



## Systemische Immuntherapeutika bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis stehen nach Versagen einer topischen Behandlung und Psoralen + UVA (PUVA) systemische Immuntherapeutika zur Verfügung. Als Arzneimittel für die systemische Therapie kommen zunächst die konventionellen systemischen Immuntherapeutika Acitretin (nur als Kombination), Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat infrage. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für die konventionellen systemischen Therapien ist eine Behandlung mit Biologika indiziert.

### Indikation

Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–6)

- Eine systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis ist ab einem PASI (Psoriasis Area and Severity Index) und/oder DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10 bzw. einem Befall von > 10 % der Körperoberfläche (KOF) indiziert. Therapieziel ist die bestmögliche Reduktion der Symptomatik und Steigerung der Lebensqualität (DLQI), wobei eine nachhaltige Wirkung bei akzeptablem Verträglichkeitsprofil und einer guten Anwendbarkeit angestrebt wird.
- Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis und psoriatischer Arthritis sollte die Wahl des systemischen Immuntherapeutikums in Abstimmung mit einem Rheumatologen erfolgen.
- Vor Beginn einer systemischen Therapie sollten der Impfstatus überprüft und (latente) chronische Infektionen (HIV, Hepatitis B und C, Tuberkulose) mittels Screening-Tests ausgeschlossen werden. Vor und während der Behandlung mit Fumarsäureestern sind Blutbildkontrollen durchzuführen, um das mögliche Risiko einer schweren anhaltenden Lymphopenie zu minimieren. Patienten mit schweren anhaltenden Lymphopenien haben ein potenzielles Risiko für opportunistische Infektionen (u. a. progressive multifokale Leukenzephalopathie) (7).
- Bei einem Einstieg in die systemische Therapie sollten initial konventionelle systemische Immuntherapeutika eingesetzt werden. Dazu gehören der Immunmodulator Acitretin (als Kombination) und die Immunsuppressiva Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat. Bis zum vollen Wirkungseintritt der systemischen Therapie ist eine Kombination mit einer topischen Therapie erforderlich.
- Ciclosporin und Methotrexat sind Mittel der Wahl, insbesondere wenn ein rascher Wirkeintritt notwendig ist oder wenn das Ansprechen und die Wirksamkeit unter Fumarsäureestern unbefriedigend sind. Bei Nichtansprechen kann ein Wechsel von Ciclosporin auf Methotrexat und umgekehrt eine Therapieoption sein. Fumarsäureester eignen sich insbesondere für die Langzeittherapie, das PASI-75-Ansprechen beträgt nach 16 Wochen 50–70 %.
- Ciclosporin sollte möglichst nur intermediär zur akuten Intervention für maximal drei bis sechs Monate eingesetzt werden. Bei einer Langzeittherapie, spätestens nach ein bis zwei Jahren, ist vor allem wegen der Nephrotoxizität, der Blutdruckerhöhung und eines erhöhten Malignomrisikos, das bei allen systemischen Immunsuppressiva besteht, die Indikation zur Fortsetzung der Therapie kritisch zu überprüfen.

