

Zeitlicher Verlauf der Secukinumab-Menge im Körper

Um den Verlauf, den Erfolg und unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie mit Secukinumab (Cosentyx®) besser verstehen zu können, ist es interessant den zeitlichen Verlauf der Konzentration von Secukinumab im Körper zu betrachten. Aufgrund der vielen individuellen Einflussfaktoren auf Resorption, Elimination und Wirkung von Secukinumab kann dies im Folgenden nur stark vereinfacht, näherungsweise und qualitativ geschehen.

Durchgängig kann natürlich, da die Wirkung von Secukinumab auf individuelle Menschen und nicht z. B. auf standardisierte Zellkulturen untersucht wird, nur eine Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ergebnisses, bzw. eine gewisse Bandbreite für Messwerte angegeben werden. Die Aussagen haben keine universelle Gültigkeit und Einzelfälle können und werden sehr wohl größere Abweichungen zeigen.

Zur Verdeutlichung der allgemeinen Situation in den Naturwissenschaften und der Medizin möchte ich das Beispiel der Körpergröße eines Menschen nennen. Für Babys kann die zu erwartende Körpergröße im Erwachsenenalter nur mit einer Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden. Diese Wahrscheinlichkeit wird von einer Verteilungskurve (-funktion) mathematisch beschrieben (Gaußsche Glockenkurve). Männer werden im Durchschnitt größer werden als Frauen, es gibt aber auch viele Frauen, die größer sind als viele der Männer.

Absolute Vorhersagen für ein Individuum sind nicht möglich, sondern nur die Angabe von statistisch ermittelten Wahrscheinlichkeiten. Letztendlich muss bei der Einzelperson im Erwachsenenalter mit einem Maßband nachgemessen werden. Als „normal“ wird dann ein Messwert bezeichnet, der häufig vorkommt.

Eine Körpergröße von 1,60 m für einen Mann und von 1,90 m für eine Frau sind dann auffallend, da nicht häufig vorkommend, aber völlig natürlich vorkommende Körpergrößen die keinen Krankheitswert haben müssen (aber auch da gibt es wieder Ausnahmen).

In der Forschung bewegt man sich an der Grenze des mehr oder weniger bekannten Wissens und über diese Grenze hinaus im Bestreben neue Erkenntnis zu erlangen und die Wissensgrenze zu verschieben. Dies gilt auch insbesondere für die medizinische und pharmakologische Forschung und die Entwicklung neuer Wirkstoffgruppen, wie z. B. die der Biologika.

Die allgemeine große Komplexität und die Schwierigkeit von pharmakokinetischen Aussagen für Wirkstoffe, insbesondere bei nicht vollständig bekannten Stoffwechselfvorgängen und bei einer zudem begrenzten Zahl untersuchter Probanden und Patienten, zeigt sich auch bei Secukinumab.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften können sich bei unterschiedlichen Krankheitsbildern mehr oder weniger unterscheiden.

Für die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Konzentration von Secukinumab im Körper interessant sind die in der Cosentyx® Fachinformation (von Novartis Pharma <https://www.fachinfo.de/pdf/020598>) auf Seite 13 unter Punkt 5.2 getroffenen Aussagen zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Secukinumab. Hier heißt es unter anderem:

„Die meisten pharmakokinetischen Eigenschaften, die bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beobachtet wurden, waren ähnlich.“

Die meisten Eigenschaften waren also ähnlich, d. h. häufige Ähnlichkeiten mit mehr oder minder großen Abweichungen.

Zur **Resorption**, also der Aufnahme von Secukinumab in den Blutkreislauf, heißt es in der Fachinformation:

*„Bei gesunden Probanden wurden **zwischen 2 und 14 Tagen** nach einer subkutanen **Einzeldosis von 300 mg** in flüssiger Formulierung Spitzenkonzentrationen von Secukinumab im Serum von **43,2 ± 10,4 µg/ml** erreicht.“*

Die Formulierung „Bei gesunden Probanden“ lässt auf eine Phase I Prüfung mit relativ wenigen, freiwilligen, gesunden Versuchspersonen schließen.

Wie oft, ob z. B. täglich, die Secukinumab Serumkonzentration laboranalytisch bestimmt wurde und so bei jedem einzelnen Probanden die Spitzenkonzentration von Secukinumab im Serum und der Tag des Erreichens dieser bestimmt wurde, ist mir unklar. Die erreichten Spitzenkonzentrationen liegen zwischen 32,8 µg/ml und 53,6 µg/ml, also im Bereich von 43,2 µg/ml **plus oder minus 24 Prozent** (rund einem Viertel).

