



Klinik für Hautkrankheiten

Psoriasis und Atopisches Ekzem

→ **Neue immunmodulierende Therapien
im Kindesalter**

05.11.2016

Dr. Athanasios Tsianakas

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Fallbeispiel

- **8 Jahre alter Junge afghanischer Eltern**
- **seit 3. Lebensmonat chr.-rez.
generalisiert stark juckende Ekzeme**
- **Erstgeborener von 2 Geschwistern
(jüngerer Bruder symptomfrei),
Vater Rhinokonj. all.**

Das Atopische Ekzem

Wie ist der aktuelle Stand?

- **15-30% der Kinder betroffen**
- **2-10% der Erwachsenen**
- **50% aller Betroffenen bereits im ersten Lebensjahr symptomatisch**
- **bis zu 95% bis zum 5. Lebensjahr symptomatisch**
- **Symptomatik verschwindet bei 75% bis zum Jugendlichenalter (25% persistierend als Erwachsener)**

N Engl J Med. Bieber. 358;14, 2008
ISRN Allergy. Thomsen. Apr 2, 2014

- **je früher betroffen desto eher assoziiert mit Typ I Sensibilisierungen**
- **Asthma-Risiko 50%**
- **75% Risiko für Rhinokonjunktivitis allergica**

Genese

- **eineiige Zwillinge:**
75% Konkordanz für
Atop. Ekzem
- **zweieiige Zwillinge: 30%**

Pathophysiologie:

► **komplexes Zusammenspiel aus:**

- **hyperaktives Immunsystem**
 - **Hautbarrierestörung**
 - **Umweltfaktoren**
- } **19 Genorte**

Curr Opin Pediatr. Totri et al. 26;4. 2014

ISRN Allergy. Thomsen. Apr 2, 2014

Hautbarriere

- **Filaggrin: Strukturprotein des Stratum corneum (Teil des *natural moisturizing factor*)**
- **Filaggrin verhindert Wasserverlust**
- **fördert „richtige“ mikrobielle Besiedlung**
- **verhindert Infektionen**
- **Filaggrin-Mutation (Chr. 1) ist bedeutsamster genetischer Risikofaktor für Atop. Ekzem (50% der Pat. Mutationsträger / nur 10% bei „gesunder Bevölkerung“)**

Nature Genetics. Palmer et al. 38;4, 2006
ISRN Allergy. Thomsen. Apr 2, 2014

Filaggrinmutation führt zu:

- **epidermaler Wasserverlust (TEWL ↑)**
- **chron. Trockenheit führt zu Ekzem**
- **Penetranz von Allergenen (Typ I Sens.)**
- **pathologische mikrobielle Besiedlung**

**J Invest Dermatol. Benedetto et al.132;3, 2012
Nature Genetics. Palmer et al. 38;4, 2006
ISRN Allergy. Thomsen. Apr 2, 2014**

Immunsystem

- v.a. im akuten Schub Th2-Immunantwort
- Hygiene-Hypothese

Curr Opin Pediatr. Totri et al. 26;4. 2014

ISRN Allergy. Thomsen. Apr 2, 2014

Immunsystem

- **Th2 Zytokine (IL4, IL13) regulieren Filaggrin auch ohne Mutation herunter.**
- **Histaminfreisetzung hemmt über Histamin-Rezeptoren Differenzierung von Keratinocyten (weniger Expression von Zell-Zell-Verbindungen [*tight junction* Proteine])**

Allergy. Wollenberg et al. 68;12, 2013

J Allergy Clin Immunol. Howell et al. 120, 2007

Allergy. Gschwandtner et al. 68, 2013

Therapeutischer Leidensweg

- **Rückfettende Basistherapie**
- **Intermittierende Lokalsteroidoide**
- **Diverse Antihistaminika**
- **Teils systemische und topische Antibiotika**
- **(ergänzend Heilpraktiker Eigenblut, Bioresonanz, Homöopathie etc. ohne Effekt)**

Systemtherapien des Atopischen Ekzems

- **nur bei sehr schweren, schlecht kontrollierbaren Schüben kurzfristig syst. Steroide (max. 2 Wochen)**
- **Ciclosporin A (zugelassen ohne Altersbegrenzung), 3-5 mg/kg Idealgewicht**
- ***off label* Methotrexat (p.o. oder s.c. 1x/Woche)**
- ***off label* Azathioprin**
- ***off label* Mycophenolat-Mofetil**

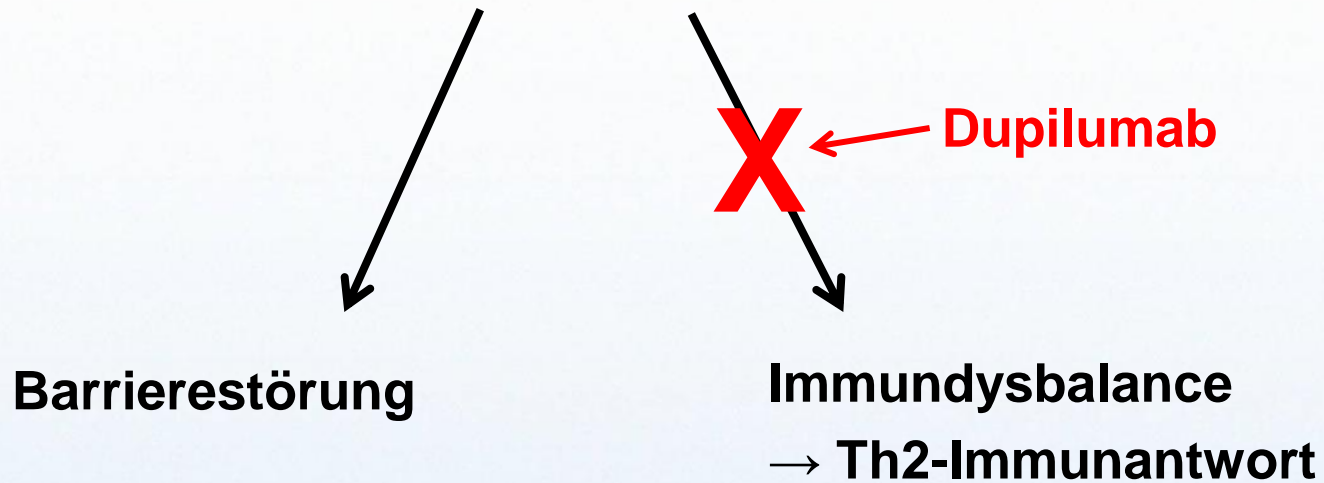
Fallbeispiel

- **Ciclosporin A von Eltern nach ausführlicher Aufklärung abgelehnt**

Was nun?

