

Jahrgang 39

Nummer 10/2017

Silodosin (A. Röllin) 37Ein Alpha-Rezeptorblocker zur Behandlung von Miktionsbeschwerden bei älteren Männern, der gesamt-
haft kein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als andere Alphablocker aufweist.**Ixekizumab** (E. Gysling) 39Dieser Interleukin-17A-Antagonist ist bei einer Plaque-Psoriasis, die ungenügend auf andere Therapien
anspricht, wirksam. Der Wirkstoff ist bisher mit dem ähnlichen Secukinumab nicht verglichen worden.

Synopsis

Silodosin

A. Röllin

Mit Silodosin (Urorec[®]) ist seit Dezember 2016 neben Terazosin (Hytrin[®]), Alfuzosin (Xatral[®] und Generika) und Tamsulosin (Pradif[®], Omix[®] und Generika) der vierte Alphablocker, der zur Behandlung von Miktionsbeschwerden («Lower Urinary Tract Symptoms», LUTS) bei älteren Männern empfohlen wird, auf dem Schweizer Markt erhältlich. Die Substanz ist in Japan bereits seit 2006, in den USA seit 2008 und in der EU seit 2010 zugelassen.

Chemie/Pharmakologie

Wie die übrigen Alpharezeptorblocker hemmt Silodosin die Alpha-1-Adrenorezeptoren in der glatten Muskulatur von Prostata, Blase und Urethra und vermag so durch eine Entspannung der glatten Muskulatur sowohl obstruktive als auch irritative Miktionsbeschwerden bei Männern zu lindern. Von den Alpha-1-Adrenorezeptoren existieren die drei Untertypen Alpha-1a, Alpha-1b und Alpha-1d. Die Alpha-1a-Rezeptoren kommen hauptsächlich im Bereich der ableitenden Harnwege vor und scheinen in den Gefäßen kaum eine Rolle zu spielen. Da Silodosin in vitro eine stärker ausgeprägte Selektivität für den Alpha-1a-Rezeptor als alle anderen Alpharezeptorblocker zeigt (Alpha-1a zu Alpha-1b: Bindungsverhältnis von 162:1), verspricht man sich davon ein besonders günstiges Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Oral verabreichtes Silodosin wird gut resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach nüchterner Gabe innerhalb von ½ bis 1 Stunde erreicht, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 32% und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme um rund 30% reduziert. Silodosin wird zu 96% an Plasmaproteine gebunden und in hohem Masse durch Glukuronidierung (UGT2B7), Alkohol- und Aldehyddehydrogenase sowie Oxidation (hauptsächlich über das Zytochrom CYP3A4) metabolisiert. Silodosin ist auch ein Substrat des P-Glykoproteins. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich in metabolisierter Form zu gut einem Drittel über die Niere und knapp zwei Dritteln mit dem

Stuhl. Die terminale Halbwertszeit von Silodosin beläuft sich auf 13 Stunden, diejenige ihres Glukuronids (Hauptmetabolit) auf über 24 Stunden.¹

Klinische Studien

Insgesamt wurde Silodosin in vier randomisierten Phase-3-Studien mit *Placebo* verglichen. Bei der ersten, in Japan durchgeführten Studie wurde Silodosin in einer Dosierung von 4 mg zweimal täglich bei 457 Männern untersucht.³ Für die drei weiteren Studien (eine davon in Europa bei 955 Männern und zwei in den USA bei 923 Männern durchgeführt), auf welchen die europäische Zulassung hauptsächlich basiert, wurden 8 mg Silodosin einmal täglich verwendet.^{4,5} Abgesehen von diesem Dosierungsunterschied wurden alle vier Studien nach einem vergleichbaren Schema durchgeführt. Es wurden Männer im Alter von mindestens 50 Jahren mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und LUTS untersucht, die Studien liefen über 12 Wochen und als primärer Endpunkt galt die Differenz im «International Prostate Symptom Score» (IPSS; 0-35 Punkte: je höher die Punktzahl, desto stärker die Beschwerden). In allen Studien verbesserte sich der IPSS nach 12 Wochen mit Silodosin stärker als mit *Placebo*. Unter *Placebo* verbesserte sich der IPSS vom Ausgangswert (19-22 Punkte) im Mittel um 3,4 bis 4,7 Punkte; die *zusätzliche*, durch Silodosin erreichte Verbesserung betrug 2,3 bis 3,0 Punkte. Diese Resultate sind mit denjenigen anderer Alphablocker vergleichbar.³⁻⁵