*„Nach einer subkutanen Einzeldosis von entweder 150 mg oder **300 mg** bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurden gemäß einer Analyse der Populationspharmakokinetik **5 bis 6 Tage** nach Gabe Spitzenkonzentrationen von Secukinumab im Serum von $13,7 \pm 4,8$ µg/ml bzw. $27,3 \pm 9,5$ µg/ml erreicht.“*

Das genaue Vorgehen und die genauen Randbedingungen und Annahmen bei der Analyse sowie die Patientenanzahl werden nicht genannt. Vermutlich wurde hier im Mittel nach 5 bis 6 Tagen die Spitzenkonzentrationen von Secukinumab erreicht, ob die Spanne ebenfalls wie oben genannt von 2 bis 14 Tagen reichte, ist unklar. Die Spitzenkonzentration von Secukinumab im Serum lag im Mittel bei 13,7 µg/ml (für 150 mg Einzeldosis) und 27,3 µg/ml (für 300 mg Einzeldosis) **plus oder minus rund 35 Prozent** (unklar ist hierbei, ob es sich um die absolute Schwankungsbreite der Messwerte handelt oder um eine statistische Schwankungsbreite innerhalb derer z. B. 90 Prozent aller Messwerte liegen).

*„Die Pharmakokinetik von Secukinumab nach Einzel- und Mehrfachgabe bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde in mehreren Studien ermittelt, in denen intravenöse Dosen von $1 \times 0,3$ mg/kg bis 3×10 mg/kg und subkutane Dosen von 1×25 mg bis zu mehrfachen Dosen von 300 mg angewendet wurden. Die Exposition verhielt sich über alle Dosierungsregimes hinweg **dosisproportional**.“*
Dosisproportional bedeutet einen **linearen Zusammenhang**, auch **Linearität** genannt, zwischen der verabreichten Dosis und der Verfügbarkeit des Medikaments im Körper nach der Aufnahme. Ist die Geschwindigkeit der Vorgänge der Resorption, Verteilung oder Elimination der aktuellen Konzentration des Wirkstoffs proportional (in gleichen Zeiträumen findet die gleiche prozentuale Änderung der Konzentration statt), so spricht man von **Kinetik 1. Ordnung**. Dies bedeutet für die Elimination eine **exponentielle Konzentrationsabnahme** mit einer **konstanten Halbwertszeit**.

Die Konzentration C des Arzneimittels im Serum in Abhängigkeit von der Zeit t kann dann mit Hilfe einer **e-Funktion** (natürliche Exponentialfunktion) mathematisch beschrieben werden:

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e t}$$

C_0 ist hierbei die Anfangskonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$ und k_e ist die Eliminationskonstante für das untersuchte Arzneimittel unter den spezifischen Bedingungen (individuelle Einflussgrößen z. B. Nierenfunktion, Stoffwechselbesonderheiten, Enzymaktivität, usw.).

Es gilt ferner mit der **Halbwertszeit** $t_{1/2}$, der Zeit nach der die Konzentration auf die Hälfte abgenommen hat:

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$$

Im folgenden Diagramm 1 ist die exponentielle Abnahme der Konzentration für eine Halbwertszeit von $t_{1/2} = 4$ Wochen dargestellt. Vereinfachend wurde dabei angenommen, dass die verabreichte Dosis unmittelbar in das Serum übergeht (dies entspricht nicht der Realität bei Secukinumab, da dieses nicht intravenös, sondern subkutan gespritzt wird): Spitzenkonzentrationen nach 2 bis 14 Tagen, bzw. 5 bis 6 Tagen laut Fachinformation).