- Vor einer Behandlung mit Methotrexat ist der Patient über die potenziellen hepatotoxischen Risiken (Transaminasenanstieg, Leberfibrose) aufzuklären. Regelmäßige Leberfunktionstest sind durchzuführen und der Patient ist hinsichtlich weiterer Risiken (Übergewicht, Alkoholabusus, Diabetes mellitus) zu überwachen.
- Retinoide in niedriger Dosierung werden als Monotherapie bei Plaque-Psoriasis aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen.
- Orale Kortikosteroide sollten für die Langzeitanwendung bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis nicht eingesetzt werden.
- Nach Ausschöpfen der konventionellen systemischen Therapieoptionen ohne ausreichenden Therapieerfolg oder bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für die konventionellen systemischen Therapien ist eine Behandlung mit Biologika indiziert. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens ist die unterschiedliche Dauer der Induktionsphase (12–16 Wochen) zu beachten. Wird nach der Induktionsphase kein PASI von mindestens 50 % erreicht, sollte eine individuelle Therapieoptimierung stattfinden. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg ist eine Umstellung auf ein anderes Biologikum in Erwägung zu ziehen.
- Als Biologika sind aufgrund der größeren Erfahrung zunächst die zur Behandlung der Psoriasis zugelassenen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren einzusetzen. Die Wirksamkeit von Etanercept ist in der Induktionsphase hinsichtlich der mittleren Ansprechrate geringer. Alternativ kann Ustekinumab eingesetzt werden. Die aktuellen Sicherheitshinweise zu Ustekinumab (Aufreten einer exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) und Exfoliation der Haut) sind zu beachten (8).
- Vor Einsatz von biologischen Immunsuppressiva ist das erhöhte Infektions- und Tumorrisiko zu berücksichtigen und mit dem Patienten zu erörtern.
- Alle Biologika sollten nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis hat, angewendet werden.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten für 1 Jahr [€] <sup>3,4,5</sup>
<b>Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Inhibitoren</b>				
Adalimumab	Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze	2,9 <sup>6</sup>	40 mg / 2 Wochen s.c.	22.940,45
Etanercept	Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze	7 <sup>6</sup>	50 mg / Woche s.c.	20.931,17
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75 <sup>6</sup>	5 mg / kg / 8 Wochen i.v.	22.234,52 <sup>7,8</sup>
<b>Interleukininhibitor</b>				
Ustekinumab	Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	0,54 <sup>6</sup>	45 mg / 12 Wochen s.c. <sup>9</sup>	23.135,45
<b>Calcineurininhibitor</b>				
Ciclosporin	Generikum, 100 mg Weichkapseln	0,25 <sup>6,10</sup>	2,5 mg / kg / Tag p.o.	2331,47 <sup>7</sup>
<b>Antimetabolit</b>				
Methotrexat	Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg Tabletten <sup>11</sup>	2,5 <sup>10</sup>	15 mg / Woche p.o.	84,87
Methotrexat	Generikum 2,5 mg, 7,5 mg, 15 mg Injektionslösung, Fertigspritze	–	15 mg / Woche s.c./i.m./i.v.	736,50 <sup>12</sup>
<b>Retinoid</b>				
Acitretin (in Kombination mit MTX oder Etanercept) <sup>13</sup>	Neotigason® 25 mg Hartkapseln <sup>11</sup>	35 <sup>10</sup>	25 mg / Tag <sup>14</sup> p.o.	917,54 (+ MTX oder Etanercept)
<b>Sonstige</b>				
Fumarsäureester	Fumaderm® initial (30/67/5/3 mg), Fumaderm® (120/87/5/3 mg), magensaftresistente Tabletten	–	6 x 120/87/5/3 mg / Tag p.o. (± 3 x 2 Tabletten / Tag)	5441,50

Stand Lauertaxe: 15.11.2014

<sup>1</sup>Nach (9); <sup>2</sup>Dosierung für Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation (FI); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kostenberechnung für 1. Behandlungsjahr inkl. Einschleich-/Induktions-/Testphase und nachfolgender Erhaltungstherapie; <sup>5</sup>zur besseren Vergleichbarkeit der Kosten wurden Therapiekosten für ein Jahr berechnet, das jedoch nicht die tatsächliche Therapiedauer widerspiegelt, die jeweilige Therapiedauer ist der FI zu entnehmen; <sup>6</sup>parenteral; <sup>7</sup>Berechnung für eine 70 kg schwere Person; <sup>8</sup>Kosten für Spritzen, Nadeln und Infusionsbesteck nicht enthalten; <sup>9</sup>Dosis für Patienten ≤ 100 kg; Patienten > 100 kg: 90 mg / 12 Wochen; <sup>10</sup>oral; <sup>11</sup>teurere Generika vorhanden; <sup>12</sup>Kosten für Infusionsbesteck nicht enthalten; <sup>13</sup>nach (1); <sup>14</sup>keine Langzeitbehandlung.

Weitere Angaben zu Dosierungen/Dosierungsschemata sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise, Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (4;5;10–22)

Tabelle 1: Konventionelle systemische Immuntherapeutika zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