Sowohl bei der europäischen wie bei den beiden amerikanischen Studien nahm ein Teil der Männer im Anschluss an die doppelblinde Phase über weitere 40 Wochen Silodosin (8 mg/Tag) im Rahmen einer offenen, nicht vergleichenden Verlängerungsstudie. Die nach 12 Wochen erreichte Wirkung blieb dabei auch über die restliche Zeit erhalten oder verbesserte sich nochmals minimal.^{6,7}

Im Rahmen eines weiteren Studienarms wurden Silodosin und *Placebo* in der japanischen Studie zusätzlich mit 0,2 mg *Tamsulosin* und in der europäischen Studie mit 0,4 mg *Tamsulosin* verglichen.^{3,4} In der japanischen Studie war Silodosin dabei *Tamsulosin* hinsichtlich Verbesserung des IPSS knapp überlegen, in der europäischen Studie (mit der bei uns üblichen 0,4-mg-Dosis) waren die beiden Behandlungen hingegen gleichwertig. In der Folge wurde Silodosin in verschiedenen weiteren Studien mit *Tamsulosin* verglichen. In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse wurden zu Silodosin 10 Studien mit insgesamt 1'708 Teilnehmern zusammengefasst. Dabei fand sich zwischen den beiden Substanzen *kein Unterschied* hinsichtlich Verbesse-

zung von IPSS und Lebensqualität. Die Qualität der Evidenz wurde allerdings als gering eingestuft.⁸

Für den Vergleich von Silodosin mit den beiden Alphablockern *Alfuzosin* und *Naftodipil* (in Europa nicht im Handel) liegen noch weniger aussagekräftige Daten vor, auch hier konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit gezeigt werden.⁸

In Rahmen der europäischen Zulassungsstudie zeigte Silodosin im Vergleich zu Placebo einen besonders günstigen Einfluss auf *Nykturie-Symptome* (sekundärer Endpunkt), der für die Tamsulosin-Gruppe nicht gezeigt werden konnte.⁴ Deshalb sowie aufgrund einer nachträglichen zusammengefassten Auswertung aller drei Zulassungsstudien und der Resultate einiger Beobachtungsstudien wird teilweise propagiert, dass sich Silodosin besonders für die Behandlung von Männern mit ausgeprägter Nykturie eigne.^{9,10} Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu geniessen, da es zu dieser Fragestellung keine direkten Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Alphablockern gibt. Neben der Verwendung bei Männern mit BPH/LUTS wurde Silodosin in verschiedenen Studien für die medikamentöse Unterstützung der Ausscheidung von *Uretersteinen* untersucht. Gemäss zwei neueren Meta-Analysen scheint es für diese Indikation wirksam und dabei gar Tamsulosin überlegen zu sein.^{11,12} Zu beachten dabei ist allerdings, dass Silodosin fast nur bei Männern untersucht worden und für diese Anwendung nicht offiziell zugelassen ist.

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen entsprechen weitgehend denjenigen anderer Alphablocker. Allerdings treten deutlich häufiger sexuelle Störungen auf, was vermutlich auf die ausgeprägte Selektivität für die Alpha-1a-Rezeptoren zurückzuführen ist. So wird über *retrograde Ejakulation* bei bis 23,6% (im direkten Vergleich mit Tamsulosin bei 14% gegenüber 2%) der Behandelten berichtet.^{1,4} Dabei kommt es häufig zu einer Abnahme der Anzahl Spermien im Ejakulat, was die Fertilität vorübergehend beeinträchtigen kann. Auch Fälle von erektiler Dysfunktion und verminderter Libido sind beschrieben.