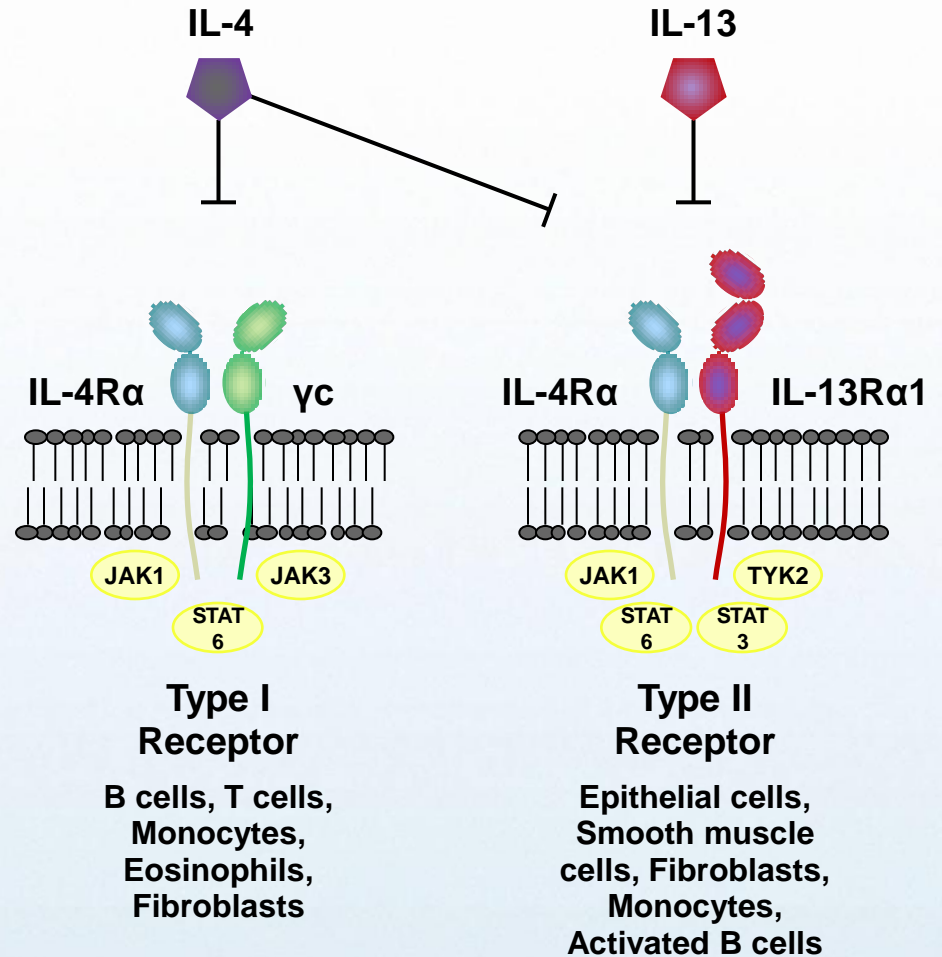
- **Option des Einschlusses in klinische Studie mit neuartigem IL4-Rezeptor Antikörper Dupilumab**

Atopisches Ekzem

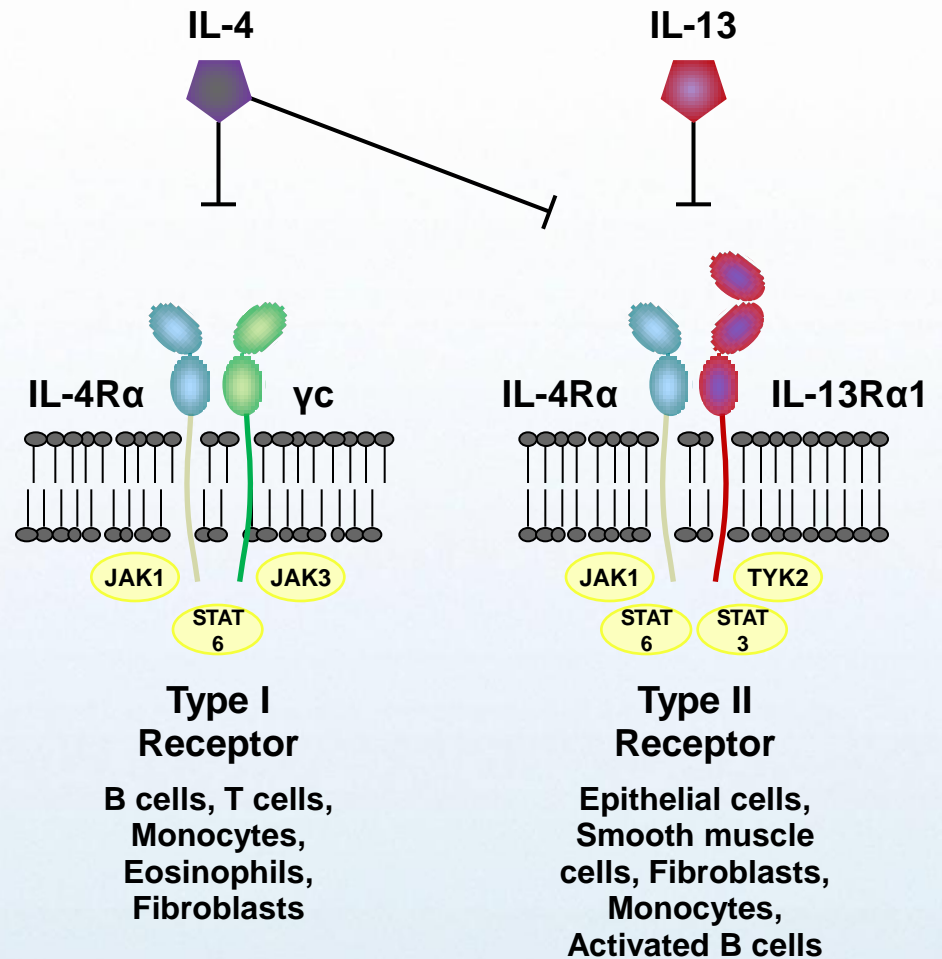


Das Th2-Immunsystem

→ das IL-4/IL-13 Rezeptor/Ligand System



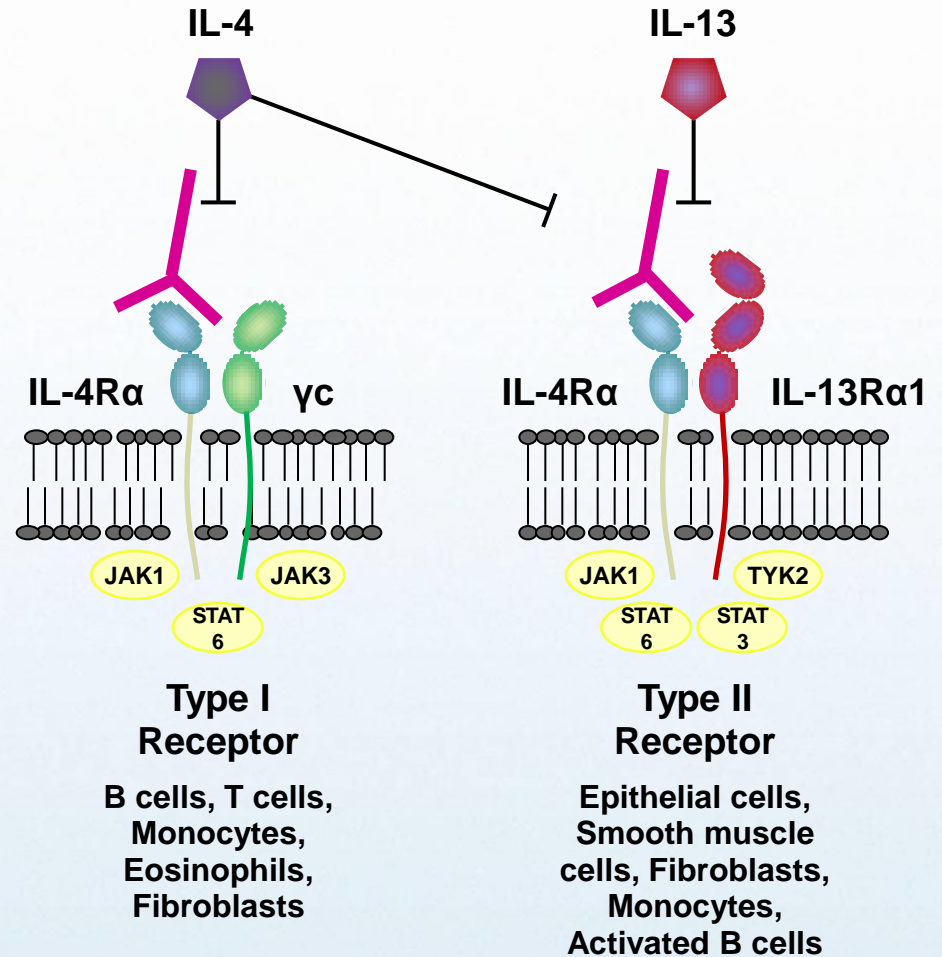
Dupilumab (anti-IL-4R α) blockiert das IL-4/IL-13 Rezeptor/Ligand System



