

Izokibep: Kleines Protein mit Potenzial bei Psoriasis-Arthritis

Izokibep inhibiert Interleukin-17A mit hoher Affinität und könnte durch seine kleine Größe besser den Ort der Entzündung erreichen. In einer neuen Phase-II-Studie zeigte Izokibep gute Ergebnisse.



Interleukin (IL)-17A spielt als proinflammatorisches Zytokin eine zentrale Rolle in der Pathogenese der **Psoriasis-Arthritis (PsA)**. Neue Therapien, die auf Zytokine wie IL-17, Tumornekrosefaktor (TNF) oder IL-23 abzielen, haben die Behandlung zwar verbessert, jedoch erreichen weniger als 50 % der Patienten eine mindestens 50 %-ige Verbesserung nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR50-Response) nach sechs Monaten. Außerdem stellen schwer behandelbare Manifestationen wie Enthesitis weiterhin eine Herausforderung dar.

Izokibep ist ein neuartiges, niedermolekulares Protein-Therapeutikum, das IL-17A mit hoher Affinität hemmt. Seine geringe Größe von nur 18,6 kDa und eine Albumin-Bindungsdomäne könnten eine längere Halbwertszeit und eine bessere Gewebepenetration im Vergleich zu **monoklonalen Antikörpern** ermöglichen, die meist etwa 150 kDa groß sind.

Izokibep bei Psoriasis-Arthritis

In einer neuen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Izokibep bei Erwachsenen mit aktiver PsA untersucht. Insgesamt wurden 135 PsA-Patienten 1:1:1 randomisiert und erhielten über 16 Wochen entweder Izokibep 40 mg, Izokibep 80 mg oder Placebo alle zwei Wochen subkutan.

Die PsA-Patienten hatten mindestens drei druckschmerzhaft und drei geschwollene Gelenke und sprachen unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika, konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs) oder **TNF-Inhibitoren** an. Patienten, die bereits IL-17- bzw. IL-17-Rezeptor-Inhibitoren erhalten haben, wurden von der **Studie** ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 16 eine ACR50-Response erreichten. Nach Woche 16 wurden Patienten im Placebo-Arm auf Izokibep 80 mg umgestellt. Die Studie wurde nach Abschluss der 16-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase administrativ beendet, um weitere Dosis-Findungsstudien zu beschleunigen.

Signifikante Verbesserung der Gelenksymptome und Krankheitsaktivität

In Woche 16 erzielten signifikant mehr Patienten unter Izokibep 80 mg eine ACR50-Response als unter Placebo (52 % vs. 13 %). Auch unter Izokibep 40 mg war die ACR50-Rate mit 48 % deutlich höher. Bereits in Woche zwölf zeigten sich signifikante Unterschiede (Izokibep 80 mg: 50 % vs. Placebo 6 %).

Eine ACR20-Response in Woche 16 erreichten 75 % der Patienten unter 80 mg Izokibep versus 26 % unter Placebo. Der hierarchisch nachfolgende Endpunkt ACR70 in Woche 16 wurde für die 80 mg Dosis knapp nicht erreicht (20 % vs. 5 % Placebo; $p=0,0678$).

Auch die minimale Krankheitsaktivität (MDA), ein Maß für umfassende Krankheitskontrolle, wurde in Woche 16 signifikant häufiger erreicht (80 mg: 39 %; 40 mg: 42 % vs. Placebo 5 %). Die Gelenkbeteiligung, gemessen an der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, nahm unter beiden Izokibep-Dosierungen bis Woche 16 signifikant stärker ab als unter Placebo. Ebenso zeigten sich signifikante Verbesserungen in den zusammengesetzten Aktivitätsindizes DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) und DAS28-CRP (Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein).

Hohe Ansprechraten bei Hautmanifestationen und Enthesitis

Patienten mit Psoriasis (>3 % Körperoberfläche betroffen) profitierten ebenfalls deutlich: Eine PASI75-Response (mindestens 75 % Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index) erreichten in Woche 16 über 80 % der mit Izokibep behandelten Patienten (80 mg: 85 %; 40 mg: 83 %) gegenüber 14 % unter Placebo. Eine vollständige Hauterscheinungsfreiheit (PASI100) wurde von 37 % (80 mg) bzw. 39 % (40 mg) im Vergleich zu 5 % unter Placebo erzielt. Auch die Nagelpsoriasis besserte sich signifikant.

