition (vor allem von Tuberkulose und Hepatitis) auf Infektionen untersucht werden. Patienten, bei denen eine ungeklärte Erhöhung der Leberenzyme eintritt, sollten erneut auf Virushepatitis getestet werden. Bei Patienten, die Symptome einer HIV-Serokonversion aufweisen, sollte eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Die regelmässigen Laborkontrollen sollten Differentialblutbild, Leberenzyme, Serumkreatinin und optional C-reaktives Protein (CRP) umfassen. Bemerkenswerterweise wurden bei mit Secukinumab behandelten Patienten Fälle von Neutropenie beschrieben. [13]. Die mit Secukinumab in Verbindung gebrachte Neutropenie scheint jedoch vorübergehender Natur und nicht mit der Entwicklung von Infektionen verbunden zu sein. Daher ist im Fall einer Neutropenie ohne damit verbundenen Symptomen keine Unterbrechung der Therapie mit Secukinumab erforderlich. Aufgrund der Rolle, die IL-17 bei der Granulopoese und dem Neutrophilentransport spielt, sollte die Neutrophilenzahl dennoch regelmässig überwacht werden [25, 30]. Besonders Patienten mit Fieber ungeklärter Ursache sollten umgehend auf eine mögliche Neutropenie untersucht werden und Fälle von Neutropenie 4. Grades sollten weiter monitoriert werden.

### Behandlungsunterbrechungen

Psoriasis ist eine chronische, in Schüben verlaufende Krankheit, die eine Langzeitbehandlung erfordert. Im Allgemeinen führt eine kontinuierliche Behandlung mit Biologika zu einer höheren Wirksamkeit als eine Behandlung mit Unterbrechungen [31]. Bei schweren Bakterien-, Viren- oder systemischen Pilzinfektionen sollte die Behandlung mit Secukinumab allerdings vorübergehend unterbrochen werden, kann jedoch nach Abklingen der Infektion wieder fortgeführt werden. Im Fall einer Schwangerschaft wird empfohlen, die Behandlung bis zum Ende von Schwangerschaft und Stillzeit zu unterbrechen. Nach Meinung der Autoren – und trotz mangelnder Daten zur männlichen Fertilität – können Männer, die planen ein Kind zu zeugen, die Behandlung fortsetzen. Vor geplanten chirurgischen Eingriffen wird empfohlen, die Behandlung mit Biologika für einen Zeitraum von 3–5 Halbwertszeiten des Medikaments (etwa 3–5 Monate bei Secukinumab) auszusetzen, um einem möglichen erhöhten Risiko für postoperative Infektionen vorzubeugen. Einzelberichte haben gezeigt, dass 4 Wochen ausreichend sein können, was ebenfalls in die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie aufgenommen wurde [32]. Die Behandlung mit Secukinumab kann fortgesetzt werden, sobald die Wundheilung abgeschlossen ist. Interessanterweise zeigte eine aktuelle Studie, dass bei einem Behandlungsabbruch 21 % der Patienten ohne jegliche Behandlung ein Jahr lang weiterhin eine erscheinungsfreie Haut aufwiesen und 10 % zwei Jahre lang rezidivfrei blieben [33]. Ähnliche Fälle wurden unter Praxisbedingungen in der Schweiz beobachtet (siehe Patientenfall 2 zum Thema Krankheitsmodifizierung).

Tabelle 4 – Überwachung während der Behandlung mit Secukinumab

Untersuchungen/Anamnese/ Vorsichtsmassnahmen	Obligatorisch	Empfohlen/optional
<b>Allgemeine Untersuchung</b>	Kontrollen, alle drei Monate ( <b>3–6 Monate</b> ): • Differentialblutbild (auch Überprüfung auf Neutropenie oder Panzytopenie) • Leberenzyme (ASAT, ALAT, $\gamma$ -GT, alkalische Phosphatase), Amylase, Lipase – keine Bestimmung erforderlich • Kreatinin	• C-reaktives Protein
<b>Candida-Infektionen</b>	Keine Behandlungsunterbrechung erforderlich, Behandlung der Candida-Infektion. Bei schwerer Candida-Infektion Abbruch der Behandlung (wie bei allen anderen Infektionen)	