Dupilumab (anti-IL-4R α) blockiert das IL-4/IL-13 Rezeptor/Ligand System

voll humaner monoklonaler Antikörper:

- bindet an IL-4 Rezeptor alpha Untereinheit (IL-4R α)
- blockiert intrazelluläres Signal von IL-4 und IL-13



Dupilumab

- Seit 2010 klinische Studien mit bis heute >5000 Patienten (Atop. Ekzem, Asthma br., Polyposis nasi)
- sehr gutes Sicherheitsprofil
- sehr gute Wirksamkeit (besser als Ciclosporin A) bei erwachsenen Patienten mit mäßig- bis schwergradigem Atop. Ekzem

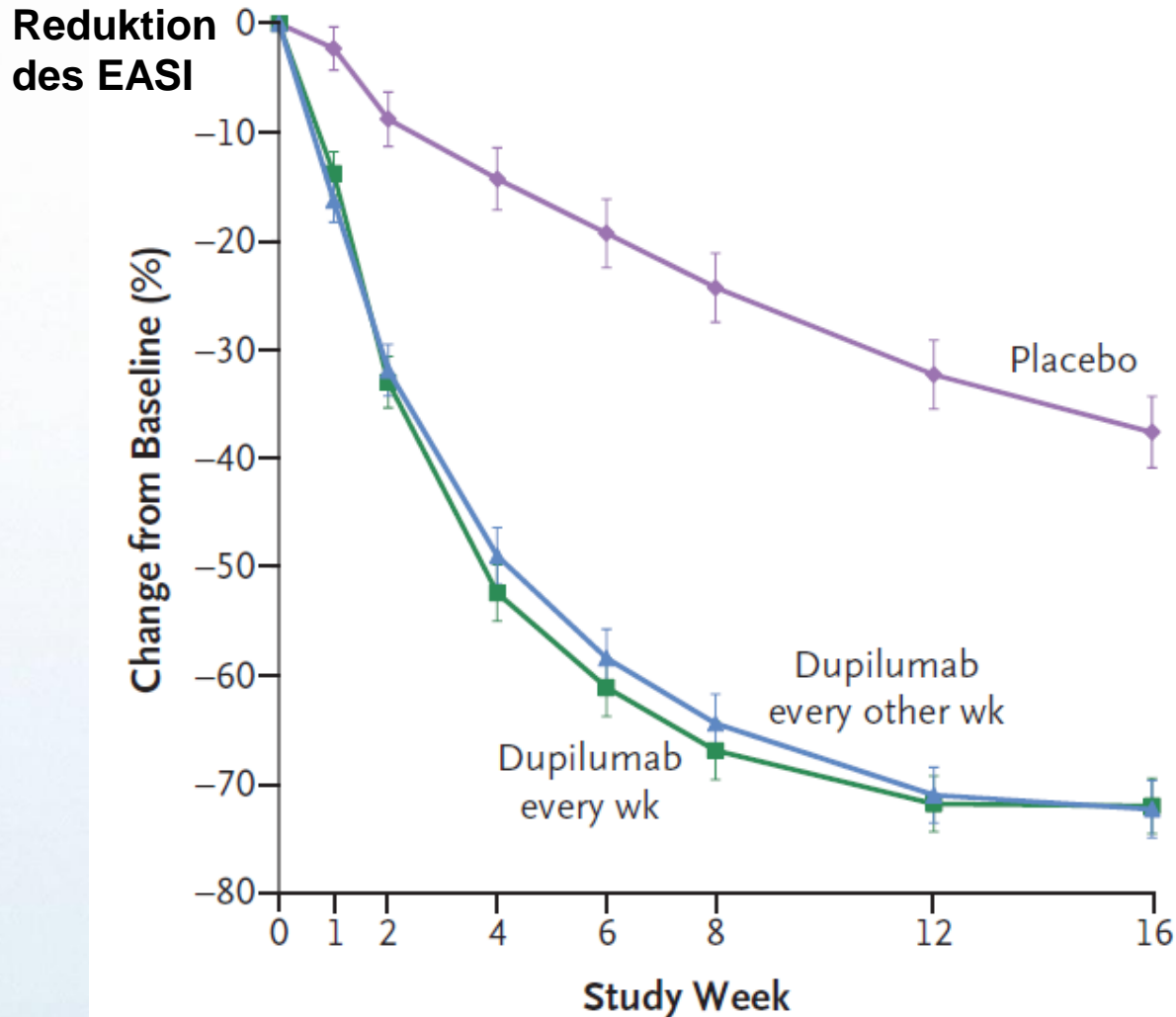
Beck LA et al. *J Invest Dermatol* 2013;133:S159-S190.

Beck et al. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130-9

Thaci et al. *Lancet*. 2016 Jan 2;387(10013):40-52

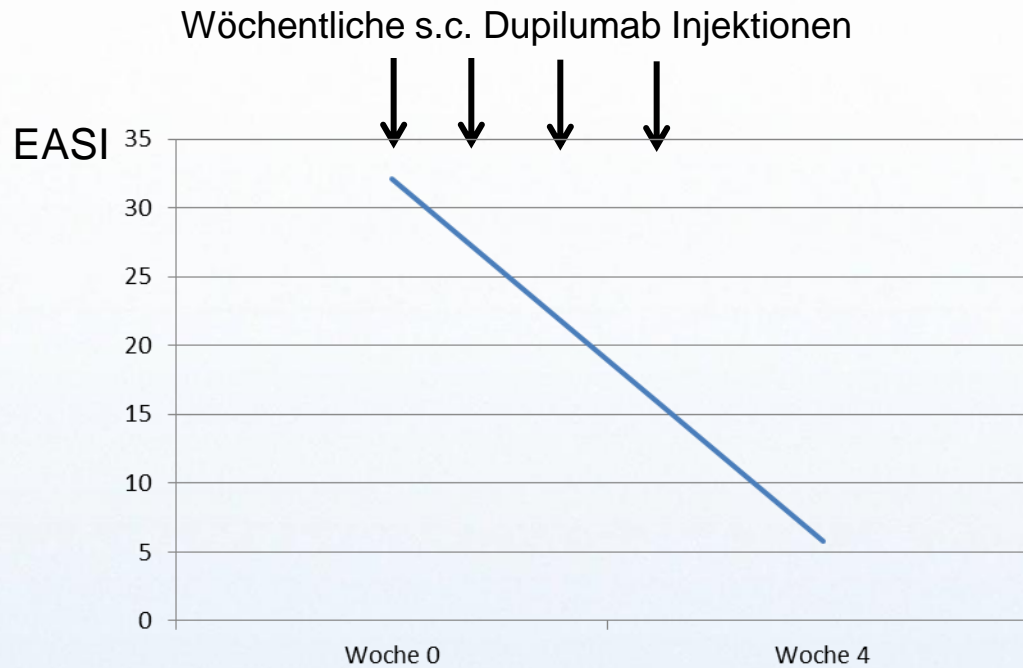
Simpson et al. *N Engl J Med*. 2016 Sep 30, Epub