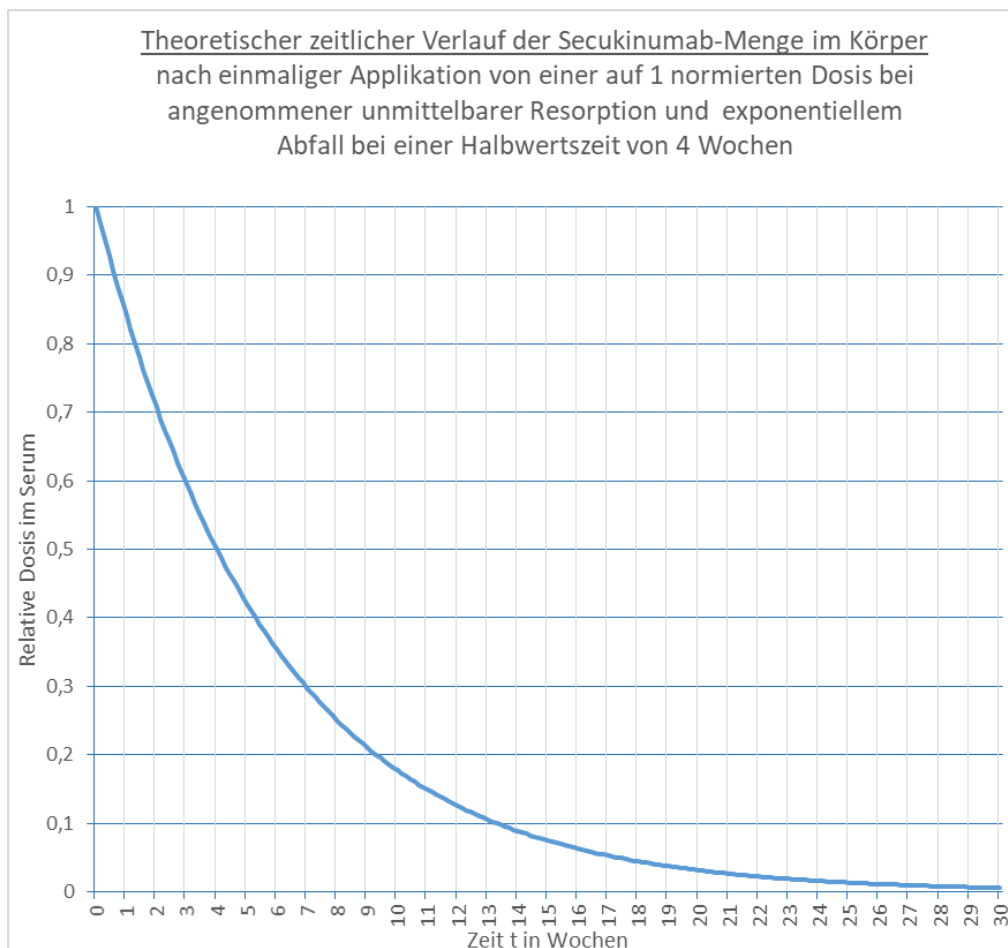


Diagramm 1: Exponentielle Abnahme (Kinetik 1.Ordnung) der Medikamentenkonzentration bei einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 4$ Wochen.

Bei wiederholter Applikation kommt zu der noch im Körper vorhandenen Medikamentenmenge immer wieder (regelmäßig) eine neue Dosis hinzu. Das Diagramm 2 stellt wiederum vereinfacht (Annahme der unmittelbaren Aufnahme der Dosis in das Serum) den theoretischen Verlauf der Secukinumab-Menge bei dem vom Hersteller für die Plaque-Psoriasis empfohlenen Therapieschema dar.