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Secukinumab neben der Behandlung von Psoriasis-Symptomen in einer Subpopulation von Patienten auch den Krankheitsverlauf verändern könnte. Insbesondere bei Patienten, die vor Behandlungsbeginn länger erkrankt waren, war die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall bei Unterbrechung der Behandlung mit Secukinumab erhöht. Dies weist auf die potenzielle Bedeutung einer frühzeitigen Intervention bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis hin [33]. Ausserdem könnten Patienten von flexiblen Dosierungsintervallen profitieren. Auch wenn eine klinische Studie (Novartis Studie CAIN457A3302, OPTIMISE [34]), in der die Wirksamkeit einer flexiblen Dosierung untersucht wurde, ergab, dass ein Intervall von 4 Wochen das beste Behandlungsschema war, müssen derzeit laufende nationale Register diese Möglichkeiten weiter klären.

#### Wiederaufnahme der Behandlung mit Secukinumab

Bei Patienten, die nach einer Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten und die Behandlung mit Secukinumab wieder aufnahmen, wurde die klinische Wirksamkeit in den meisten Fällen wieder erreicht. Die Analyse der Phase-III-Verlängerungsstudien ERASURE und FIXTURE ergab, dass 94 % der PASI 75-Responder, die nach einem Rezidiv erneut mit der zugelassenen Secukinumab-Dosierung von 300 mg behandelt wurden, innerhalb von 16 Wochen wieder ein PASI 75-Ansprechen aufwiesen [35]. Das Sicherheitsprofil von Secukinumab war günstig und stimmte mit früheren Berichten überein. Bei erneuter Behandlung kam es nicht zur Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff [35].

#### Behandlungsabbruch

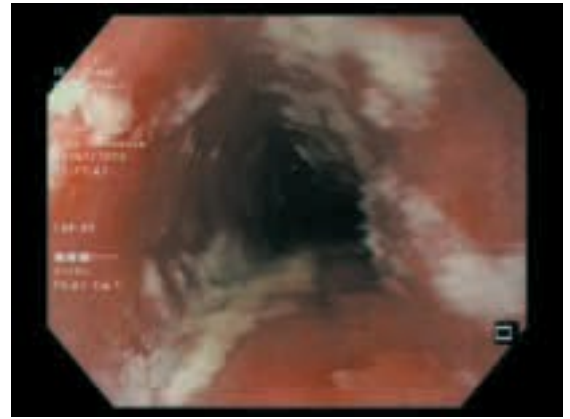
Die Behandlung mit Secukinumab sollte abgebrochen werden, falls schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen oder maligne Tumoren (mit Ausnahme von weissem Hautkrebs) auftreten, bzw. wenn Secukinumab innerhalb von 3–4 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Wirkung zeigt (primäre Unwirksamkeit). Laut den aktuellen Behandlungszielen für Psoriasis sollte die Behandlung angepasst werden, wenn kein PASI 50-Ansprechen erreicht wird oder wenn zwar ein Ansprechen zwischen PASI 50 und PASI 75 erreicht wird, der DLQI jedoch weiterhin bei > 5 liegt. Wird ein PASI 75-Ansprechen erreicht, kann die Behandlung fortgeführt werden.

#### Fazit

Klinische Studien haben gezeigt, dass Secukinumab eine hohe und anhaltende Wirksamkeit bei der Behandlung von Plaque-Psoriasis aufweist. Das Sicherheitsprofil von Secukinumab ist günstig und im Rahmen der Pharmakovigilanz nach Markteinführung ergaben sich bei weltweit über 160.000 mit Secukinumab behandelten Patienten keine neuen Sicherheitssignale. Patienten, die mit Secukinumab behandelt werden, sollten jedoch auf Candidose überwacht werden, welche gegebenenfalls problemlos mit der Standardtherapie behandelt werden kann. Bis weitere Daten von Registern zur Verfügung stehen, ist bei Patienten mit potenziellen oder diagnostizierten entzündlichen Darmerkrankungen Vorsicht geboten. In diesen Fällen sollten Dermatologen das Risiko vor Beginn der Behandlung mit einem Gastroenterologen besprechen. Dank eines Sicherheitsprofils, das mit dem von TNF- $\alpha$ - und IL12/23-Inhibitoren vergleichbar ist, und einer ausgezeichneten Wirksamkeit, stellt Secukinumab eine wertvolle Behandlungsoption für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis dar.

#### Interessante Fallbeispiele

Patientenfall 1: Der 52-jährige männliche Patient leidet an schwerer Plaque-Psoriasis, seitdem er 14 Jahre alt ist.