Dupilumab bei Erwachsenen, Phase 3 Studie

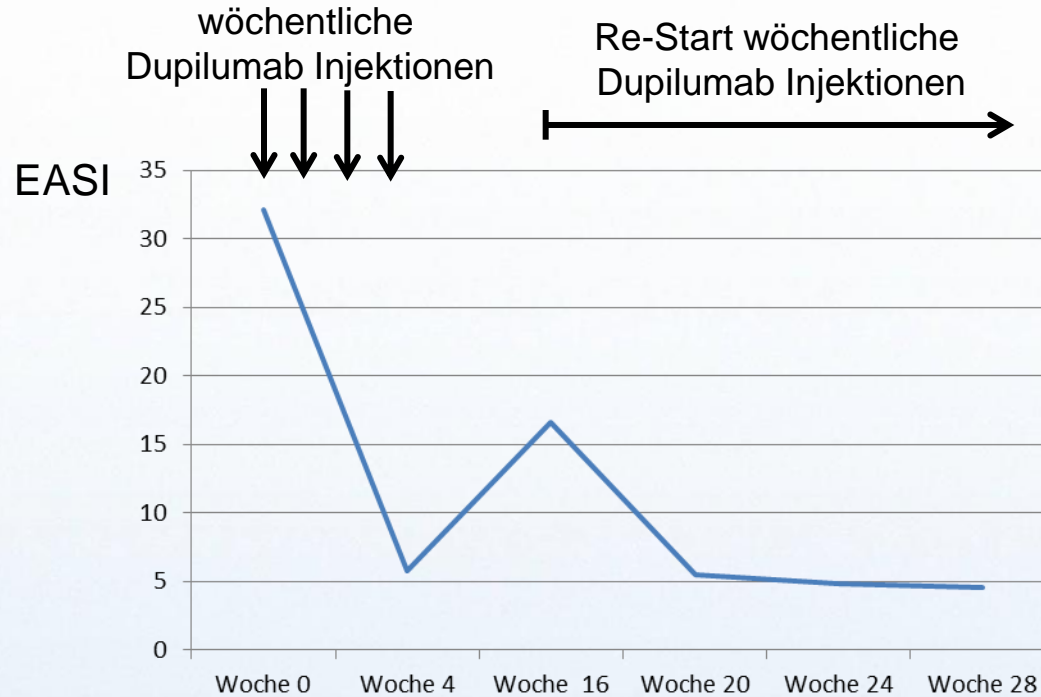


Simpson et al. *N Engl J Med.* 2016 Sep 30, Epub

EASI Verlauf des Patienten



Weiterer EASI Verlauf nach 12 Wochen vorgeschriebener Therapiepause

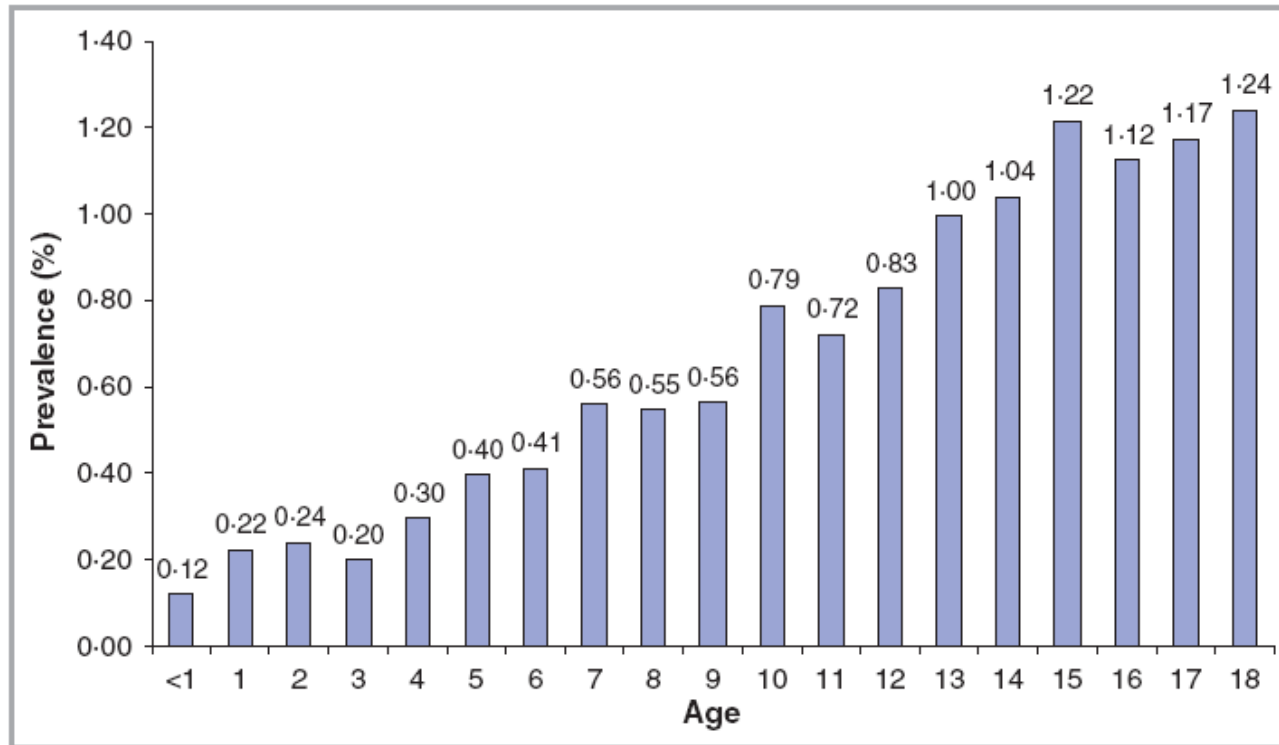


Dupilumab

- **Effektivität besser als Ciclosporin A**
- **Schnelligkeit des Ansprechens wie Ciclosporin A**
- **aber: exzellente Verträglichkeit, insbesondere keine messbare Infektanfälligkeit, keine Nephrotoxizität, kein RR-Anstieg etc.**
- **moduliert Immunantwort (Th2) UND normalisiert Barriere**
- **Aktuelle Kinderstudie Rekrutierung abgeschlossen**
- **2017 neue Studie geplant (Alter ab 6 Monate bis 5 Jahre)**

Psoriasis im Kindesalter

- Prävalenz 0,71% bei Kindern (Zunahme mit dem Alter)
- 4% aller kindlichen Dermatosen



Augustin 2010 Br J Dermatology, 162:633-6

Systemtherapie der Psoriasis im Kindesalter

Klassische Systemtherapeutika

- Fumarsäureester
- Methotrexat
- Ciclosporin A
- Acitretin
- Apremilast

Biologika

- Etanercept
- Adalimumab
- Ustekinumab
- Secukinumab

Klassische Systemtherapeutika

Methotrexat

- Zulassung für Rheumatoide Arthritis bei Kindern/Jugendlichen
- sehr große Erfahrung bei Kindern/Jugendlichen
- Gutes Sicherheitsprofil
- Eigene Erfahrung: gute Verträglichkeit, gute Wirksamkeit
- p.o. 1x/Woche beliebt
- Dosis 7,5-15 mg/qm KO oder 0,2-0,4 mg/kg KG

Klassische Systemtherapeutika

Fumarsäureester (Fumaderm®)

- Zulassung für Erwachsene
- Phase 3 Zulassung-Studie für Kinder und Jugendliche 10-17 Jahre abgeschlossen
- Ergebnisse ausstehend
- Eigene Erfahrung: besser verträglich als bei Erwachsenen
- Dosis bis max. 3 Tbl. tgl.

Klassische Systemtherapeutika

Ciclosporin A

- zugelassen ohne Altersbegrenzung
- indiziert bei schwereren Verläufen
- eher Intervall- als Langzeittherapie
(zur Vermeidung von Langzeit-UNW)
- Tagesdosis 3-5 mg/kg nach Idealgewicht

Klassische Systemtherapeutika

Acitretin

- zugelassen ohne Altersbegrenzung
- > 10 Jahre 0,5 mg/kg KG
- guter Effekt in Kombination mit UV (UV aber kritisch bei Kindern), verlängert Ansprechdauer der UV-Therapie