Dagegen scheinen unerwünschte Wirkungen auf den Kreislauf wie Schwindel (2,1%) und orthostatische Hypotonie (1,3%) unter Silodosin etwas seltener aufzutreten. In der gemeinsamen Auswertung der amerikanischen und europäischen Zulassungsstudien unterschied sich die Rate kardiovaskulärer unerwünschter Wirkungen gar kaum von Placebo.

Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen sind Kopfschmerzen, verstopfte Nase oder Rhinorrhoe, Durchfall, Mundtrockenheit, Übelkeit, Hautausschläge, Leberfunktionsstörungen, Ikterus.¹ Da auch ein intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom auftreten kann, sollten Augenärzte und -ärztinnen unbedingt über die vorgängige Silodosin-Einnahme informiert werden, da dieses Problem noch Wochen nach Absetzen des Medikamentes auftreten kann.¹³

Interaktionen

Durch die gleichzeitige Anwendung anderer vasoaktiver Substanzen wie Antihypertensiva oder PDE5-Hemmer kann die Hypotonieneigung unter Silodosin verstärkt werden.

Aufgrund der ausgeprägten hepatischen Metabolisierung mit Einbezug der Zytochrome ist mit diversen pharmakokinetischen Interaktionen zu rechnen. Die gleichzeitige Einnahme von potenten CYP3A4-Hemmern (z.B. Itraconazol (Sporanox® u.a.), Voriconazol (Vfend® u.a.), Clarithromycin (Klacid® u.a.), Ritonavir (Norvir®), Grapefruitsaft) ist kontraindiziert, da dabei von einer deutlich erhöhten Silodosin-Exposition auszugehen ist. So konnte im Rahmen von Interaktionsstudien bei Kombination mit 400

mg Ketoconazol ein 3,7-facher Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Silodosin dokumentiert werden. Auch die gleichzeitige Einnahme von starken P-Glykoprotein-Hemmern wie beispielsweise Ciclosporin ist mit einem Anstieg der Silodosin-Plasmaspiegel verbunden und deshalb nicht zu empfehlen.¹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Silodosin (Urorec®) ist zur symptomatischen Behandlung der funktionellen Störungen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zugelassen und ist kassenzulässig. Es ist in Form von Hartkapseln zu 4 mg oder 8 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Silodosin im Tag. Die Kapsel sollte mit einem Glas Wasser als Ganzes geschluckt und zu einer Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit. Vor Therapiebeginn sollte ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden. Bei der Einnahme der ersten Dosis wird eine Überwachung hinsichtlich orthostatischer Hypotonie empfohlen. Bei leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei einer Niereninsuffizienz mässigen Ausmasses ist die Anwendung von Silodosin nicht empfohlen (falls trotzdem verwendet, sollte die Dosis auf maximal 4 mg pro Tag beschränkt werden), bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Die Kosten für die Behandlung mit Silodosin betragen 18.55 CHF pro Monat bei Verwendung einer Grosspackung. Die Kosten für ein Tamsulosin- oder Alfuzosin-Generikum belaufen sich ebenfalls auf 18 bis 19 Franken.

Kommentar

Die Hoffnung, dass Silodosin aufgrund seiner stärkeren Uroselektivität eine bessere symptomatische Wirkung auf die LUTS oder ein günstigeres Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen zeigen könnte, hat sich leider nicht erfüllt. Die stärkere Affinität zu den Alpha-1a-Rezeptoren scheint sich vor allem in der Art und Ausprägung von unerwünschten Wirkungen zu zeigen – so treten unter Silodosin viel häufiger sexuelle Nebenwirkungen auf. Dafür scheint die Substanz hinsichtlich Hypotonie-Neigung und Synkopen-Gefahr etwas besser verträglich zu sein als andere Alphablocker. Somit würde ich die Wahl des Alphablockers vor allem vom Risikoprofil des betroffenen Mannes bzw. von den zu erwartenden unerwünschten Wirkungen abhängig machen. Da sich die Substanzen preislich alle etwa in demselben Rahmen bewegen, wäre eine besonders ausgeprägte Nykturie auch einen Behandlungsversuch mit Silodosin wert, selbst wenn eindeutige Belege für diese spezifische Wirkung fehlen. Insgesamt scheint mir Silodosin jedoch nichts wirklich Neues zu bringen, das sich in relevanter Weise positiv von den am häufigsten verwendeten und bewährten Alphablockern Tamsulosin und Alfuzosin abheben würde, und dies bei einem Interaktionspotential, das zu Besorgnis Anlass gibt.