Neben einem Typ-II-Diabetes weist der Patient eine unbehandelte chronische Hepatitis-C-Infektion und eine ausgeheilte Hepatitis-B-Infektion (Antigen-negativ) auf. Abgesehen von der topischen Therapie wurde seine Psoriasis mit Phototherapie behandelt (PUVA; UVB 311 nm +/- Dithranol, mit nur vorübergehender Wirkung), Etanercept (primäre Unwirksamkeit) und Adalimumab (sekundärer Wirksamkeitsverlust). Nach Rücksprache mit den Gastroenterologen wurde die Behandlung mit Secukinumab eingeleitet. Nach 2 Monaten wurde er mit Halsschmerzen und einer beginnenden Gewichtsabnahme in der Klinik vorgestellt. Eine Endoskopie bestätigte die Verdachtsdiagnose Candida-Ösophagitis. Der Patient wurde systemisch mit Fluconazol behandelt, während er seine Secukinumab-Behandlung fortsetzte. Nach einer zweiten Episode von Candida-Ösophagitis, die 5 Monate nach Beginn der Anti-IL17-Therapie eine erneute systemische Behandlung mit Fluconazol erforderlich machte, blieb der Patient rezidivfrei und zeigt nach 30-monatiger Behandlung mit Secukinumab weiterhin ein sehr gutes klinisches Ansprechen (*Fall aus CC, CHUV*).

Fall 2: Die 67-jährige weibliche Patientin litt seit einem Jahr unter schwerer Plaque-Psoriasis.

#### Vor Beginn der Behandlung mit Secukinumab





Während der Behandlung mit Secukinumab zeigte sie ein PASI 100-Ansprechen. Die Behandlung wurde schliesslich nach einem Jahr aufgrund einer grossen elektiven Zahnoperation unterbrochen. Da die Patientin trotz Behandlungsunterbrechung weiterhin ein vollständiges klinisches Ansprechen (PASI 100) zeigte, wurde die Behandlung mit Secukinumab nicht wieder aufgenommen. Auch 24 Monate nach Beendigung der Secukinumab-Behandlung zeigt die Patientin weiterhin keine Symptome einer rekurrenten Psoriasis (*Fall aus CC, CHUV*).

#### Anerkennung

Diese Empfehlungen entsprechen denen des Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT).

#### Interessenkonflikt und Finanzierung

Prof. Curdin Conrad war als wissenschaftlicher Berater und/oder klinischer Studienleiter für AbbVie, Actelion, Almirall, Amgen, Celgene, Janssen, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis und Pfizer tätig.

Prof. Wolf-Henning Boehncke erhielt Honorare als Redner oder Berater der folgenden Unternehmen: AbbVie, Almirall, BMS, Celgene, Janssen, Leo, Lilly, Novartis, Sanofi, UCB.

Dr. Antonio Cozzio war als wissenschaftlicher Berater und/oder klinischer Studienleiter und/oder vergüteter Redner für AbbVie, Actelion, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Sanofi tätig.

Dr. Lars French war als wissenschaftlicher Berater und/oder klinischer Studienleiter für AbbVie, Amgen, Celgene, Janssen, Lilly, Novartis und Pfizer tätig.

Prof. Michel Gilliet erhielt Honorare als Redner oder Berater von AbbVie, Novartis, Lilly, Celgene, Amgen, Sanofi, Medimmune, Genentech, Roche, Nestlé Skin Health und Castle Creek.

Dr. Emmanuel Laffitte erhielt Honorare als Redner oder Berater der folgenden Unternehmen: AbbVie, Celgene, Janssen, Leo, Lilly, Novartis.

Prof. Peter Häusermann erhielt Honorare als Redner oder Berater der folgenden Unternehmen: AbbVie, Almirall, Celgene, Janssen, Leo, Lilly, Novartis.

Prof. Alexander Navarini war als wissenschaftlicher Berater und/oder klinischer Studienleiter für AbbVie, Amgen, Celgene, Janssen, Lilly, Novartis, Galderma, MSD, Almirall und Pfizer tätig.

Dr. Markus Streit erhielt Honorare als Redner oder Berater der folgenden Unternehmen: AbbVie, Almirall, Celgene, Janssen, Leo, Lilly, Novartis, Pfizer

Prof. Nikhil Yawalkar erhielt Honorare als Redner oder Berater der folgenden Unternehmen: AbbVie, Almirall, Celgene, Galderma, Janssen, Leo, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB.