Systemtherapie der Psoriasis im Kindesalter

Klassische Systemtherapeutika

- Fumarsäureester
- Methotrexat
- Ciclosporin A
- Acitretin
- Apremilast

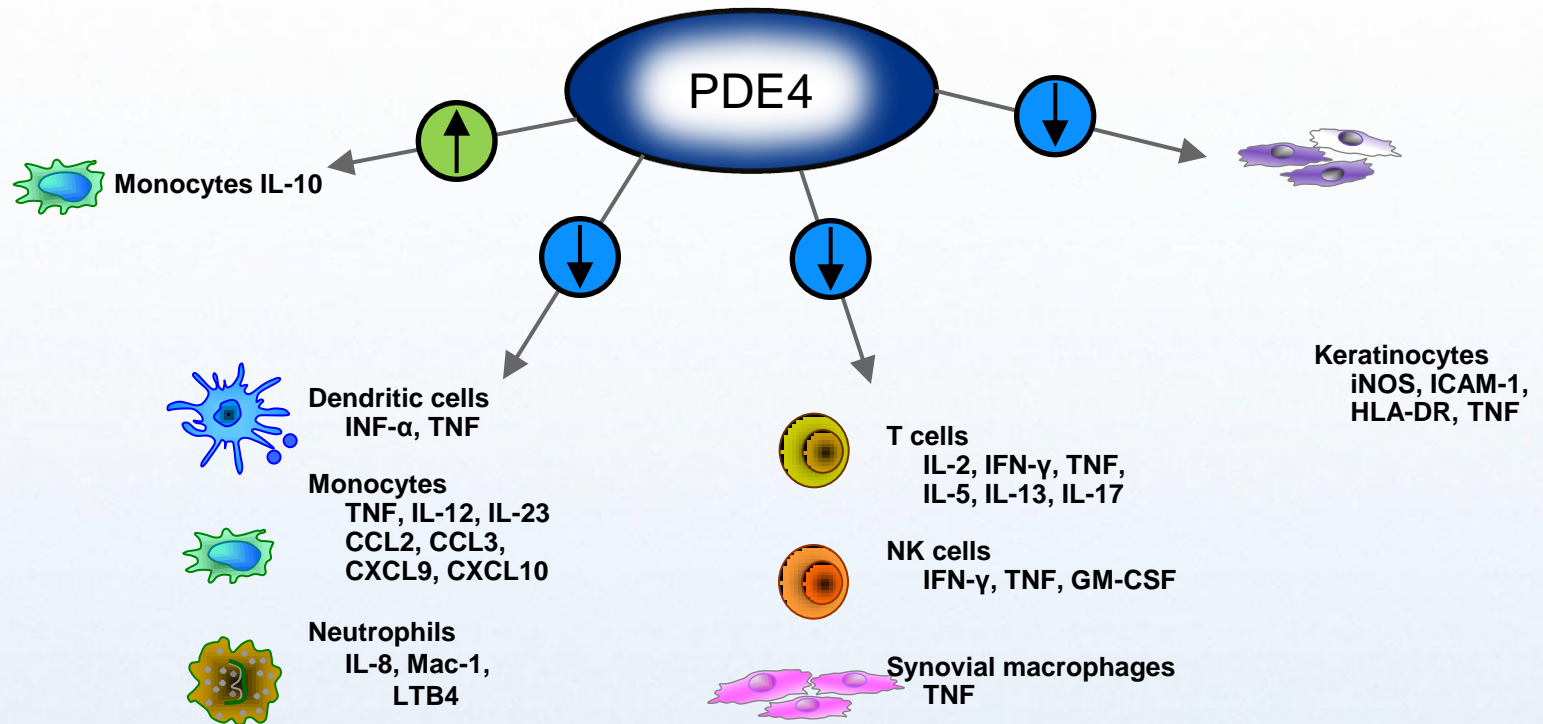
Biologika

- Etanercept
- Adalimumab
- Ustekinumab
- Secukinumab

Apremilast

- *Small molecule*
- Orale Einnahme (Tablette)
- Phosphodiesterase 4 Inhibitor

PDE4 Regulates Cytokine Expression in a Variety of Immune Cells

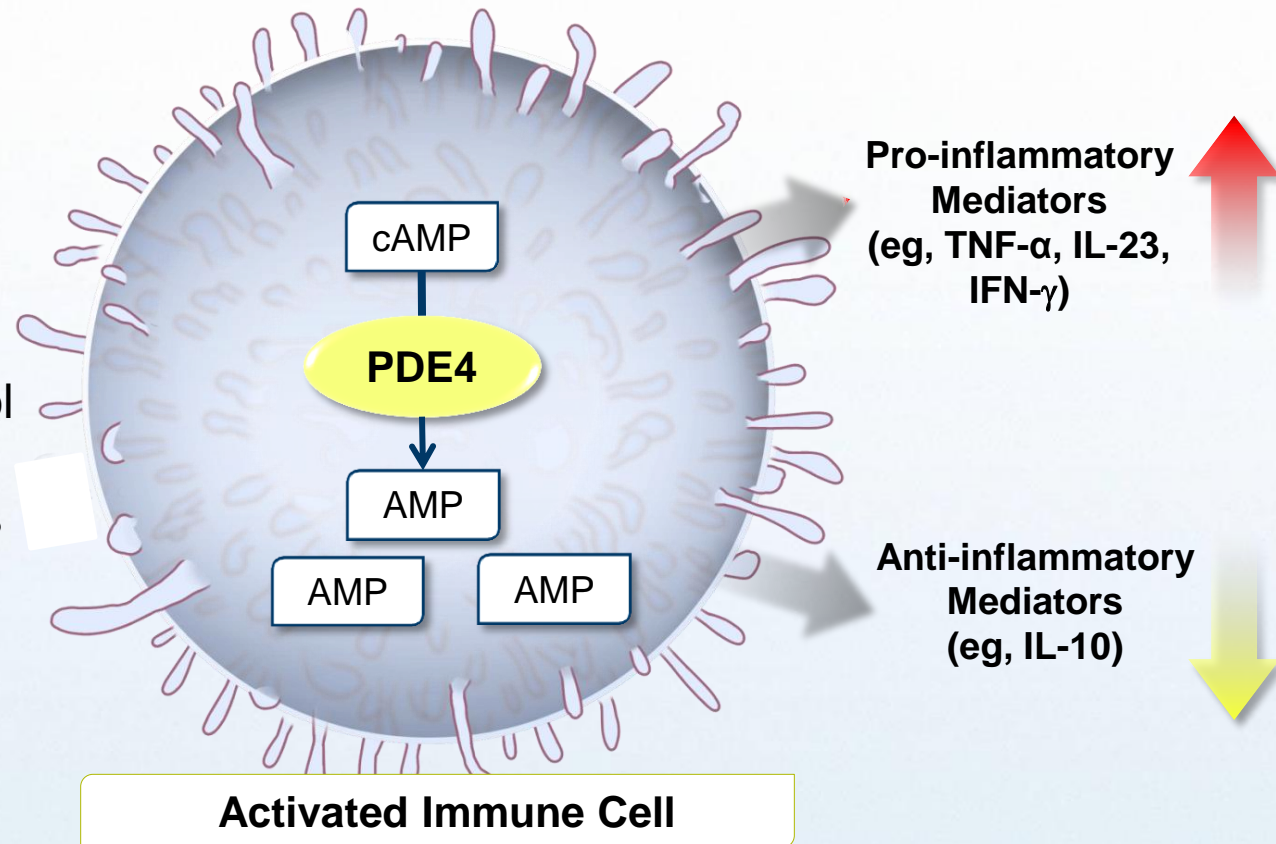


cAMP und sein Einfluss auf das Immunsystem

- **G-Protein Rezeptor-Aktivierung führt zum Anstieg von cAMP**
- **führt zur Phosphorylierung multipler Proteine**
- **führt zur INHIBITION von NF- κ B**
- **führt zur Herunterregulation immunstimulatorischer Zytokine**