Literatur

- 1 EMA-Dokument: <http://goo.gl/WLCqGF>
- 2 Röllin A. *pharma-kritik* 2015; 37: 1-4
- 3 Kawabe K et al. *BJU Int* 2006; 98: 1019-24
- 4 Chapple CR et al. *Eur Urol* 2011; 59: 342-52
- 5 Marks LS et al. *J Urol* 2009; 181: 2634-40
- 6 Marks LS et al. *Urology* 2009; 74: 1318-22
- 7 Curran MP. *Drugs* 2011; 71: 897-907
- 8 Jung JH et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD012615
- 9 Eisenhardt A et al. *World J Urol* 2014; 32: 1119-25
- 10 Roehrbom CG et al. *Adv Ther* 2017; 33: 2110-21
- 11 Özsoy M et al. *Urolithiasis* 2016; 44: 491-7
- 12 Yang D et al. *BMC Urology* 2016; 16: 23
- 13 Chatterjee S et al. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65: 538-9

Ixekizumab

E. Gysling

Ixekizumab (Taltz[®]) ist ein neuer Interleukin-Antagonist, der zur Behandlung der Plaque-Psoriasis verwendet werden kann.

Chemie/Pharmakologie

Wie Secukinumab (Cosentyx[®]) ist Ixekizumab ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich an das *Interleukin IL-17A* bindet. Interleukin-Antagonisten werden heute als die wirksamste Behandlungsoption bei stark symptomatischer Plaque-Psoriasis angesehen. Im Handel ist ausserdem Ustekinumab (Stelara[®]), das sich an die Untereinheit p40 der Interleukine IL12 und IL23 bindet. Unter den Wirkstoffen, die bisher in der Schweiz nicht zugelassen sind, sind der IL17RA-Antagonist Brodalumab und die IL23-Antagonisten Tildrakizumab, Guselkumab und Risankizumab zu nennen.

Interleukine sind natürlich vorkommende Zytokine, welche die T-Helfer-Zellen aktivieren und deshalb bei der Proliferation der Keratinozyten eine wichtige Rolle spielen. Die Hemmung bestimmter Interleukine kann deshalb die Krankheitsaktivität einer Psoriasis reduzieren.

Pharmakokinetik

Nach einer einzelnen subkutanen Injektion von Ixekizumab werden etwa 4 Tage später maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit (nach subkutaner Injektion) liegt im Bereich von 80%; mit einer Injektion in den Oberschenkel wird eine höhere systemische Verfügbarkeit erreicht als bei der Injektion an anderen Körperstellen. Die Injektion von 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen (nach einer initialen «Doppeldosis») ergibt nach etwa 12 Wochen ein Flüssgleichgewicht im Blut. Es wird angenommen, dass Ixekizumab wie körpereigene Immunglobuline abgebaut wird. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 13 Tage.¹

Klinische Studien

Eine frühe Doppelblindstudie, an der 142 Personen mit einer chronischen Plaque-Psoriasis teilnahmen, diente in erster Linie der *Dosisfindung*. Bereits mit 25-mg-Dosen von Ixekizumab, verabreicht alle 2-4 Wochen, wurde nach 12 Wochen eine Besserung des «Psoriasis Area and Severity Index»-Wertes um mindestens 75% (PASI 75) bei 77% erreicht (unter Placebo: bei 8%). Auch psoriatische Veränderungen der Kopfhaut und – besonders unter höheren Dosen – der Nägel wurden vorteilhaft beeinflusst.²