#### Literatur

1. Cosentyx® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch.
2. Conrad, C. and M. Gilliet, Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. 54(1): p. 102-113.
3. Hawkes, J.E., et al., Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. J Immunol, 2018. 201(6): p. 1605-1613.
4. Langley, R.G., et al., Secukinumab in plaque psoriasis-- results of two phase 3 trials. N Engl J Med, 2014. 371(4): p. 326-38.
5. Blauvelt, A., et al., Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol, 2015. 172(2): p. 484-93.
6. Paul, C., et al., E cacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. 29(6): p. 1082-90.
7. Mrowietz, U., et al., Secukinumab retreatment-asneeded versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). J Am Acad Dermatol, 2015. 73(1): p. 27-36 e1.
8. Thaci, 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(3): p. 400-9.
9. Blauvelt, A., et al., Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol, 2017. 76(1): p. 60-69 e9.
10. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaquetype Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406938>.
11. Puig, L., PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. 29(4): p. 645-8.
12. Bissonnette, R., et al., Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. 32(9): p. 1507-1514.
13. van de Kerkhof, P.C., et al., Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol, 2016. 75(1): p. 83-98 e4.
14. Boehncke, W.H., et al., The dermatologists' role in managing psoriatic arthritis: results of a Swiss Delphi exercise intended to improve collaboration with rheumatologists. Dermatology, 2015. 230(1): p. 75-81.
15. Kolios, A.G., et al., Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. Dermatology, 2016. 232(4): p. 385-406.
16. Weaver, C.T., et al., The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. Annu Rev Pathol, 2013. 8(1): p. 477-512.
17. Milner, J.D., et al., Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. Nature, 2008. 452(7188): p. 773-6.
18. Chamilos, G., et al., Generation of IL-23 producing dendritic cells (DCs) by airborne fungi regulates fungal pathogenicity via the induction of T(H)-17 responses. PLoS One, 2010. 5(9): p. e12955.
19. Puel, A., et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. Science, 2011. 332(6025): p. 65-8.

20. Conrad, C., et al., Secukinumab-treated subjects experience low rates of Candida and recurrent Candida infections: A pooled analysis from 10 phase 2 and 3 clinical studies in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2016. 74(5). Presented at the annual meeting AAD 2016.
21. van den Reek, J., et al., Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*, 2018. 98(7): p. 648-654.
22. Kammüller, M., et al., Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology*, 2017. 6(8): p. e152.
23. Okamoto Yoshida, Y., et al., Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *J Immunol*, 2010. 184(8): p. 4414-22.
24. Barben, J., et al., Handbuch Tuberkulose, in Lugenliga Schweiz. 2012, <http://www.sgpp-sspp.ch/de/tuberkulose.html>
25. Delaloye, J., et al., 88 - Infections Associated with Immunobiologics, in Infectious Diseases (Fourth Edition), J. Cohen, W.G. Powderly, and S.M. Opal, Editors. 2017, Elsevier. p. 796-804.e2.
26. Cohen, A.D., J. Dreiher, and S. Birkenfeld, Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009. 23(5): p. 561-5.
27. Hueber, W., et al., Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*, 2012. 61(12): p. 1693-700.
28. Blauvelt, A., Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15(10): p. 1413-20.
29. Verstockt, B., et al., A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf*, 2017. 16(7): p. 809-821.
30. Krstic, A., et al., The potential of interleukin-17 to mediate hematopoietic response. *Immunol Res*, 2012. 52(1-2): p. 34-41.
31. Brezinski, E.A. and A.W. Armstrong, Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e33486.
32. Empfehlung perioperatives Management von Basistherapeutika bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, in Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. <https://www.rheuma-net.ch/de/dok/sgr-dokumente/behandlung/therapie/weitere>
33. Lebwohl, M.G., et al., Long-term Psoriasis Control Following Secukinumab Discontinuation Indicates Disease Modification of Moderate to Severe Psoriasis: Clinical and Mechanistic Results. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017. Presented at the annual meeting MauiDerm 2017.
34. Reich, K., et al., Secukinumab Optimised Dosing in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis and PASI  $\geq 75$  to  $< 90$  Response at Week 24: Results from the OPTIMISE Study. Presented at the annual meeting EADV 2018.
35. Blauvelt, A., et al., Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2017. 177(3): p. 879-881.