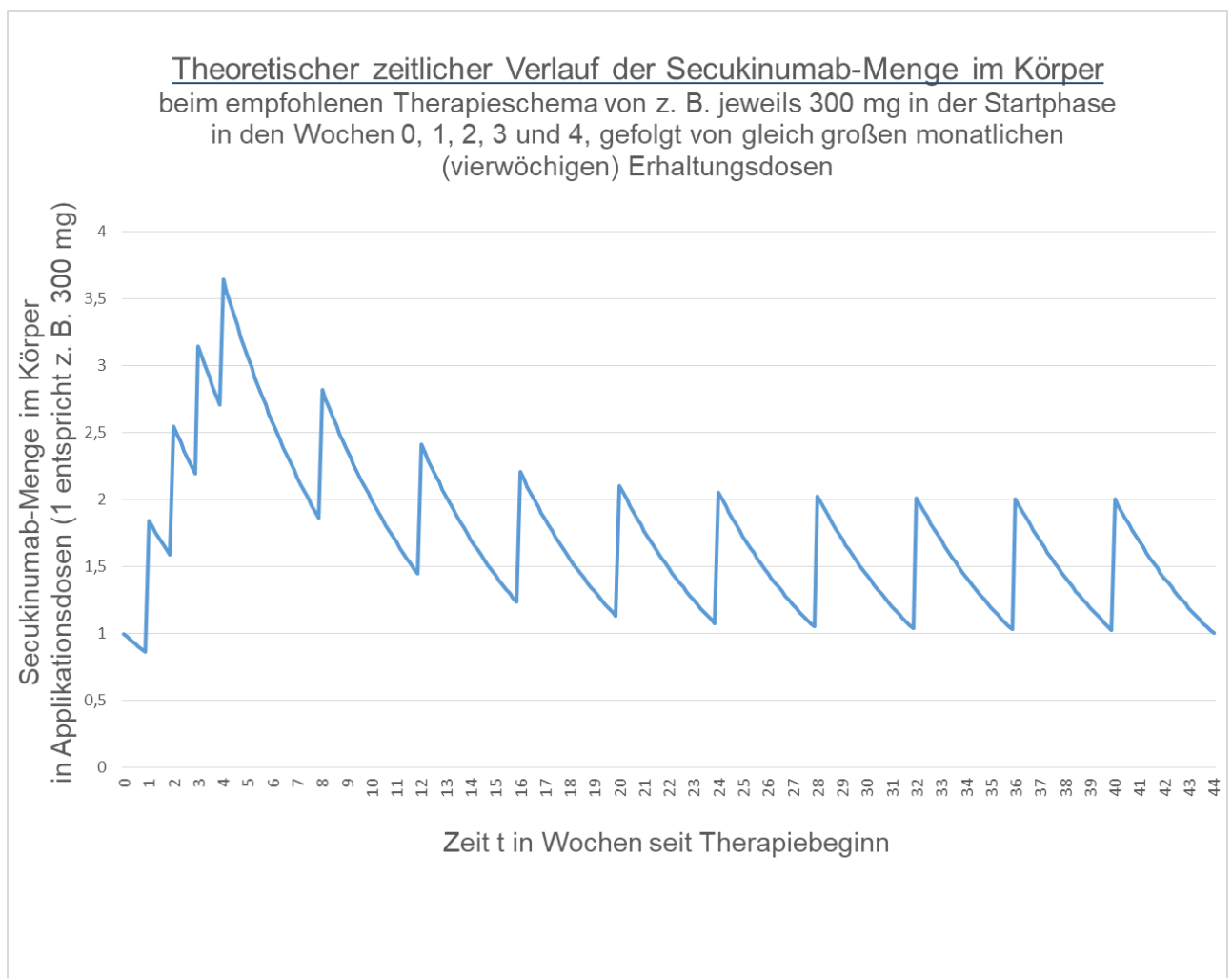


Diagramm 2: Vereinfacht dargestellter zeitlicher Verlauf der Medikamentenmenge im Körper beim empfohlenen Therapieschema

Nach rund 30 Wochen wird näherungsweise ein Steady-State („stetiger“ oder „stationärer Zustand“) erreicht, mit in diesem Fall der doppelten Secukinumab-Menge (2 Einheiten) wie zu Therapiebeginn (1 Einheit).

Dies stimmt mit der dies bezüglichen Aussage der Fachinformation überein:

*„In Datensimulationen betragen die Spitzenkonzentrationen im Steady-State ($C_{max,ss}$) nach subkutaner Anwendung von 150 mg oder **300 mg** 27,6 $\mu\text{g/ml}$ bzw. **55,2 $\mu\text{g/ml}$** . Die populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass unter monatlichen Dosierungsregimes der Steady-State nach 20 Wochen erreicht wird.“*

Die in der Fachinformation bei der subkutanen Anwendung von 300 mg Secukinumab genannte Spitzenkonzentration im Steady-State von 55,2 $\mu\text{g/ml}$ entspricht recht gut dem doppelten, weiter oben genannten erreichten Spitzenwert von $27,3 \pm 9,5 \mu\text{g/ml}$ nach einer subkutanen Einzeldosis von 300 mg bei Patienten mit Plaque-Psoriasis.

Die relative Höhe (relativ zur Höhe der Einzeldosis) des Steady-State hängt hierbei von der Halbwertszeit und dem zeitlichen Abstand der Wiederholungs-dosen ab.

Betrachtet man die absolute Höhe des Steady-State, z. B. in $\mu\text{g/ml}$, so ist dann auch noch die Größe der einzelnen Dosen (z. B. 150 mg oder 300 mg) zu berücksichtigen.