Die Zulassung von Ixekizumab bei moderat bis stark ausgeprägter Plaque-Psoriasis beruht in erster Linie auf dem *UNCOVER-Studienprogramm*, das drei Doppelblindstudien umfasst. Personen, bei denen mindestens 10% der Körperoberfläche psoriatisch verändert waren und die aus ärztlicher Sicht eine ausgeprägte Psoriasis (sPGA = «static Physician Global Assessment»-Wert von ≥ 3) sowie einen PASI-Wert von ≥ 12 hatten, konnten daran teilnehmen. Es handelte sich um Patientinnen und Patienten, die vorher mit Phototherapie und/oder systemischer Therapie vorbehandelt waren. Alle drei Studien wurden mit einer *Induktionsphase von 12 Wochen* begonnen (Ixekizumab initial 160 mg, dann alle 2 oder 4 Wochen 80 mg s.c.).³

In *UNCOVER-1* wurden drei ungefähr gleich grosse Gruppen von je 430 Personen gebildet: eine Gruppe erhielt Ixekizumab jede *zweite* Woche, eine Gruppe jede *vierte* Woche und eine Gruppe erhielt Placebo-Injektionen. Nach 12 Wochen wurde das beste Resultat (PASI 75 bei 89%) mit der häufigeren Injektion erreicht, die Injektion in 4-Wochen-Abständen war annähernd gleich wirksam (PASI 75 bei 83%), Placebo dagegen fast unwirksam (PASI 75 bei 4%).⁴

Die beiden anderen Studien (*UNCOVER-2 und 3*) wurden nach einem identischen Protokoll durchgeführt: neben dem Vergleich mit *Placebo* erfolgte auch ein Vergleich mit *Etanercept* (Enbrel[®], 2x wöchentlich 50 mg s.c.); Ixekizumab wurde wieder gemäss zwei verschiedenen Schemen verabreicht (jede zweite oder jede vierte Woche). Insgesamt 2570 Personen nahmen an diesen Studien teil. Mit der zweiwöchigen Ixekizumab-Gabe wurde ein PASI 75-Wert bei annähernd 90% der Behandelten erreicht, mit der vierwöchigen Gabe bei rund 80%. Mit Etanercept lässt sich ein vergleichbares Resultat bei rund 40 bis 50% erreichen, mit Placebo bei weniger als 10%. Ixekizumab war also nach beiden Behandlungsschemen signifikant wirksamer als Placebo oder Etanercept. Mit Ixekizumab ergibt sich auch eine entsprechende Verbesserung des sPGA. Ein vollständiges Verschwinden der psoriatischen Läsionen (PASI 100) nach 12 Wochen konnte bei 30 bis 40% der mit Ixekizumab Behandelten beobachtet werden.⁵ Gemäss verschiedenen, bisher erst als Abstracts veröffentlichten Untersuchungen führt Ixekizumab auch zu einer signifikanten Besserung psoriatischer Veränderungen der Kopfhaut, der Nägel und im Palmoplantarbereich.³

Anschliessend an die Induktionsphase wurde bei *UNCOVER-1 und 2 eine weitere Doppelblindphase* von 48 Wochen Dauer angeschlossen, für welche die Patientinnen und Patienten, die gut auf Ixekizumab reagiert hatten, nochmals randomisiert wurden und dann Placebo oder alle 4 oder *alle 12 Wochen* Ixekizumab erhielten. Die Verabreichung alle 4 Wochen ergab das weitaus beste Resultat (PASI 75 am Studienende bei rund 80%); erfolgte die Injektion nur alle 12 Wochen, fand sich ein PASI 75 bei knapp 50% und unter Placebo ging die mit Ixekizumab erreichte Verbesserung praktisch verloren.⁴ Gute Resultate zeigten sich auch in einer offenen Verlängerung der *UNCOVER-3-Studie*, in der Ixekizumab im 4-Wochen-Rhythmus verabreicht wurde.