Besonders hervorzuheben sind die Ergebnisse bei Enthesitis, einer oft schwer behandelbaren Manifestation. Bei Patienten mit einer Enthesitis zu Studienbeginn war diese in Woche 16 bei 88 % unter Izokibep 80 mg und 67 % unter 40 mg verschwunden, verglichen mit nur 11 % unter Placebo ($p=0,0001$ bzw. $p=0,0143$, post-hoc).

Auch bei Patienten mit Daktylitis zu Beginn wurde eine deutliche Besserung beobachtet. Die von Patienten berichteten Endpunkte wie Schmerz, Juckreiz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktionelle Einschränkung verbesserten sich unter Izokibep signifikant gegenüber Placebo.

Anhaltende Wirksamkeit und günstiges Sicherheitsprofil

Obwohl die Studie nach 16 Wochen administrativ beendet wurde, lagen für 59 Patienten Daten bis Woche 46 vor. In der Gruppe, die von Beginn an Izokibep 80 mg erhielt, stiegen die Ansprechraten tendenziell weiter an. Patienten, die von Placebo auf Izokibep 80 mg wechselten, zeigten ab Woche 24 vergleichbare Ansprechraten wie die initiale 80 mg-Gruppe. Unter Izokibep 40 mg blieben die Raten zwischen Woche 16 und 46 meist stabil.

Izokibep erwies sich als gut verträglich. Bis Woche 16 traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) bei 55 % (80 mg), 66 % (40 mg) und 52 % (Placebo) auf. Die häufigsten TEAEs unter Izokibep waren Reaktionen bzw. Erytheme an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen waren meist mild bis moderat und nahmen bei späteren Injektionen ab. Zwei Patienten (5 %) brachen die Behandlung mit 40 mg Izokibep wegen Reaktionen bzw. Erytheme an der Injektionsstelle ab.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den ersten 16 Wochen nicht auf. Ein Fall von milder vulvovaginaler [Candidiasis](#) wurde in der 40 mg-Gruppe berichtet. Fälle von [chronisch-entzündlicher Darmerkrankung](#) wurden nicht beobachtet. Zwischen Woche 16 und 46 wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Sieben Patienten erlitten acht schwere unerwünschte Ereignisse in diesem Zeitraum, jedoch ohne erkennbares Muster.

Höhere Dosierungen möglich?

Diese [Phase-II-Studie](#) demonstriert eine signifikante Wirksamkeit von Izokibep 80 mg und 40 mg gegenüber Placebo bei Patienten mit aktiver PsA über 16 Wochen, mit anhaltenden oder sich verbessernden Effekten bis Woche 46. Besonders die hohen Raten an Enthesitis-Resolution sind vielversprechend und könnten auf die besonderen molekularen Eigenschaften von Izokibep (kleine Größe, hohe Affinität) zurückzuführen sein, die eine bessere Penetration in schwer zugängliche entzündete Gewebe ermöglichen könnten.

Das Sicherheitsprofil war insgesamt günstig und entsprach dem anderer IL-17A-Inhibitoren, wobei die Raten für Candida-Infektionen in dieser Studie niedrig erschienen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren milde bis moderate Reaktionen an der Injektionsstelle.

Limitationen der Studie sind die relativ kleine Stichprobengröße und die vorzeitige administrative Beendigung nach 16 Wochen, was die Interpretation der längerfristigen Wirksamkeit einschränkt, da nur Daten für einen

Teil der Patienten beobachtet wurden. Zudem war die Studie nicht darauf ausgelegt, die beiden Izokibep-Dosen direkt miteinander zu vergleichen.

Die Ergebnisse stützen jedoch die weitere klinische Entwicklung von Izokibep für die Behandlung der PsA. Die Dosis-abhängigen Verbesserungen und das Fehlen einer dosislimitierenden Toxizität legen nahe, dass höhere Dosierungen, wie sie bereits in Studien zu anderen untersucht werden, potenziell zu noch besseren klinischen Ergebnissen führen könnten.

Autor:

[Daniel Markett](#)

Stand:

19.05.2025

Quelle:

Taylor et al. (2025): Efficacy and safety of izokibep in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*,

DOI: [10.1016/j.ard.2025.02.019](https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.02.019).