

2.3. Brodalumab

2.3.1. Anwendungshinweise

Tabelle 19: Anwendungshinweise Brodalumab

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung einschließlich bisher bereits erhaltener Therapien, Malignome, Infektionen (u.a. Candidainfektionen), entzündlicher Darmerkrankungen, Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalen Verhaltens.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome der Haut
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 20**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus
- Sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 20**)

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Infekte (insb. der oberen Atemwege, Candida, Tuberkulose), Kontrazeption, Symptome von Depressionen oder Suizidgedanken und Anzeichen oder Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung

Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Brodalumab sollte die Nachverfolgung mit Anamnese und körperlicher Untersuchung erfolgen.
- Für Informationen über die Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Absetzen der Therapie mit einem Biologikum siehe Kapitel "Kinderwunsch/Schwangerschaft"

2.3.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 20: Empfohlene Laborkontrollen Brodalumab

Diagnostik	Zeitpunkt	
	vor der Behandlung	alle 3-6 months
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	X	X
Leberwerte	X	X
Serumkreatinin	X	
Urinstatus	X	
Schwangerschaftstest (Urine oder Blut)	X	
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	X	
HIV Serologie	X	
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>		
Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.		

2.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Die aktuelle Evidenz deutet auf ein ähnliches Sicherheitsprofil von Brodalumab im Vergleich zu den anderen IL-17-Antagonisten Ixekizumab und Secukinumab hin. Schwere Infektionen, eine Candidose und eine Neutropenie gelten als relevante unerwünschte Ereignisse.

Zu den häufigen unerwünschten Ereignissen (die bei $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ von Patienten auftreten) gehören die Influenza, Tinea-Infektionen (einschließlich Tinea pedis, Tinea versicolor, Tinea cruris), Neutropenie, Kopfschmerzen sowie oropharyngeale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Eine 120-wöchige Nachbeobachtung einer Phase-III-Studie (AMAGINE 2) mit 1790 Patienten, die Brodalumab oder Ustekinumab oder Placebo mit anschließendem Brodalumab erhielten, zeigte ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie im ersten Studienjahr. Zu den häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignissen in allen Brodalumab-Behandlungsgruppen während der gesamten Studiendauer, gehörten Arthralgien, Kopfschmerzen, Durchfall, Schmerzen im Oropharynx-Bereich und Infektionen mit Candida-Spezies. In dieser Studie erhielten 168 Patienten während des gesamten Zeitraums von 120 Wochen Brodalumab 210 Q2W, bei denen 319,7 UEs pro 100 Patienten-Jahre und 8,8 SUEs pro 100 Patienten-Jahre auftraten⁵². Fünf-Jahres-Sicherheitsdaten liegen aus einer offenen Verlängerung einer Phase-II-Studie mit 181 Patienten vor, die bei 29 (16%) Patienten ein oder mehrere SUEs zeigten. Die einzige SUE, die von mehr als einem Patienten berichtet wurde, war ein Myokardinfarkt (3 Patienten; 1,7%)⁵³.

Neutropenie

Die Expositions-bereinigte Ereignisrate der Neutropenie pro 100 Patienten-Jahre der Exposition mit Brodalumab 210mg Q2W bis Woche 52 betrug 0,3 in der AMAGINE-2-Studie und 0,3 in der AMAGINE-3-Studie. Die Fälle von Neutropenie waren nicht mit schweren Infektionen assoziiert, und die meisten Fälle waren mild (absolute Neutrophilenzahl: > 1000 pro Kubikmillimeter), vorübergehend und reversibel. Es wurden keine Fälle von Thrombozytopenie gemeldet^{52,54}.

Suizidgedanken und -verhalten

Während des klinischen Entwicklungsprogramms für Psoriasis wurden in Phase II- und III-Studien bei 4464 Patienten mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 9161,8 Patienten-Jahren unter Brodalumab-Exposition vier Suizide (von denen einer später als unbestimmt eingestuft wurde) und zehn Suizid-/Suizidversuche gemeldet⁵⁵. Die Follow-up-zeitbereinigten Inzidenzraten von

Selbstverletzenden-Verhalten waren zwischen der Brodalumab- und der Ustekinumab-Gruppe während der 52-wöchigen kontrollierten Phasen vergleichbar (0,20 vs. 0,60 pro 100 Patienten-Jahre) ⁵⁴.