In einer weiteren Doppelblindstudie (*IXORA-S*) mit insgesamt 302 Teilnehmenden wurde Ixekizumab mit *Ustekinumab* – beide Medikamente in der aktuell empfohlenen Dosierung – verglichen. Nach 12 und nach 24 Wochen war Ixekizumab hinsichtlich mehrerer Beurteilungskriterien dem IL12/23-Antagonisten Ustekinumab signifikant überlegen. Nach 24 Wochen erreichten 91% unter Ixekizumab PASI 75, unter Ustekinumab dagegen nur 82%. Für andere Werte (z.B. PASI 100) war der Vorteil von Ixekizumab noch stärker ausgeprägt.⁶

Ixekizumab ist auch bei *Psoriasis-Arthritis*, einer in der Schweiz bisher nicht offiziell zugelassenen Indikation, wirksam. In einer Doppelblindstudie, in der 417 Personen mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis behandelt wurden, ergab sich mit Ixekizumab (80 mg alle 4 Wochen injiziert) ein ähnliches Resultat wie mit *Adalimumab* (Humira[®], 40 mg alle 2 Wochen s.c.): etwa 57% der Behandelten hatten nach 24 Wochen eine mindestens 20%ige Verbesserung der Gelenksymptome («ARC20»). Wurde Ixekizumab alle 2 Wochen verabreicht, so war das Resultat noch etwas besser (ARC20 bei 62%), während nur 30% der Placebo-Behandelten einen ARC20-Wert erreichten.⁷ Ixekizumab ist ausserdem in einer Doppelblindstudie (die in erster Linie der

Dosisfindung diente) bei *rheumatoider Arthritis* geprüft worden und hat sich dabei als ähnlich wirksam wie andere Biologika gezeigt.⁸ Mit Methotrexat oder mit anderen IL-17A-Antagonisten ist Ixekizumab nicht direkt verglichen worden. Gemäss einem indirekten Vergleich soll das neue Medikament bei Plaque-Psoriasis bezüglich PASI 75 ähnlich wirksam sein wie Secukinumab in der offiziell empfohlenen Dosierung.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schmerzen) und verschiedene *Infektionen* werden bei mehr als 10% der mit Ixekizumab Behandelten beobachtet und sind damit die häufigsten unerwünschten Wirkungen dieses Mittels. Bei den Infektionen handelt es sich meistens um solche der oberen Luftwege (diese wurden allerdings auch in den Placebogruppen häufig beobachtet). Candida-Infektionen treten dreimal häufiger als unter Placebo auf; auch andere Pilzinfekte (Tinea) kommen vor. Gefährlichere Infektionen (wie z.B. diffuse Unterhautentzündungen, Erysipel) sind selten und führen kaum je zum Abbruch der Behandlung. Neutropenien schweren Grades sind sehr selten, leichtere werden gelegentlich beobachtet. Häufig werden auch gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Durchfall) und erhöhte Leberenzymwerte rapportiert. Allergische Reaktionen kommen vor (gelegentlich Urtikaria, seltene Fälle von Angioödem). Um die 20% der Behandelten entwickeln Antikörper gegen Ixekizumab, was gelegentlich zu einer Abnahme der Wirksamkeit führt. Ob Ixekizumab das Auftreten von kardiovaskulären Problemen, Morbus Crohn oder Depressionen beeinflussen kann, ist aktuell nicht genügend dokumentiert.