	Acitretin	Fumarsäureester	Methotrexat	Ciclosporin
<b>Wirkungsweise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin-A-Derivat, u. a. Regulation der epidermalen Proliferation und Differenzierung, Modulation des zellulären/humoralen Immunsystems</li> <li>→ antiproliferativ, antikeratinisierend</li> <li>→ leicht antiinflammatorisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wirkprinzip der Fumarsäureester nicht endgültig geklärt. Fumarsäureester wirken sowohl auf die Keratinozyten als auch auf die in die Hautläsionen infiltrierten Immunzellen, vor allem die T-Lymphozyten. Zudem wirken sie proliferationshemmend auf die Keratinozyten.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antimetabolit der Nucleinsäuresynthese durch Dihydrofolatreduktase-Hemmung</li> <li>→ antiproliferativ</li> <li>→ antiinflammatorisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemmung der Transkription von IL-2,4,5, TNF<math>\alpha</math>, IFN<math>\gamma</math></li> <li>→ Hemmung der T-Lymphozyten-Aktivierung und T-Lymphozyten-abhängigen Antikörper-Produktion</li> </ul>
<b>Wirkungseintritt</b>	4–8 Wochen	6 Wochen	4–8 Wochen	4–8 Wochen
<b>Effektivität (PASI-75-Ansprechen) als Monotherapie</b>	nach 12 Wochen: 25–41 % (als Monotherapie nicht empfohlen)	nach 16 Wochen: 50–75 %	nach 16 Wochen: 25–75 %	nach 12–16 Wochen: 50–70 %
<b>Kontraindikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>absolut: Schwangerschaft/Stillzeit</li> <li>relativ: Diabetes mellitus, Hepato- und Nephropathien, Dyslipidämien, Spinalkanalstenose, Kinder, Depression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere gastrointestinale Erkrankungen (Ulcus ventriculi und duodeni)</li> <li>schwere Leber- und Nierenerkrankungen</li> <li>leichte Formen der Psoriasis vulgaris (umschriebene Plaque-Psoriasis oder chronisch stationäre Plaque-Psoriasis bei einer Ausdehnung von weniger als 10 % der KOF)</li> <li>Psoriasis pustulosa</li> <li>Schwangerschaft/Stillzeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>absolut: Schwangerschaft/Stillzeit, erhöhter Alkoholkonsum, Hepatopathien, Tbc, HIV/AIDS, Kreatininclearance &lt; 20 ml/min</li> <li>relativ: Zytopenien, Pneumopathien, Ulcera im Gastrointestinaltrakt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nephropathien, chron. Hepatitis B, unkontrollierte Hypertonie, Infekte, Photokarzinogenese, Stillzeit</li> </ul>
<b>Nebenwirkungen</b>	Teratogenität (v. a. mit Alkohol → Etretnat → stark teratogen), Xerodermie, Cheilitis, Konjunktivitis sicca, Hyperlipidämie, Veränderung der Glucoseoleranz, Effluvium, erhöhte Photosensitivität, vermindertes Dämmerungssehen, Myoarthralgien, Hyperostosen	Gastrointestinale Beschwerden, Flush-Symptomatik (anfallartig auftretende Rötungen der Haut, Hitzegefühl, Druckgefühl, Kopfschmerzen), Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Eosinophilie, Anstieg der Leberenzyme, Nierenversagen, opportunistische Infektionen	Teratogenität (bei geplanter Konzeption): m: MTX 3 Monate vorher pausieren, w: MTX 3 Monate vorher stoppen, Schleimhauttoxizität, Nausea, Durchfall, vermehrte Infekte, persistierend erhöhte Transaminasen, makrozytäre Anämie, Leuko- und Lymphozytopenie, Effluvium, interstitielle Pneumopathie	Kreatinin-Anstieg (> 30 % → Dosis ↓), diastolische Hypertonie, Nausea, Hyperkaliämie und -urikämie, Hypomagnesiämie, vermehrte Infekte, Anämie, Thrombozytopenie, Muskelkrämpfe, Hypertrichose, Tremor, Gingivahyperplasie, Malignome, lymphoproliferative Erkrankungen

Tabelle 2: Biologische systemische Immuntherapeutika zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