Die Mehrheit der Patienten mit suizidalem Verhalten hatte eine Vorgeschichte von Depressionen und/oder suizidalen Vorstellungen oder Verhaltensweisen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Brodalumab und einem erhöhten Risiko für suizidale Vorstellungen und Verhaltensweisen konnte nicht nachgewiesen werden ⁵⁵⁻⁵⁷.

Andererseits zeigten von den Patienten, die 12 Wochen lang mit Brodalumab 210 mg behandelt wurden, 67% eine Verbesserung der Symptome von Depression und Angstzuständen, während etwa bei 20% eine Verschlechterung dieser Symptome eintrat ⁵⁵. Das Risiko und der Nutzen einer Behandlung mit Brodalumab sollten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Depressionen und/oder suizidalen Vorstellungen oder Verhaltensweisen oder bei Patienten, die solche Symptome entwickeln, sorgfältig abgewogen werden. Während der Behandlung sollten Patienten im Hinblick auf Depressionen, Suizid-Vorstellungen, Angstzuständen oder deren Verschlechterung sowie anderen Stimmungsschwankungen überwacht werden. Wenn ein Patient unter neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder suizidales Gedankengut oder Verhalten festgestellt wird, wird empfohlen, die Behandlung mit Brodalumab abzubrechen.

Candidose

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Brodalumab werden höhere Raten von Pilzinfektionen, vor allem nicht schwerwiegende Haut- und Schleimhaut-Candidainfektionen, beobachtet. Eine frühzeitige Behandlung von Candidainfektionen, entweder mit topischen oder systemischen Therapeutika (siehe Tabelle 21), wird empfohlen. Diese Fälle werden gewöhnlich als leicht bis mittelschwer beschrieben, sprechen auf eine Standardbehandlung an und erfordern keine Unterbrechung der Brodalumab-Behandlung. Jedoch ist zu beachten, dass klinisch signifikante, schwere Infektionen immer eine Kontraindikation für alle Biologika darstellen.

Entzündliche Darmerkrankungen

Es gibt nur begrenzt Daten bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Patienten mit einem Morbus Crohn in der Vorgeschichte, wurden von klinischen Studien der Phase III ausgeschlossen. Ein Fall von Morbus Crohn wurde bei einem Patienten berichtet, der während der gesamten Studie verschiedene Dosen von Brodalumab erhielt. Bei der Verordnung von Brodalumab bei Patienten mit einer CED in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten ^{45,54}.

Tabelle 21: Behandlungsempfehlungen Fluconazol⁵⁸⁻⁶⁰

Candidose	Dosis Fluconazol	Dauer
Oropharyngeal	100–200mg/ Tag	7–14 Tage
Ösophageal		
- akut	200–400mg/ Tag	14–21 Tage
- rezidivierend	100–200mg	dreimal wöchentlich
Balanoposthitis	200mg/ Tag	14 Tage
Vulvovaginal		
- akut	150mg	Einmaldosis
- akut und schwer	150 mg	Alle 3 Tage 1 Einnahme, gesamt 3 Dosen
- rezidivierend	150 mg	Topische oder systemische Induktionstherapie, gefolgt von einer Einnahme von Fluconazol 1x / Woche für 6 Monate

2.3.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Chirurgie

Es gibt keine Daten über das Management einer Operation bei Patienten, die mit Brodalumab behandelt wurden. Die Entscheidung, Brodalumab vor der Operation abzusetzen, muss auf individuellen Faktoren beruhen, wie z.B. Art und Risiko des chirurgischen Eingriffs, Patientencharakteristika, Schweregrad der Psoriasis vor dem evtl. Abbruch der Behandlung usw. Eine Rücksprache mit dem behandelnden Chirurgen wird empfohlen.

Rebound

Die Möglichkeit eines Rebounds nach Therapieende sollte bei der Therapieplanung Berücksichtigung finden⁶¹.

2.3.5. Wichtige Kontraindikationen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Absolute Kontraindikationen:

- Klinisch relevante aktive Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- Depression und Vorgeschichte eines suizidalen Verhaltens
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

2.3.6. Arzneimittelinteraktionen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Es werden keine Arzneimittelinteraktionen erwartet. Eine Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva ist nicht untersucht worden.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung gemeldet. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 700 mg verabreicht. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.