Interaktionen

Da Interleukine möglicherweise die Aktivität verschiedener Zytochrome beeinflussen, empfiehlt es sich zu Beginn und am Ende einer Ixekizumab-Behandlung, die Wirkung von «kritischen» Medikamenten mit einem CYP-abhängigen Metabolismus zu überwachen (z.B. orale Antikoagulantien). Während einer Ixekizumab-Behandlung sind Impfungen nicht sicher wirksam; Lebendvakzine sollten spätestens 2 Wochen vor und frühestens 4 Monate nach der Therapie verabreicht werden. Die kombinierte Therapie mit Ixekizumab und einem anderen Biologikum wird mangels entsprechender Untersuchungen nicht empfohlen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ixekizumab (Taltz[®]) ist in zwei Formen erhältlich: als Fertigspritze und als Fertigpen; beide enthalten 80 mg in 1 ml Lösung zur subkutanen Injektion. Das Medikament ist limitiert kassenzulässig. Das Präparat ist zugelassen bei Personen «mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien (einschliesslich Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert bzw. nicht verträglich sind». Initial soll eine doppelte Dosis (=160 mg) verabreicht werden, anschliessend sechsmal 80 mg im Abstand von zwei Wochen und dann weiter 80 mg alle vier Wochen. Bezüglich einer Verabreichung von mehr als einem Jahr existieren nur sehr beschränkte Daten. Als Injektionsort werden die Oberarme, die Bauchhaut und die Oberschenkel empfohlen; dabei sollen Hautstellen mit psoriatischen Läsionen vermieden werden.

Das Medikament ist *bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert*, da mit einem möglichen Übertritt des Medikamentes in den fetalen Kreislauf bzw. die Muttermilch zu rechnen ist. Während und bis 10 Wochen nach der Verabreichung von Ixekizumab sind wirksame kontrazeptive Massnahmen notwen-

dig und das Stillen zu vermeiden. Kinder und Jugendliche bis zu 18 Jahren sollen mangels entsprechender Dokumentation kein Ixekizumab erhalten.

Ixekizumab kostet in den ersten 12 Behandlungswochen 11'628 Franken und anschliessend bis zum Ende eines Behandlungsjahres nochmals 14'535 Franken, d.h. etwas über 26'000 Franken in einem Jahr. Das Medikament ist damit noch etwas teurer als Secukinumab (Cosentyx[®]), das in der offiziell empfohlenen Dosierung knapp 24'700 Franken kostet. Andere Psoriasis-Therapien sind viel kostengünstiger; Methotrexat verursacht beispielsweise jährliche Kosten in der Grössenordnung von 2000 Franken.

Kommentar

Es ist anzunehmen, dass IL-17A-Antagonisten (wie Ixekizumab) bei Plaque-Psoriasis wirksamer sind als IL-12/23-Antagonisten (Ustekinumab). Da mit Secukinumab aber bereits ein IL-17A-Antagonist verfügbar ist, wäre es wesentlich, Ixekizumab direkt mit diesem zu vergleichen, was bisher nicht geschehen ist. Bei aller Freude über mögliche Vorteile der neuen Wirkstoffe darf auch nicht vergessen werden, dass wir bisher noch kaum über zuverlässige Daten zur Nutzen-Schaden-Bilanz einer längerfristigen Verabreichung dieser Mittel verfügen. Schliesslich ist festzuhalten, dass der mit den Interleukin-Antagonisten erreichte therapeutische Fortschritt keineswegs das Ausmass erreicht, das die exorbitanten Preise dieser Medikamente rechtfertigen würde.

Literatur

- 1 EMA. Ixekizumab: Summary of Product Characteristics: <https://goo.gl/QsY4Ue>
- 2 Leonardi C et al. N Engl J Med 2012; 366: 1190-9
- 3 Syed YY. Am J Clin Dermatol 2017; 18: 147-58
- 4 Gordon KB et al. N Engl J Med 2016; 375 : 345-56
- 5 Griffiths CEM et al. Lancet 2015; 386: 541-51
- 6 Reich K et al. Br J Dermatol 2017; 177: 1014-23
- 7 Mease PJ et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 79-87
- 8 Genovese MC et al. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 1693-704
- 9 Warren RB et al. Br J Dermatol 2017; doi :10.1111/bjd.16140

Korrigendum

Die letzte pharma-kritik-Nummer (Nummer 9 des laufenden Jahrgangs) war falsch datiert. Das richtige Erscheinungsdatum ist der 15. Januar 2018 (nicht 2017).

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 39 (2017): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 044-575-3249

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2018 Infomed Wil. All rights reserved.