TNF- $\alpha$ -Inhibitoren				
	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	
<b>Wirkungsweise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erster vollständig humaner Antikörper.</li> <li>- Bindet spezifisch an TNF-<math>\alpha</math> und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es sowohl lösliches als auch membranständiges TNF-<math>\alpha</math> blockiert.</li> <li>- Beeinflusst dadurch biologische Reaktionen, die durch TNF-<math>\alpha</math> ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fusionsprotein, bei dem zwei rekombinante TNF-Rezeptormoleküle mit dem Fc-Anteil von humanem IgG1 gekoppelt sind.</li> <li>- Bindet und neutralisiert als kompetitiver Inhibitor sowohl TNF-<math>\alpha</math> als auch TNF-<math>\beta</math>/Lymphotoxin-<math>\beta</math> (LT-<math>\beta</math>), so dass die beiden Zytokine nicht mehr an die zellständigen TNF- und LT-Rezeptoren binden können.</li> <li>- Dadurch werden Entzündungsprozesse blockiert und die Krankheitsprogression verlangsamt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimärer (Maus/Mensch) gegen TNF-<math>\alpha</math> gerichteter monoklonaler IgG1-Antikörper, der sowohl lösliches als auch membranständiges TNF-<math>\alpha</math> bindet.</li> <li>- Neben der nachweisbaren Reduktion von TNF-<math>\alpha</math> auch Verminderung der erhöhten Akut-Phase-Proteine im Serum (CRP, Fibrinogen u. a.).</li> <li>- Gefahr der Antikörperbildung gegen die murinen Anteile des Moleküls → abnehmende Wirkung bei Monotherapie (Behandlung nur in Kombination mit MTX zugelassen).</li> </ul>	<b>Ustekinumab</b>
<b>Wirkungseintritt</b>	4–8 Wochen	6–8 Wochen	1–2 Wochen	6–12 Wochen
<b>Effektivität (PASI-75-Ansprechen) als Monotherapie</b>	60 %	50 %	80 %	70 %
<b>Kontraindikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Infektionskrankheit/Pneumonie</u> Keine Verordnungs bei aktiven bakteriellen Infektionen, aktivem Herpes zoster sowie aktiven lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, schweren bakteriellen oder viralen Infekten der oberen Atemwege und nicht abgeheilten Hautulcera.</li> <li>- <u>Hämatologisch/onkologisch</u> Vorsicht bei Vorliegen von Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen und anderen Tumoren (fünf Jahre Karenz). Kein Einsatz bei mehr als fünf Jahre lang behandelten lymphoproliferativen Syndromen.</li> <li>- <u>Kardiopulmonal</u> Kein Einsatz bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion &lt; 50 %. Größte Vorsicht bei interstitiellen Lungenerkrankungen.</li> <li>- <u>Hepatologisch</u> Kein Einsatz bei akuter viraler Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion.</li> <li>- <u>Neurologisch</u> Kein Einsatz bei multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen.</li> <li>- <u>Schwangerschaft und Stillzeit</u>: Kein Einsatz von biologischen systemischen Immuntherapeutika während einer geplanten oder laufenden Schwangerschaft und während der Stillzeit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- klinisch relevante aktive Infektion (z. B. Tuberkulose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektionen der oberen Atemwege und dentale Infektionen, Zellulitis, Herpes zoster, Fazialisparese (u. a. Häufigkeit) sind den Fachinformationen</li> </ul>	
<b>Nebenwirkungen</b>	<p>Schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen.</p> <p>Reaktivierung latenter Tuberkulosen und eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen.</p> <p>Sehr seltene Fälle von Leberschmerzen unter Infliximab-Therapie ohne vorherige Zeichen einer Leberfunktionsstörung, Erhöhen von Leberwerten im Serum können bei allen TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitoren auftreten.</p> <p>Informationen zu Wechselwirkungen und weitere Informationen zu pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe sowie zu Nebenwirkungen (www.fachinfo.de) oder dem Europäischen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Behörde für Arzneimittel (EMA) (<a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>) zu entnehmen.</p>			

## Konventionelle systemische Immuntherapeutika zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis

### Acitretin

In klinischen randomisierten doppelblinden Studien variierte die Wirksamkeit von Acitretin bei Patienten mit Psoriasis in Abhängigkeit von der Dosierung stark. In einer sechswöchigen Doppelblindstudie bei Patienten mit Psoriasis vulgaris zeigt Acitretin in einer Dosierung von 30 mg/d eine Reduktion des PASI-Scores um 67 %, in einer weiteren Studie mit 25 mg/d einen Rückgang des PASI-Scores um 80 %. Niedrigere Dosierungen (10–25 mg) zeigen häufig nur Besserungen, die mit Placebo vergleichbar sind.