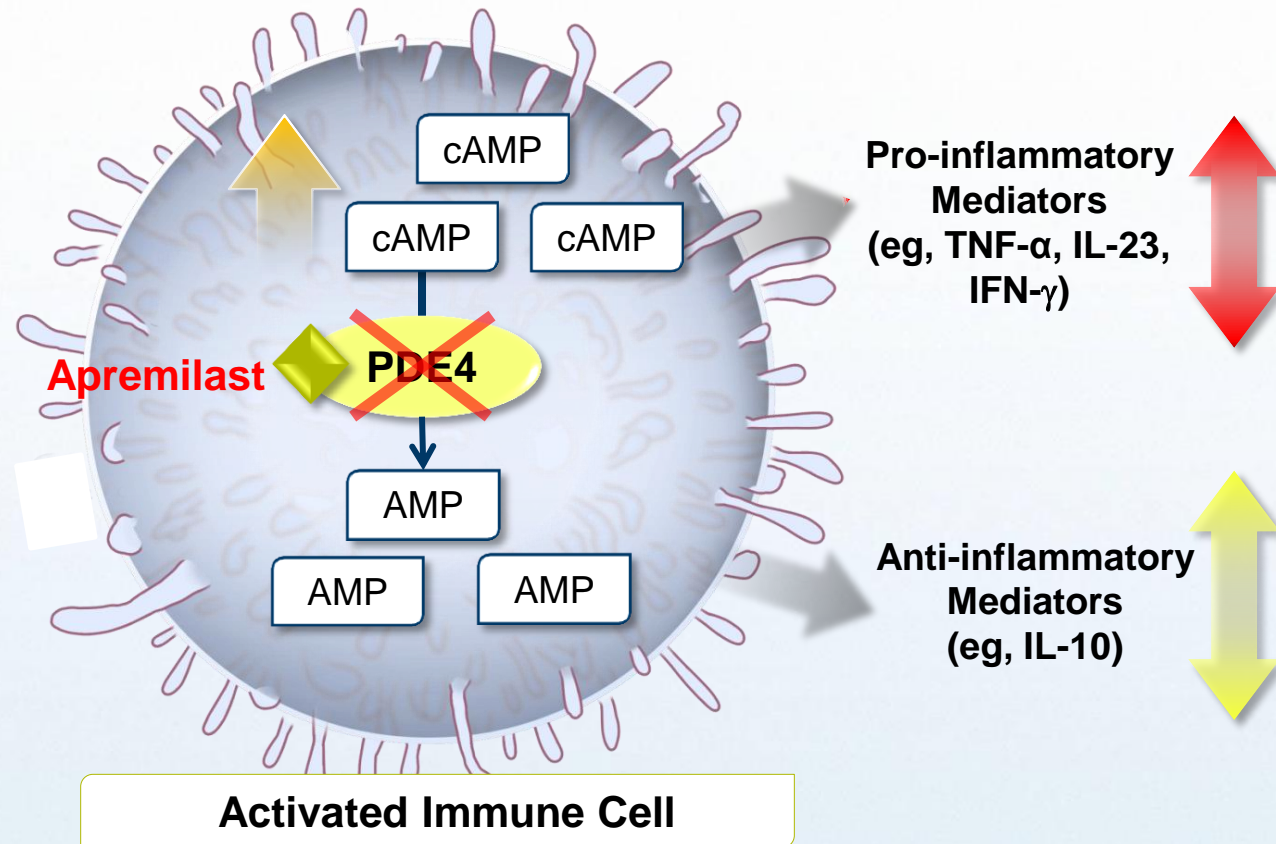
PDE4 degrades cAMP, promoting the production of pro-inflammatory mediators in activated immune cells¹

Immune responses are regulated, in part, through phosphodiesterase 4 (PDE4), which helps control the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by immune cells



Apremilast rebalances the production of inflammatory mediators¹

Apremilast is a PDE4 inhibitor that works within immune cells to rebalance the production of multiple mediators



Risiken von Systemtherapeutika

- Blutbildveränderungen (Lymphopenie)
- Lebertoxizität
- Nephrotoxizität
- RR-Anstieg (CyA)
- Infektanfälligkeit (TB)
- Malignomrisiko?

Apremilast Kurzinfo

- Gutes Sicherheitsprofil
- Gute Wirksamkeit bei Nagel- und Kopfhautbefall
- Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis

Status Apremilast

- Anfang 2015 Zulassung für Erwachsene mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis
- aktuell klinische Phase 2 Studie für Kinder / Jugendliche 6-17 Jahre (1 Jahr Apremilast, KEIN Placebo)
→ Kontakt Studienambulanzen deutschlandweit,
z.B. Universitätshautklinik Münster, Dr. Tsianakas,
Tel. 0251/83-56558, zid@ukmuenster.de
- Aktuell zahlreiche klin. Studien mit weiteren PDE4-Hemmern, systemisch und topisch für Psoriasis und Atop. Ekzem

Systemtherapie der Psoriasis im Kindesalter

Klassische Systemtherapeutika

- Fumarsäureester
- Methotrexat
- Ciclosporin A
- Acitretin
- Apremilast

Biologika

- Etanercept
- Adalimumab
- Ustekinumab
- Secukinumab

Biologika

Etanercept

- Zulassung ab 6 Jahre
- Dosis 0,8 mg/kg 1x/Woche s.c. (Höchstdosis 50 mg)

Biologika

Adalimumab

- Zulassung ab 4 Jahre (bei RA ab 2 Jahre)
- Dosis 0,8 mg/kg bis max. 40 mg alle 2 Wochen s.c.

Biologika

Ustekinumab

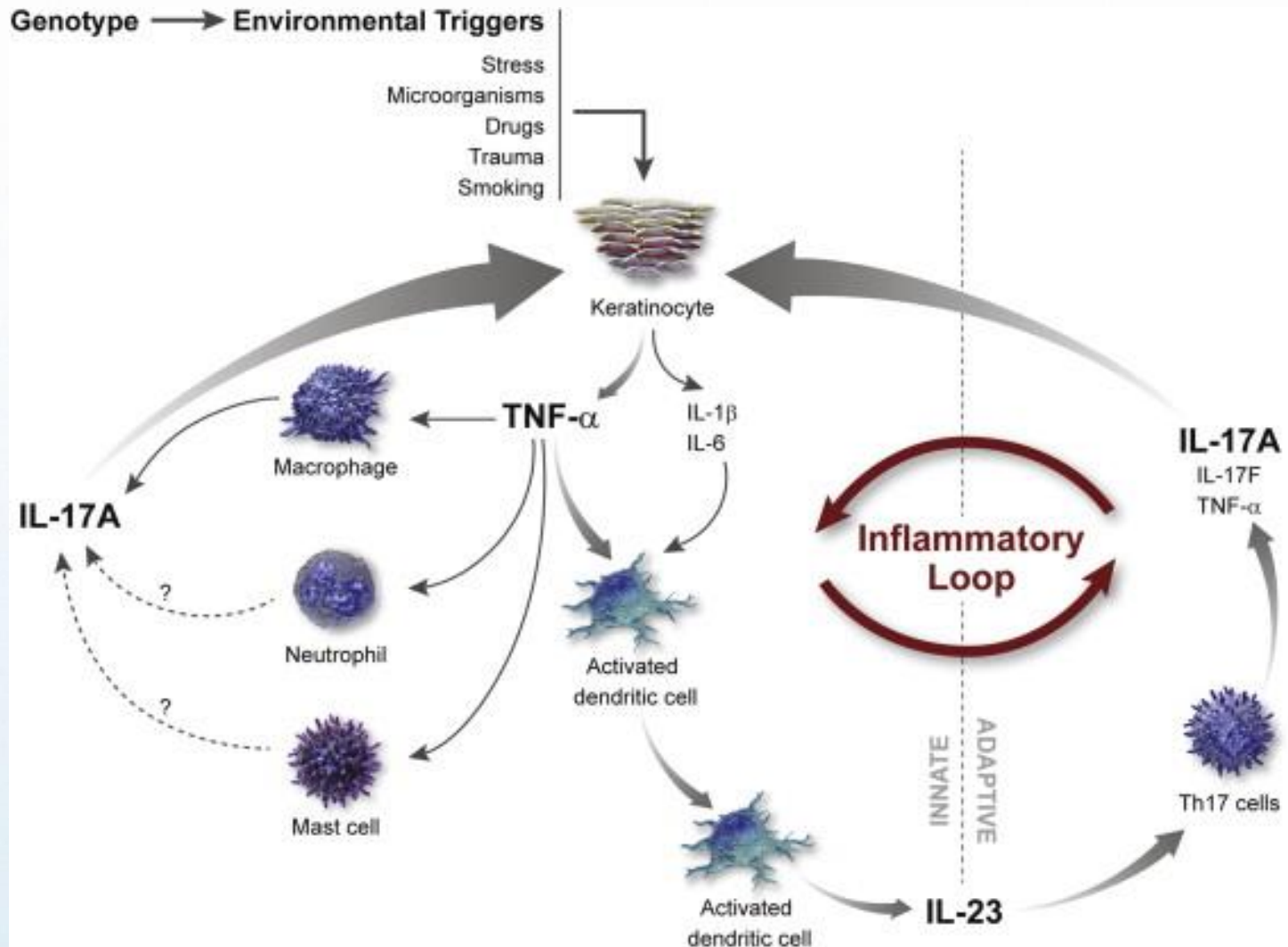
- Zulassung ab 12 Jahre
- Dosis 0,75 mg/kg bis 45 mg alle 12 Wochen s.c.