### Ciclosporin

In einer randomisierten doppelblinden Studie mit 85 Patienten wurde bei 65 % der mit 5 mg/kg KG und bei 36 % der mit 3 mg/kg KG behandelten Patienten nach acht Wochen eine komplette Remission beobachtet. In einer anderen randomisierten doppelblinden Studie mit 309 Patienten hatten nach acht Wochen 51,1 % und nach 16 Wochen 87,3 % der mit 2,5–5 mg/kg KG Ciclosporin behandelten Patienten eine mindestens 75-prozentige Reduktion des PASI-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

## Biologische systemische Immuntherapeutika

### Adalimumab

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Adalimumab wurde bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ( $\geq 10$  % KOF-Beteiligung und PASI  $\geq 12$  oder  $\geq 10$ ) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studien waren.

#### Psoriasis-Studie I (REVEAL) Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 814
$\geq$ PASI-75 <sup>a</sup>	26 (6,5 %)	578 (70,9 %) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet; <sup>b</sup>p < 0,001

#### Psoriasis-Studie II (CHAMPION) Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53	Methotrexat n = 110	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 108
$\geq$ PASI-75	10 (18,9 %)	39 (35,5 %)	86 (79,6 %) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>p < 0,001 Adalimumab vs. Placebo; <sup>b</sup>p < 0,001 Adalimumab vs. Methotrexat

### Etanercept

Die Wirksamkeit von Etanercept im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wurde nicht im Rahmen von Studien untersucht, die Etanercept direkt mit anderen systemischen Therapien vergleichen. Stattdessen wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Etanercept

### Fumarsäureester

In der zentralen multizentrischen, placebokontrollierten doppelblinden Studie für die Zulassung von Fumarsäure wurde ein Gemisch aus Dimethylfumarat und Fumarsäuremonoethylester bei 100 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis, Psoriasis guttata bzw. pustulosa sowie mit psoriatischer Erythrodermie, die auf eine externe Therapie nicht mehr oder nur noch ungenügend ansprachen, in einer Dosierung bis maximal 1290 mg geprüft. Bei 53 % der mit Fumarsäure behandelten Patienten kam es zur kompletten Remission bzw. deutlichen Besserung des Hautebefundes im Vergleich zu 18 % der Patienten, die nur ein Placebo erhielten.

### Methotrexat

In einer randomisierten kontrollierten Vergleichstudie mit Ciclosporin mit 88 Patienten hatten 40 % der Patienten nach 16 Wochen eine 90-prozentige und 60 % der Patienten eine 75-prozentige Verbesserung des PASI.

lierten doppelblinden Studien waren. Von den in die Psoriasis-Studien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten.

in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen vier Studien war der Anteil der Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI-75 (d. h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.



## Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis

	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2x/Wo	25 mg 2x/Wo	50 mg 2x/Wo	50 mg 2x/Wo		25 mg 2x/Wo	50 mg 2x/Wo		50 mg 1x/Wo	50 mg 1x/Wo
<b>n</b>	166	162	162	164	164	193	196	196	46	96	90
<b>Ansprechen (%)</b>	Wo 12	Wo 12	Wo 24 <sup>a</sup>	Wo 12	Wo 24 <sup>a</sup>	Wo 12	Wo 12	Wo 12	Wo 12	Wo 12	Wo 24 <sup>a</sup>
<b>PASI-75</b>	4 %	34 % <sup>b</sup>	44 %	49 % <sup>b</sup>	59 %	3 %	34 % <sup>b</sup>	49 % <sup>b</sup>	2 %	38 % <sup>b</sup>	71 %

<sup>a</sup>in den Studien 2 und 4 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 Etanercept in einer Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich erhalten hatte; <sup>b</sup>p ≤ 0,0001 im Vergleich zu Placebo.

## Infliximab

Die Wirksamkeit von Infliximab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde in zwei randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien (EXPRESS und SPIRIT) bestimmt. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der

prozentuale Anteil der Patienten, die in Woche 10 eine Verbesserung des PASI um mindestens 75 % im Vergleich zum Studienbeginn erzielten.

### Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis (EXPRESS)

	Placebo n = 77	Infliximab n = 301
<b>≥ PASI-75 Woche 10</b>	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p < 0,001 für jede der Infliximab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe

### Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis (SPIRIT)

	Placebo n = 51	Infliximab 3 mg/kg n = 99	Infliximab 5 mg/kg n = 99
<b>≥ PASI-75 Woche 10</b>	3 (5,9 %)	71 (71,7 %)	87 (87,9 %)

## Ustekinumab

Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien an 1996 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die Kandidaten für eine Phototherapie oder eine systemische Therapie waren, untersucht. Zusätzlich wurden in einer randomisierten, verblindeten, aktiv kontrollierten Studie Ustekinumab und Etanercept bei

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen.

Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war in allen Studien der Prozentsatz der Patienten, die nach zwölf Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung im PASI von 75 % gegenüber dem Ausgangswert zeigten.

### Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in der PHOENIX-1-Studie und PHOENIX-2-Studie

	Woche 12 2 Dosen (Woche 0 + 4)			Woche 28 3 Dosen (Woche 0, 4, 16)	
	Placebo	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg
<b>PHOENIX 1</b>					
Patienten	255	255	256	250	243
PASI-75- Ansprechen	8 (3 %)	171 (67 %)	170 (66 %)	178 (71 %)	191 (79 %)
<b>PHOENIX 2</b>					
Patienten	410	409	411	397	400
PASI-75- Ansprechen	15 (4%)	273 (67 %) <sup>a</sup>	311 (76 %) <sup>a</sup>	276 (70 %)	314 (79 %)

<sup>a</sup>p < 0,001 für 45 mg oder 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Placebo (PBO)

### Ansprechen in Woche 12 in der ACCEPT-Studie

	Etanercept 24 Dosen (50 mg 2 x pro Woche)	Ustekinumab (Woche 0 + 4)	
		45 mg	90 mg
Patienten	347	209	347
PASI-75-Ansprechen	197 (57 %)	141 (67 %) <sup>a</sup>	256 (74 %) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>p = 0,012 für 45 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept; <sup>b</sup>p < 0,001 für 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S-3 Leitlinie: Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-001I\\_S3\\_Psoriasis\\_vulgaris\\_Therapie\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/001; Stand: 2011. Zuletzt geprüft: 3. November 2014.
2. von Kiedrowski R, Dirschka T, Kirchesch H et al.: Psoriasis vulgaris - ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe 2011; Heft 9: 1-8.
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
4. Müller S, Ivanova K, Itin P, Häusermann P: Therapie der Plaque-Psoriasis, Teil 2. Schweiz Med Forum 2013; 13(7): 128-135.
5. Müller S, Ivanova K, Itin P, Häusermann P: Therapie der Plaque-Psoriasis, Teil 1. Schweiz Med Forum 2013; 13(6): 105-111.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence: Psoriasis - The assessment and management of psoriasis: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf>. NICE clinical guideline 153. Issued October 2012. Zuletzt geprüft: 3. November 2014.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Fumaderm® initial / Fumaderm® (Fumarsäurederivate): Vermeidung des Risikos opportunistischer Infektionen: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2013-35.html>. AkdÄ Drug Safety Mail 2013-35 vom 26. Juni 2013.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Stelara®: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2014-31.html>. AkdÄ Drug Safety 2014-31 vom 21. November 2014.
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Berlin: DIMDI, 2014.
10. Janssen-Cilag International: Fachinformation "Stelara® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Mai 2014.
11. Janssen-Cilag International: Fachinformation "Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Mai 2014.
12. EMA: Enbrel® European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000262/WC500027362.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500027362.pdf). Stand: 20. November 2008. Zuletzt geprüft: 3. November 2014.
13. EMA: Stelara® European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000958/WC500058511.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000958/WC500058511.pdf). Stand: 2009. Zuletzt geprüft: 3. November 2014.
14. EMA: Remicade® European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000240/WC500051558.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000240/WC500051558.pdf). Stand: 27. Juli 2005. Zuletzt geprüft: 3. November 2014.
15. EMA: Humira® European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000481/WC500050876.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050876.pdf). Stand: 15. November 2007. Zuletzt geprüft: 3. November 2014.
16. AbbVie: Fachinformation "Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: September 2014.
17. MSD: Fachinformation "Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2014.
18. Pfizer: Fachinformation "Enbrel® 50 mg Fertigspritze". Stand: Juli 2014.
19. Actavis: Fachinformation "Neotigason® 10", "Neotigason® 20". Stand: Juni 2013.
20. Pfizer: Fachinformation "Lantarel® Tabletten". Stand: Januar 2014.
21. Biogen Idec: Fachinformation "Fumaderm® initial", "Fumaderm®". Stand: September 2013.
22. Novartis Pharma: Fachinformation "Immunosporin®". Stand: September 2011.