Biologika

Secukinumab

- Zulassung ab 18 Jahre für Erwachsene
- ein IL17A Antikörper

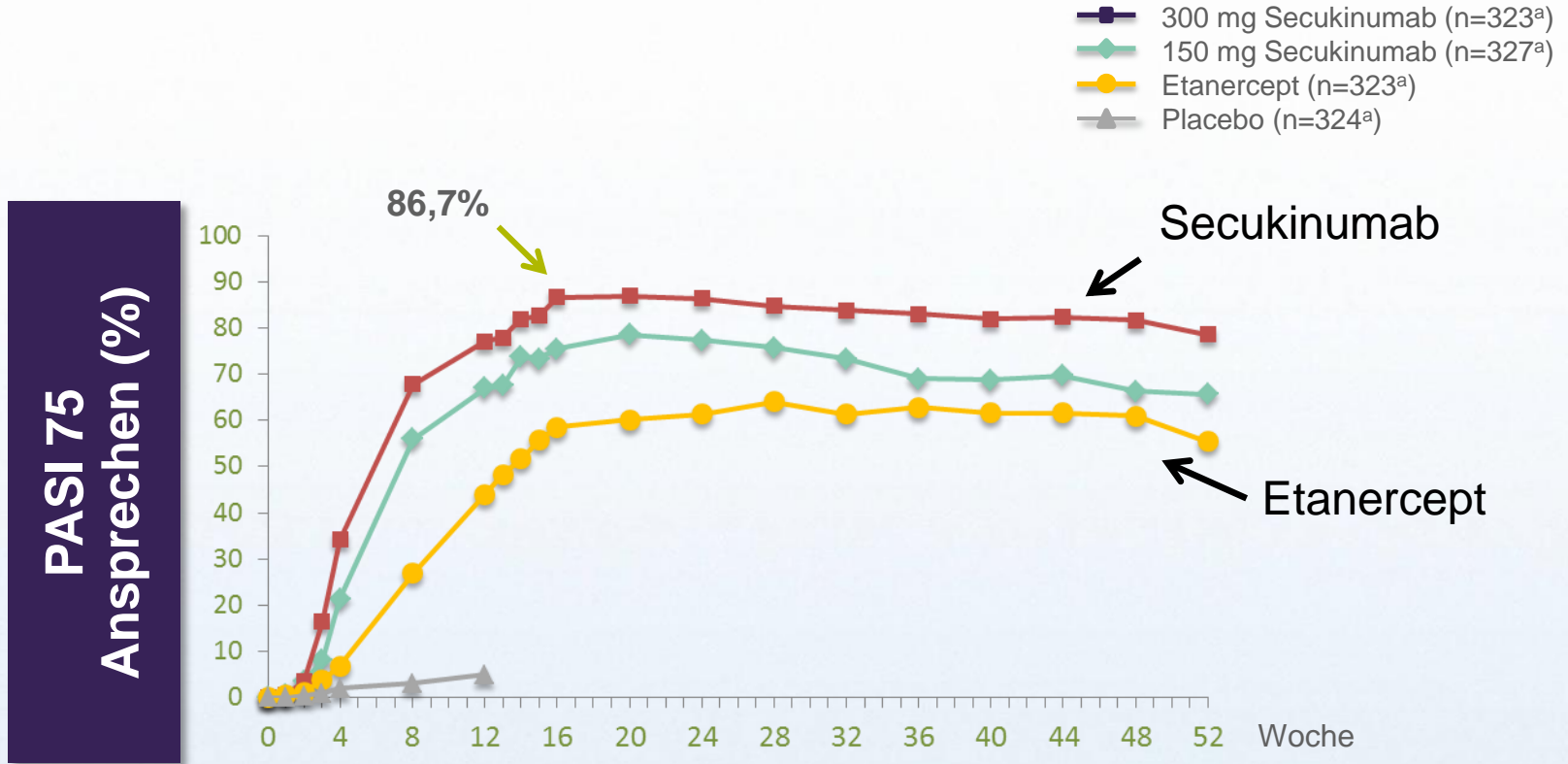
Immunologie der Psoriasis



Secukinumab

- **ein IL17A-Antikörper**
- **s.c. alle 4 Wochen**
- **Psoriasis UND Psoriasis-Arthritis**

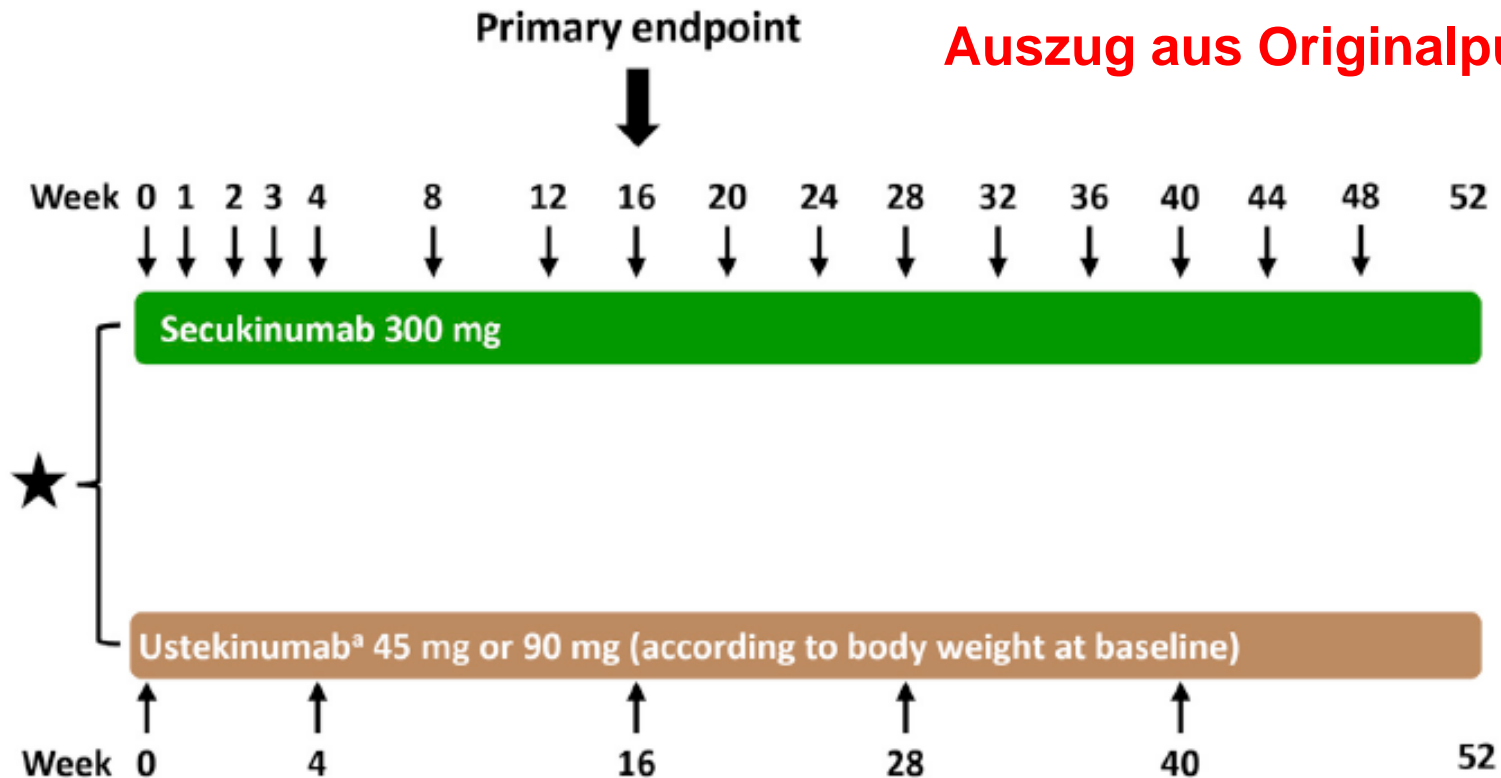
- Secukinumab versus Etanercept
- Wirksamkeit über 52 Wochen



Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab

Studiendesign

Auszug aus Originalpublikation



- Secukinumab 300 mg Standarddosierung versus Ustekinumab (45 vs. 90 mg gewichtsabhängig) Standardschema 1:1 über 52 Wochen

Studienpopulation

- Mittlerer PASI 22 in beiden Gruppen
- BSA 32,6 versus 32,0% S:U
- Konventionelle syst. Vortherapien 65 versus 65,8% S:U
- Biologika-Vortherapien 14,2 versus 13,0% S:U

Wirksamkeit

	Woche 16 Secuk.	Woche 16 Ustek.	Woche 52 Secuk.	Woche 52 Ustek.
PASI75	93,1%	82,7%		
PASI90	80,1%	59,0%		
PASI100	45,0%	29,2%		

Wirksamkeit

	Woche 16 Secuk.	Woche 16 Ustek.	Woche 52 Secuk.	Woche 52 Ustek.
PASI75	93,1%	82,7%	91,6%	78,2%
PASI90	80,1%	59,0%	76,2%	60,6%
PASI100	45,0%	29,2%	45,9%	35,8%

Klinische Studie für Kinder / Jugendliche

- Secukinumab aktuelle klinische Studie für Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre mit **schwerer Psoriasis**
- aktuell Kohorte 12-17 Jahre geöffnet
- 5 Jahre Secukinumab versus Etanercept
→ Kontakt Studienambulanz deutschlandweit
z.B. Universitätshautklinik Münster, Dr. Tsianakas,
Tel. 0251/83-56558, zid@ukmuenster.de

Ixekizumab

- ein weiterer IL17A Antikörper
- Zulassung 2017 erwartet

Wirksamkeit Phase 3 Studie

	Woche 12	Woche 60
PASI75	87%	83%
PASI90		
PASI100		

Wirksamkeit

	Woche 12	Woche 60
PASI75	87%	83%
PASI90	68%	73%
PASI100		

Ixekizumab Wirksamkeit

	Woche 12	Woche 60
PASI75	87%	83%
PASI90	68%	73%
PASI100	38%	55%

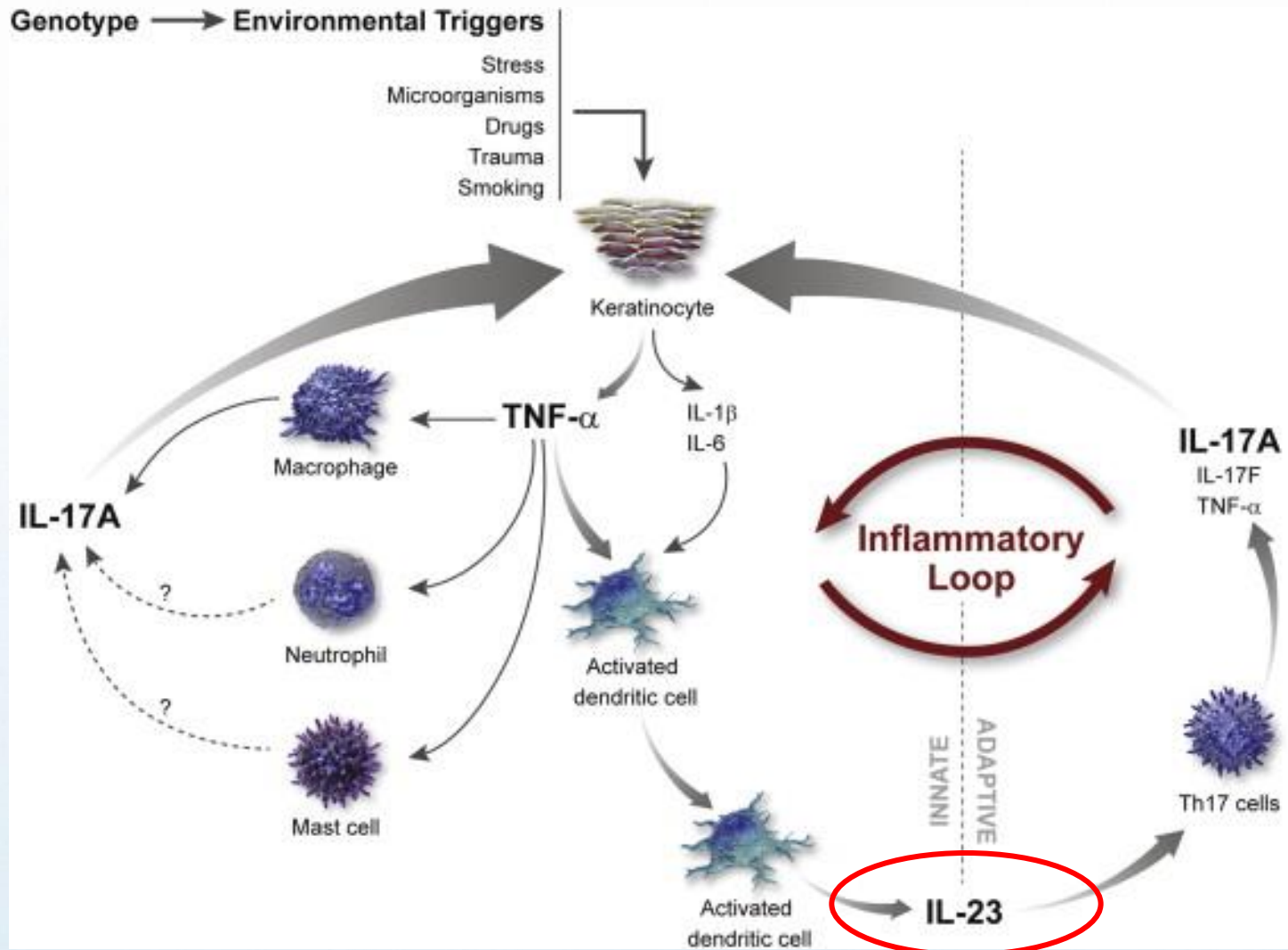
Fazit

- Sehr gute Wirksamkeitsdaten mit nachhaltiger Wirksamkeit
- Gutes Sicherheitsprofil
- zweiter IL17A Antikörper nach Secukinumab
- Markteinführung 2017

Brodalumab

➤ IL17 Rezeptor Antikörper

Immunologie der Psoriasis



IL23-Blockade bei Psoriasis

- ▶ **Guselkumab**
- ▶ **Tildrakizumab**
- ▶ **Risankizumab**

Wirksamkeit Guselkumab Phase 3 Studie

	Woche 16
PASI75	91,2%
PASI90	
PASI100	

Wirksamkeit Guselkumab Phase 3 Studie

	Woche 16
PASI75	91,2%
PASI90	73,3%
PASI100	37,4%

Wie kommt es zu dieser Zunahme an Kinderstudien?

Fakten zur Zunahme an Kinderstudien

- Seit 2008 zu jedem Arzneimittel-Zulassungsantrag obligat pädiatrisches Prüfkonzept (Entwicklungsprogramm für Kinder)
- Im Gegenzug zur Durchführung pädiatr. Studie gewährt Gesetzgeber Patentschutzverlängerung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit