

Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis

Christa Claes, Werner Kulp, Wolfgang Greiner,
Johann-Matthias Graf von der Schulenburg, Thomas Werfel

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis

**Christa Claes, Werner Kulp, Wolfgang Greiner,
Johann-Matthias Graf von der Schulenburg, Thomas Werfel**

Gutachter – extern: Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Gutenbrunner
Institut für für Balneologie und Medizinische Klimatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Dr. Martin Schlaeger
– intern: DAHTA@DIMDI

Der vorliegende HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter
Dr. Britta Göhlen

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln
Tel.: +49 221 4724-1
Fax: +49 221 4724-444
dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 34
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2006 (überarbeitete Version).

© DIMDI. Köln, 2006. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Gesundheitspolitischer Hintergrund | 1 |
| 2 | Zusammenfassung | 2 |
| 3 | Abstract..... | 4 |
| 4 | Kurzfassung..... | 6 |
| 4.1 | Einleitung..... | 6 |
| 4.2 | Fragestellung..... | 6 |
| 4.3 | Medizinische Bewertung..... | 6 |
| 4.3.1 | Methodik..... | 6 |
| 4.3.2 | Ergebnisse..... | 6 |
| 4.4 | Ökonomische Bewertung..... | 8 |
| 4.4.1 | Methodik..... | 8 |
| 4.4.2 | Ergebnisse..... | 9 |
| 4.4.3 | Diskussion..... | 9 |
| 4.5 | Schlussfolgerung..... | 9 |
| 5 | Summary..... | 11 |
| 5.1 | Introduction..... | 11 |
| 5.2 | Objective..... | 11 |
| 5.3 | Medical Assessment..... | 11 |
| 5.3.1 | Methods..... | 11 |
| 5.3.2 | Results..... | 11 |
| 5.3.3 | Discussion..... | 12 |
| 5.4 | Economic Assessment..... | 12 |
| 5.4.1 | Methods..... | 12 |
| 5.4.2 | Results..... | 12 |
| 5.4.3 | Discussion..... | 12 |
| 5.5 | Conclusions..... | 13 |
| 6 | Hauptdokument..... | 14 |
| 6.1 | Einleitung..... | 14 |
| 6.1.1 | Epidemiologie und Genetik der Psoriasis..... | 14 |
| 6.1.2 | Erscheinungsbild und Verlauf der Psoriasis..... | 14 |
| 6.1.3 | Therapie..... | 15 |
| 6.1.4 | Ökonomische Aspekte..... | 17 |
| 6.2 | Fragestellung..... | 20 |
| 6.3 | Medizinische Bewertung..... | 20 |
| 6.3.1 | Methodik..... | 20 |
| 6.3.2 | Suchstrategie..... | 21 |
| 6.3.3 | Ergebnisse..... | 22 |
| 6.3.3.1 | Ciclosporin..... | 23 |
| 6.3.3.2 | Fumarate..... | 26 |
| 6.3.3.3 | Methotrexat..... | 27 |
| 6.3.3.4 | Phototherapie..... | 30 |
| 6.3.3.5 | Retinoide..... | 33 |
| 6.3.3.6 | Topische Vitamin-D-Derivate..... | 35 |
| 6.3.3.7 | Etanercept..... | 36 |
| 6.3.3.8 | Efalizumab..... | 38 |
| 6.3.3.9 | Infliximab..... | 40 |
| 6.3.3.10 | Alefacept..... | 42 |
| 6.3.3.11 | Andere Biologics / Zytokine..... | 44 |
| 6.3.3.12 | Andere Wirkstoffe..... | 44 |
| 6.3.4 | Zusammenfassende Diskussion der medizinischen Ergebnisse..... | 44 |
| 6.3.5 | Schlussfolgerungen..... | 46 |
| 6.4 | Ökonomische Bewertung..... | 47 |
| 6.4.1 | Methodik..... | 47 |
| 6.4.1.1 | Literaturrecherche..... | 47 |
| 6.4.1.2 | Bewertung der Information..... | 47 |
| 6.4.2 | Ergebnisse..... | 48 |
| 6.4.2.1 | Ciclosporin..... | 49 |
| 6.4.2.2 | Fumarate..... | 52 |
| 6.4.2.3 | Methotrexat..... | 55 |
| 6.4.2.3.1 | Chen et al. ⁴¹ | 55 |
| 6.4.2.3.2 | Ellis et al. ⁶⁹ | 57 |
| 6.4.2.3.3 | Opmeer et al. ²³³ | 60 |
| 6.4.2.4 | Phototherapie..... | 63 |
| 6.4.2.4.1 | Stern ²⁸⁶ | 63 |
| 6.4.2.4.2 | Shani et al. ²⁷⁵ | 65 |
| 6.4.2.4.3 | de Rie et al. ⁶⁰ | 68 |
| 6.4.2.4.4 | Hartmann et al. ¹²² | 70 |
| 6.4.2.4.5 | Mavena ¹⁹⁰ | 73 |
| 6.4.2.5 | Retinoide, systemisch..... | 76 |
| 6.4.2.6 | Topisches Vitamin D3..... | 76 |
| 6.4.2.6.1 | Harrington ¹²¹ | 76 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6.4.2.6.2 | Oh et al. ²¹⁸ | 78 |
| 6.4.2.6.3 | Ashcroft et al. ⁸ | 81 |
| 6.4.2.7 | Biologics (Eternacept, Efazulimab, Infliximab, Alefacept) | 83 |
| 6.4.2.7.1 | Feldman et al. ⁸¹ | 83 |
| 6.4.2.7.2 | Jeynes-Ellis et al. ¹³⁹ | 87 |
| 6.4.3 | Zusammenfassende Diskussion der ökonomischen Ergebnisse | 90 |
| 6.4.4 | Schlussfolgerungen | 94 |
| 6.5 | <i>Ethische Bewertung / Juristische Betrachtungen</i> | 95 |
| 7 | Anhang | 96 |
| 7.1 | <i>Abbildungsverzeichnis</i> | 96 |
| 7.2 | <i>Tabellenverzeichnis</i> | 96 |
| 7.3 | <i>Abkürzungsverzeichnis</i> | 97 |
| 7.4 | <i>Glossar</i> | 99 |
| 7.5 | <i>Suchstrategie</i> | 105 |
| 7.6 | <i>Kontaktierte Pharmaunternehmen</i> | 107 |
| 7.7 | <i>Bewertete Literatur</i> | 108 |
| 7.7.1 | Eingeschlossene Literatur | 108 |
| 7.7.2 | Ausgeschlossene Literatur | 124 |
| 7.7.2.1 | Arikian et al. ⁵ | 133 |
| 7.7.2.2 | Chalmers et al. ³⁹ | 133 |
| 7.7.2.3 | Cockayne et al. ⁴⁷ | 133 |
| 7.7.2.4 | Cork ⁴⁹ | 134 |
| 7.7.2.5 | Craze et al. ⁵⁰ | 134 |
| 7.7.2.6 | Crown et al. ⁵¹ | 135 |
| 7.7.2.7 | Davies et al. ⁵⁶ | 137 |
| 7.7.2.8 | Einarson et al. ⁶⁷ | 137 |
| 7.7.2.9 | Ellis et al. ⁶⁸ | 139 |
| 7.7.2.10 | Feldman et al. ⁷⁸ | 139 |
| 7.7.2.11 | Finzi et al. ⁸⁵ | 139 |
| 7.7.2.12 | Housman et al. ¹³³ | 140 |
| 7.7.2.13 | Javitz et al. ¹³⁶ | 141 |
| 7.7.2.14 | Jenner et al. ¹³⁸ | 141 |
| 7.7.2.15 | Kernick et al. ⁴⁹ | 141 |
| 7.7.2.16 | Krüger et al. ¹⁵⁹ | 143 |
| 7.7.2.17 | Langan et al. ¹⁶⁵ | 143 |
| 7.7.2.18 | Larkö et al. ¹⁶⁶ | 143 |
| 7.7.2.19 | Lee et al. ¹⁷¹ | 145 |
| 7.7.2.20 | Leu et al. ¹⁷⁵ | 147 |
| 7.7.2.21 | Marchetti et al. ¹⁸³ | 148 |
| 7.7.2.22 | Park et al. ²⁴⁰ | 149 |
| 7.7.2.23 | Pattersen et al. ²⁴² | 149 |
| 7.7.2.24 | Poyner et al. ²⁴⁷ | 150 |
| 7.7.2.25 | Rich ²⁵³ | 150 |
| 7.7.2.26 | Sander et al. ²⁶⁴ | 151 |
| 7.7.2.27 | Snellman et al. ²⁷⁹ | 152 |
| 7.7.2.28 | Sohn et al. ²⁸⁰ | 152 |
| 7.7.2.29 | Stern et al. ²⁸⁷ | 156 |
| 7.7.2.30 | Stern ²⁸⁵ | 156 |
| 7.7.2.31 | Wilhelm et al. ³¹⁰ | 157 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 158 |

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Psoriasis (Schuppenflechte) ist eine chronische oder chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die i. d. R. nicht lebensbedrohlich ist. Bei einer Prävalenz von 1 bis 2 % leiden in Deutschland etwa 1,5 Millionen Menschen an Psoriasis. Mit den aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen kann Psoriasis nicht geheilt werden, wenngleich spontane Heilungen möglich sind. In der Behandlung leichter Psoriasis werden hauptsächlich äußerlich anwendbare Wirkstoffe eingesetzt, vor allem Kortikosteroide, Salizylsäure, teerhaltige Externa, Dithranol, topische Vitamin D-Analoga (Calcipotriol) und topische Retinoide (Tazarotene). In der Behandlung mittelschwerer und schwerer Psoriasis kommen die Photo(chemo-)therapie und systemische Wirkstoffe zum Einsatz, wie Methotrexat, Ciclosporin, Fumarate, systemische Retinoide und Biologics. Bei der Therapie mit systemischen Arzneimitteln treten neben den beabsichtigten therapeutischen Wirkungen selten schwere Nebenwirkungen und Folgeschäden auf, so dass ihr Einsatz eine Abwägung der Nutzen und Risiken erfordert.

In jüngster Zeit treten neben den medizinischen verstärkt pharmakoökonomische Argumente in den Fokus der gesundheitspolitischen Diskussion um die Psoriasis-Therapie. Nach Verlust der Zulassung als ambulante vertragsärztliche Leistung hat sich speziell in Deutschland um die Balneo-Phototherapie und Bade-PUVA (psoralen und UVA-Bestrahlung) eine anhaltende Diskussion entwickelt. Zudem zeichnet sich schon jetzt nach den ersten Zulassungen der neuen kostenintensiven Biologics zur Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis die zukünftig zu erwartende Diskussion ab.

Vor diesem Hintergrund muss auch berücksichtigt werden, dass die Inanspruchnahme der Psoriasis-Therapie für die Betroffenen u. U. sehr zeitaufwändig sein kann, wenn beispielsweise lange Anfahrten zu Therapiezentren erforderlich sind. Zusätzlich könnte eine nicht angemessene Honorierung ärztlicher Leistungen, private Zuzahlungen oder Ausschlüsse von Therapien aus dem Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen die Inanspruchnahme in bestimmte Therapieformen lenken, die sich durch eine bundesweite Veränderung der Behandlungsstruktur äußert und zur Erhöhung der Ausgaben auf Seiten der Gesetzlichen Krankenversicherung führen könnte. Diese bittere Erfahrung machten in den vergangenen Jahren US-amerikanische Kostenträger. Aufgrund nicht kostendeckender Leistungshonorierungen wurden die Kapazitäten ambulanter UV-Therapien stark abgebaut¹³³ und die betroffenen Patienten wechselten mangels eines Leistungsangebots auf andere, kostenintensivere Psoriasis-Therapien. Auch auf der Leistungsangebotsseite bestehen Anreize, die eine solche nachfrageseitige Tendenz verstärken könnten, wenn beispielsweise konkurrierende Anbieter durch Vermittlung ihrer Kompetenz im Bereich innovativer Therapiekonzepte Wettbewerbsvorteile generieren möchten.

Der vorliegende Health Technology Assessment (HTA)-Bericht konzentriert sich auf die Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis und stellt eine Überarbeitung des englischsprachigen Berichts der Autoren Griffiths et al.¹¹² von 2000 dar. Die zwischen 1999 und Juni 2004 neu erschienene Literatur wird insbesondere hinsichtlich der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland bewertet. Spezielle Indikationsstellungen werden nicht explizit bewertet, insbesondere Psoriasis palmoplantaris pustulosa, Psoriasis guttata und Psoriasis-Arthritis.

2 Zusammenfassung

Fragestellung und Methodik

Der HTA-Bericht fasst kontrollierte klinische Studien aus den Jahren 1999 bis 2004 und sowie einen publizierten HTA-Bericht von 2000 von Griffiths et al. zur Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris systematisch zusammen. Wichtige klinische Studien, die nach Abschluss der systematischen Literatursuche 2004 publiziert wurden, wurden möglichst ebenfalls berücksichtigt. Ziel ist es, anhand der aktuellen Literatur zu kontrollierten Studien die medizinische Effektivität und Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland zu bewerten.

Ergebnisse

Hinsichtlich der medizinischen Effektivität ist aus publizierten kontrollierten Studien zusammenfassend abzuleiten:

Orale Fumarate sind wirksam in der Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis, verursachen allerdings relativ häufig leichtere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Ciclosporin und Methotrexat sind wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis. Die beiden Substanzen weisen unterschiedliche Nebenwirkungsspektren auf, die die Anwendung im Einzelfall limitieren. Acetritin ist bei schwerer Plaque-Psoriasis als Monotherapie nur mäßig wirksam, Calcipotriol (CAL) oder eine gleichzeitig angewandte UV-Therapie können die klinische Wirksamkeit von Acetritin jedoch verstärken.

Die systemische PUVA, die Bade-PUVA und die UVB-Therapie sind wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Die Kombination von UV-Therapie mit Vitamin D3 Analoga oder mit topischen Steroiden ist wirksamer als die Behandlung mit jeweils einem Therapieprinzip allein. Starksolebäder erhöhen die Effektivität der UVB-Therapie. Es gibt keine auswertbaren kontrollierten Studien, die die Effekte von zusätzlichem topischen Teer oder von Dithranol zur UV-Therapie vergleichen. Eine Dauertherapie mit PUVA verbietet sich aufgrund der nachgewiesenen Photokarzinogenität.

In den letzten Jahren wurden in Europa aus der Gruppe der so genannten Biologics drei Substanzen (Efalizumab, Etanercept, Infliximab) und in den USA zusätzlich Alefacept zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris zugelassen. Die genannten Substanzen erwiesen sich in placebokontrollierten Studien als unterschiedlich wirksam, allerdings fehlen direkt vergleichende Studien zu anderen Therapieprinzipien und zu den Biologics untereinander. Unterschiede zwischen den vier Biologics bestehen im Hinblick auf die Stärke der therapeutischen Wirksamkeit, den Wirkungseintritt, das Nebenwirkungsspektrum sowie die Effektivität der Mitbehandlung einer gegebenenfalls gleichzeitig bestehenden Psoriasis-Arthritis.

Aus den gesundheitsökonomischen Studien, die sowohl die Kosten als auch die Effektivität einbeziehen, ist abzuleiten, dass Fumarate im direkten Vergleich günstiger als Acitretin und Ciclosporin sind (wobei bei der schweren Psoriasis Ciclosporin individuell deutlich effektiver sein kann als die beiden anderen Substanzen). Methotrexat ist aus ökonomischer Sicht gleichwertig mit UVB oder PUVA und günstiger als Ciclosporin. Die Therapieoptionen UVB, UVB plus CAL und PUVA sind aus gesundheitsökonomischer Sicht als etwa gleichwertig zu beurteilen und in dieser Hinsicht der Balneo-Phototherapie überlegen. Die relativ neu verfügbaren Biologics sind aufgrund der derzeitigen Preise am wenigsten kosteneffektiv, so dass sie aus ökonomischer Sicht zurzeit erst nach den vorgenannten Therapieoptionen bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris eingesetzt werden sollten.

Es werden im HTA-Bericht weiterhin gesundheitsökonomische Studien zu den Therapieprinzipien Dithranol, CAL-Monotherapie sowie Kombinationstherapien mit Teer und UV-Licht dargestellt, die wahrscheinlich wirksam in der Therapie der mittelschweren Psoriasis sind, auch wenn hierzu bislang keine kontrollierten Studien zur Effektivität vorliegen.

Diskussion

Das Therapiespektrum hat sich für die mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris in den letzten Jahren – erfreulicherweise - kontinuierlich vergrößert. Es ist hervorzuheben, dass

Therapieverfahren, die hier nicht dargestellt werden, nicht automatisch untauglich für die Therapie der schweren Psoriasis vulgaris sind, denn die Suchstrategie – Einschluss nur von RCT, die mit Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis vulgaris durchgeführt worden waren - führte zum Ausschluss vieler etablierter ergänzender Verfahren, die in Kombination mit anderen Verfahren auch zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris eingesetzt werden. Hierzu gehören u. a. die topischen Wirkstoffe Dithranol, Salizylsäure, Teerbestandteile, Kortikosteroide und topische Retinoide. Weiterhin wurden Ansätze, in denen weder Medikamente noch UV-Strahlen untersucht wurden, nicht in den Bericht aufgenommen, obwohl die Autoren den hohen Stellenwert gezielter psychotherapeutischer Interventionen, interdisziplinärer Schulungsansätze oder kombinierter medikamentöser und nicht-medikamentöser rehabilitativer Ansätze inklusive Klimatherapie anerkennen.

Die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse aus den gesundheitsökonomischen Evaluationen wird deutlich durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Studien bis auf eine Ausnahme nicht auf ein deutsches Setting ausgerichtet waren. Eine zukünftige Forschungsfrage muss auch aus gesundheitsökonomischer Sicht die Bewertung von Remissionsdauer und Rückfallquoten im Rahmen der einzelnen Therapieverfahren der mittelschweren und schweren Psoriasis sein. Auch die Berücksichtigung eines kombinierten Outcomes wie verbessertes Hautbild, Erhöhung der Lebensqualität und / oder Rückgang der Symptomatik einer gleichzeitigen Psoriasis-Arthritis, stellt eine Herausforderung für künftige gesundheitsökonomische Studien dar.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist es aus medizinischer Sicht zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für eine schwere chronische Hautkrankheit wie die schwere Psoriasis vulgaris in den letzten Jahren kontinuierlich vergrößert hat. Dieses schafft Ausweichmöglichkeiten bei Kontraindikationen oder bei individueller Unwirksamkeit bestimmter Verfahren und die Möglichkeit, durch abwechselnde Verfahren (Rotationstherapie) das Risiko einzelner Nebenwirkungen zu verringern. Für die schwere Plaque-Psoriasis hat sich, in Abhängigkeit von den individuellen Erfahrungen der Therapeuten und bestehenden Kontraindikationen der Patienten ein therapeutischer Algorithmus etabliert, der als wirksame Interventionstherapien Photo(-chemo-)therapien in Kombination mit externen Wirkstoffen, Fumarsäureester, gegebenenfalls Retinoide (in Kombination mit Phototherapien und externen Wirkstoffen), Methotrexat, Ciclosporin und seit kurzer Zeit auch die neueren Biologics beinhaltet.

Studienbedarf besteht weiterhin zu den Therapieansätzen, die sich schlecht oder gar nicht mit randomisierten kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen. Als Beispiele seien genannt: physikalische, balneologische Ansätze, Klimatherapien, Patientenschulung und auch die komplexe rehabilitative Therapie, für die wahrscheinlich günstige therapeutische Effekte in Bezug auf die Psoriasis bestehen.

Wie im Therapiemanagement in der medizinischen Praxis weist auch die ökonomische Bewertung den Weg eines strategischen Therapiekonzepts, der weitgehend dem Algorithmus der medizinischen Praxis entspricht.

3 Abstract

Objective and methods

This health technology assessment (HTA) report synthesizes systematically randomized controlled studies (RCT) on the therapy of moderate and severe psoriasis vulgaris which were published between 1999 and 2004; it includes some important clinical studies which have been published after 2004 and thus updates the English HTA report by Griffiths et al. (2000). The major objective is the evaluation of the medical effectiveness of different therapeutical approaches and the cost effectiveness with relevance for Germany.

Results

The major conclusions from the results of medical RCT on moderate and severe psoriasis vulgaris are:

Oral fumarates are effective in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. However, fumarates quite frequently cause moderate side effects. Cyclosporine and methotrexate are both effective in the treatment of severe psoriasis vulgaris. Both substances have a different spectrum of side effects which may limit the individual applicability. Acetritin is only moderately effective in the treatment of severe psoriasis of the plaque type. Calcipotriol or UV-radiation used at the same time can increase the clinical effectiveness of acetritin.

Systemic PUVA, balneo-PUVA and UVB therapy are all effective for the treatment of severe psoriasis. The combination of UV therapy with vitamin D3 analogues or with topical steroids is more effective than the treatment with UV radiation alone. Saltwater baths increase the effectiveness of UVB therapy. No RCT on the therapeutical effects of topical tar or of dithranol in combination with UV therapy have been published so far. A continuous therapy with PUVA should not be applied due to its proven photocarcinogenicity.

Three substances from the group of biologicals (Efalizumab, Etanercept, and Infliximab) are now available in Europe and a further substance (Alefcept) is available in the USA for the treatment of moderate to severe psoriasis. All biologicals have been effective in placebo controlled studies. The substances differ in the times until a clinical effect is observable, in the spectrum of side effects and in their efficiency on psoriasis arthritis.

From health-economic studies considering both costs and clinical efficiency oral fumarates appear to be superior to acitretin or cyclosporine (although cyclosporine appears to be more effective in severe psoriasis). From the health economic view methotrexate is equivalent with UVB or PUVA and superior to cyclosporine. The therapy options UVB, UVB plus calcipotriol and PUVA are equivalent and superior to balneo-phototherapy. Biologicals are cost intensive and should be used when other approaches are not sufficient or are not applicable due to their side effects.

The HTA report summarizes some health-economic studies on dithranol, on calcipotriol and on the combination with tar and UV light. No RCT have been published for the treatment of severe psoriasis with these agents alone but it appears to be certain that these substances are effective in severe psoriasis as well.

Discussion

The spectrum of therapeutical options has fortunately increased during the last years. It must be emphasized that a number of therapeutical procedures exist which are not discussed in detail in this HTA. This is due to the search strategy of literature: Only RCT performed with patients with moderate and/or severe psoriasis vulgaris were included into this evaluation. This led to the exclusion of a number of substances which are traditionally used alone or in combination for the treatment of moderate or severe psoriasis vulgaris (e.g. dithranol, salicyc acid, tar, corticosteroids and topical retinoids). Moreover, other approaches which include neither drugs nor UV light are not discussed in this HTA although the authors believe in the importance of psychotherapeutical interventions, educational approaches and combined medical and non-medical approaches in rehabilitational medicine in the management of psoriasis vulgaris.

The transferability of the health economic evaluations is strongly limited by the fact that all included health economic evaluations except one were not aligned to a German setting. A future research question will be the evaluation of the duration of remission and relapse ratios in the context of different therapy options of moderate and severe psoriasis. Moreover, the consideration of combined outcomes such as the improvement of psoriatic symptoms and the decrease of symptoms in accompanying psoriasis arthritis represents a future requirement of health assessment.

Conclusions

From the clinical point of view it is positive that the spectrum of therapeutic procedures for a chronic severe skin disease has increased continuously during the last years. In cases of individual contraindications or individual inefficacies it is now possible to try alternative approaches. Moreover the risk of long-term side effects can be reduced by changing the therapeutical procedure after some time (so-called rotation therapy). The therapeutical algorithm for severe psoriasis vulgaris now includes photo(chemo-)therapy in combination with topical substances, oral fumaric acid esters, retinoids (in combination with phototherapy or topical substances), methotrexate, cyclosporine and the new biologics.

Future studies should address therapeutical approaches which can not easily be studied by RCT, e.g. physical, balneological, climate approaches, educational programs and complex rehabilitation therapy which all may have positive effects on individuals with severe psoriasis.

As in medical therapy management of moderate and severe psoriasis the economic evaluation also points out the way of a strategic therapy concept which corresponds to a large extent to the algorithm in medical practice.

4 Kurzfassung

4.1 Einleitung

Psoriasis (Schuppenflechte) ist eine chronische oder chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die i. d. R. nicht lebensbedrohlich ist. Bei einer Prävalenz von 1 bis 2 % leiden in Deutschland etwa 1,5 Millionen Menschen an Psoriasis. Mit den aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen kann Psoriasis nicht geheilt werden. In der Behandlung leichter Psoriasis werden hauptsächlich äußerlich anwendbare Wirkstoffe eingesetzt. In der Behandlung mittelschwerer und schwerer Schuppenflechte kommen die Photo(chemo-)therapie und systemische Wirkstoffe zum Einsatz. Bei der Therapie mit systemischen Arzneimitteln können neben den beabsichtigten therapeutischen Wirkungen unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, so dass ihr Einsatz eine Abwägung der Nutzen und Risiken erfordert.

4.2 Fragestellung

Der HTA-Bericht konzentriert sich auf die Beantwortung der Fragestellung, welche Therapien der mittelschweren und schweren Psoriasis effektiv und kosteneffektiv sind. Gleichzeitig stellt der HTA-Bericht eine Überarbeitung des englischsprachigen Berichts der Autoren Griffiths et al. von 2000 dar. Die zwischen 1999 und Juni 2004 neu erschienene Literatur wird hinsichtlich der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland systematisch bewertet. Ausgewählte Literatur nach 2004 wurde ebenfalls in den Bericht aufgenommen. Spezielle Indikationsstellungen werden nicht explizit bewertet.

4.3 Medizinische Bewertung

4.3.1 Methodik

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche beschränkt sich die Bewertung der Studien zur Behandlung der mittelschweren und schweren Psoriasis auf Publikationen, in denen randomisierte, klinische Studien zur medikamentösen Therapie in den Jahren 1999 bis Juni 2004 publiziert wurden. Der Bericht baut direkt auf einem HTA-Bericht von Griffiths et al. auf, in dem entsprechende Arbeiten bis 1999 ausgewertet worden waren. Es muss hervorgehoben werden, dass die Suchstrategie ausschließlich RCT einschließt, in denen schwere Formen der Psoriasis beurteilt wurden. Ausdrücklich soll darauf hingewiesen werden, dass Therapieverfahren, die hier nicht dargestellt werden, damit nicht automatisch als untauglich für die Therapie der schweren Psoriasis vulgaris sind. So führt die dargestellte Suchstrategie beispielsweise zum Ausschluss vieler gut etablierter ergänzender Verfahren, die in Kombination mit anderen Methoden eingesetzt werden, für die aber keine kontrollierte Studie publiziert wurde.

Jeder Abschnitt zu einem Therapieprinzip enthält auch immer eine Zusammenfassung mit den wichtigsten Inhalten des HTA-Berichts von 2000. Es ist für die Einschätzung sehr wichtig, die Ein- und Ausschlusskriterien genau zu berücksichtigen, die zum eingengten Spektrum der hier evaluierten Arbeiten geführt haben. Sie wurden angewandt, da sie bereits in dem Vorbericht von Griffiths et al. angewandt wurden, um eine Vergleichbarkeit bzw. Kombination der entsprechenden Einschätzungen zu den jeweiligen Therapieprinzipien zu ermöglichen.

4.3.2 Ergebnisse

In der Literaturrecherche konnten 55 Publikationen in die medizinische Bewertung eingeschlossen werden. Es werden die Therapieverfahren dargestellt, die zur Behandlung der schweren Psoriasis bereits zugelassen sind bzw. kurz vor der Zulassung stehen.

Ciclosporin ist wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis, die Evidenzen hierfür sind gut. Die Dosis 5 mg/kg/KG/Tag ist im Vergleich zur Dosis von 2,5 mg/kg/KG/Tag mit einer höheren Wirksamkeit, jedoch auch mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen (insbesondere Erhöhung des Serumkreatinins) assoziiert. Die Erhaltungstherapie erfordert Dosierungen von 3 bis 3,5 mg/kg/KG/Tag. Sie kann wirksamer sein, wenn sie kontinuierlich verabreicht wird.

Allerdings scheint das Risiko von Nebenwirkungen höher, wenn eine kontinuierliche Therapie im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie verabreicht wird.

Niedrig dosiertes Ciclosporin ist wirksamer als Etretinat (als Monotherapie). Die zusätzliche Applikation von Calcipotriol (CAL) hat einen additiven Effekt zur Ciclosporinbehandlung bei Psoriasis. Die Langzeitbehandlung mit Ciclosporin ist mit einer erhöhten Rate von nicht-melanozytären, bösartigen Hautneubildungen assoziiert, wobei es additive Effekte mit einer PUVA gibt. Dieses ist insbesondere für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen nach vorangegangener PUVA-Behandlung gut dokumentiert.

Die Therapie mit oralen Fumaraten ist eine wirksame Therapie der Psoriasis. Dimethylfumarat ist dabei höchstwahrscheinlich die aktive Komponente. Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen ist gering. Die Therapie führt allerdings häufig zu leichteren Nebenwirkungen, die jedoch nach Initiierung der Therapie häufig nachlassen. Die Kombination von Fumaraten mit topischen CAL führt im Vergleich zur Monotherapie mit Fumaraten zu einem schnelleren Wirkungseintritt nach Beginn der Therapie und besserer Wirksamkeit.

Methotrexat ist seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung der schweren Psoriasis etabliert. Dennoch existiert nur eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit. In dieser wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit von Methotrexat ebenso hoch ist wie die von Ciclosporin. Hepatische Nebenwirkungen sind häufiger limitierend bei der Behandlung mit Methotrexat.

Es existieren unterschiedliche Verfahren der Phototherapie zur Behandlung der schweren Psoriasis vulgaris. Die systemische PUVA-Therapie ist wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Das Risiko der Induktion von Plattenepithelkarzinomen ist als Folge insbesondere einer längeren hoch dosierten PUVA-Therapie erhöht. Daher ist es ratsam, die Zahl der Behandlungen auf weniger als 250 oder die kumulative UVA-Dosis auf 1000 J/cm² zu beschränken. Die Bade-PUVA-Therapie ist ebenfalls wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Das Risiko der Induktion von Plattenepithelkarzinomen ist noch nicht sicher abschätzbar, aber wahrscheinlich geringer als nach systemischer PUVA-Therapie. UVA allein ist nicht wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis.

UVB ist wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis. Schmalband UVB, das dreimal pro Woche verwendet wird, hat bei relativ wenigen Nebenwirkungen (geringere erythematöse Wirkung als Breitband-UVB) einen hohen Wirkungsgrad. Das karzinogene Potenzial der UVB-Therapie bei Psoriasis lässt sich nicht abschätzen. Es ist wahrscheinlich deutlich geringer als das von systemischer PUVA-Therapie. UVB ist weniger effektiv als Bade-PUVA. Starksolebäder erhöhen jedoch die Effektivität der UVB-Therapie.

Eine Kombination von PUVA oder UVB mit systemischen Retinoiden ist wirksamer als die isolierte Strahlen- oder Retinoidtherapie. Es gibt keine auswertbaren RCT, die die Effekte von zusätzlichem topischen Teer zur PUVA-, UVA / UVB- oder UVB-Therapie vergleichen. In einem RCT zeigte sich PUVA überraschenderweise so wirksam ist wie tägliches Dithranol, aber es gibt keine RCT, die die Effekte von PUVA zusammen mit Dithranol untersuchen. Die Kombination einer Phototherapie mit topischen Vitamin-D3-Analoga oder mit topischen Steroiden ist wirksamer als die Behandlung jeweils mit einem Therapieprinzip allein.

Etretinat ist auch in einer relativ hohen Dosis von 75 mg/Tag bzw. 1 mg/kg/KG/Tag bei schwerer Plaque-Psoriasis nur mäßig stark wirksam. Daher wird eine Monotherapie in der Praxis wegen relativ häufigen Nebenwirkungen bei Plaque-Psoriasis, im Gegensatz zur Indikation Psoriasis pustulosa, bei der von einer besseren Wirksamkeit auszugehen ist, selten angewendet. Wie oben erwähnt, sind Retinoide in Kombination mit PUVA wirksamer als Retinoid allein. Bei der Kombination werden weniger kumulative UVA-Dosen und weniger Therapiesitzungen benötigt, die empfohlenen Retinoiddosen betragen bei der Kombinationstherapie 0,5 bis 0,7 mg/kg/KG. CAL verstärkt ebenfalls die klinische Wirksamkeit von Retinoiden.

Topische Vitamin-D3- und -Analoga sind wirksam bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Psoriasis, wenn sie extern in Kombination mit einer Photo-, Retinoid- oder Fumar-

säureestertherapie eingesetzt werden. Die Kombination von Betamethasonvalerat (BMV) und CAL ist effektiver als BMV oder CAL allein.

Biologics stellen eine Gruppe von neuen Therapieverfahren zur Behandlung der Psoriasis mit günstigem Nebenwirkungsprofil dar, wobei hier die derzeitigen Preise limitierend bei der Indikationsstellung sind.

Etanercept zeigte sich in kontrollierten Studien wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Je nach Dosierung und Behandlungsdauer profitieren über 50 % im Sinn einer 75 %-igen PASI (Psoriasis Area and Severity Index Score) Reduktion. Die Dauer der Etanerceptbehandlung richtet sich nach dem klinischen Ansprechen. Ist die Wirkung von Etanercept unzureichend, kann die Dosis auf maximal 50 mg zweimal wöchentlich gesteigert werden. Nach Erreichen des Therapieziels kann insbesondere bei der Psoriasis vulgaris ein Therapiestopp nach 24 Wochen angebracht sein. Prinzipiell ist Etanercept auch zur längerfristigen Therapie geeignet. Es liegen zur Behandlung der Arthritis, nicht jedoch der Psoriasis, Studien vor, die eine mögliche Kombination von Etanercept mit anderen Immunsuppressiva beschreiben.

Efalizumab zeigte einen Wirkungseintritt bereits nach zwei- bis vierwöchiger Behandlung in kontrollierten Studien. Ein deutlicher Wirkungseintritt tritt in der Regel nach etwa zwölfwöchiger Behandlung ein. Fortgesetzte Therapie führt offenbar zu einer weiteren Verbesserung des klinischen Effekts. Es liegen bisher keine Daten aus Vergleichsstudien von Efalizumab gegen andere systemische Psoriasis-Therapien vor. Efalizumab wurde bislang nicht in Kombination mit immunsuppressiven systemischen antipsoriatischen Arzneimitteln untersucht. Es wurde bislang keine deutliche Wirkung von Efalizumab auf die Psoriasis-Arthritis gezeigt.

Infliximab ist eine besonders wirksame Substanz aus der Gruppe der neuen Biologics, die auch zur Behandlung der schweren Psoriasis geeignet ist. Sowohl Psoriasis-Arthritis als auch Plaque-Psoriasis sind zugelassene Indikationen.

Alefacept, das bislang in den USA, nicht jedoch in Europa zugelassen ist, erwies sich im Placebovergleich zur Behandlung der schweren Psoriasis als wirksam. Eine Reduktion des Psoriasis-Hautscores um 75 % (PASI75) wurde bei etwa jedem dritten Patienten erreicht. Hervorzuheben ist der recht gut dokumentierte anhaltende therapeutische Effekt von Alefacept über drei bis sieben Monate nach Beendigung der Therapie.

Diskussion

Der Bericht erhebt nicht den Anspruch, therapeutische Prinzipien der Psoriasis vollständig abzubilden. Einige Aspekte sollen ausdrücklich hervorgehoben werden. Eine „systemische Schwäche“ der meisten Metaanalysen zu therapeutischen Prinzipien und Techniken in der Humanmedizin besteht darin, dass ältere, oft gut etablierte und erfahrungsgemäß gut wirksame Therapieansätze vergleichsweise schlecht in RCT untersucht wurden. Zum Anderen fehlen im Bericht Untersuchungen zur Therapie mit etablierten Wirkstoffen, die in der Regel zur externen Behandlung der (noch) nicht schweren Psoriasis eingesetzt werden und in der Praxis neben den hier genannten Therapieprinzipien auch bei schwerer Psoriasis ergänzend bzw. in Kombination zum Einsatz kommen. Weiterhin wurden Ansätze, in denen weder Medikamente noch UV-Strahlen untersucht wurden, nicht in den Bericht aufgenommen, obwohl die Autoren den hohen Stellenwert gezielter psychotherapeutischer Interventionen, interdisziplinärer Schulungsansätze oder kombinierter medikamentöser und nicht-medikamentöser rehabilitativer Ansätze anerkennen. Da der Vorbericht von Griffiths et al. bestimmte Sonderformen der Psoriasis ausgeschlossen hatte, fehlt die Bewertung therapeutischer Verfahren zu diesen Formen auch im vorliegenden Bericht.

4.4 Ökonomische Bewertung

4.4.1 Methodik

Zur Identifikation aller relevanten HTA-Berichte wurde auf die gemeinsame HTA-Datenbank des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) und des Centre for Reviews and Dissemination, University of York zugegriffen und hinsichtlich

relevanter Publikationen sowie laufender Projekte durchsucht. Zudem wurde eine systematische Recherche in elektronischen Datenbanken durchgeführt.

Eine Handrecherche ohne zeitliche Einschränkung nach zusätzlichen Beiträgen in nicht MEDLINE gelisteten gesundheitsökonomischen Fachzeitschriften und den Referenzen der Literaturtreffer ergänzte das elektronische Rechercheergebnis. Ferner wurden über 20 Pharmaunternehmen in Deutschland angeschrieben mit der Bitte um Informationen über neuere Entwicklungen zur Therapie der Psoriasis sowie bislang unveröffentlichter Literatur.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt gesondert für jede einzelne eingeschlossene und für ausgewählte ausgeschlossene Wirtschaftlichkeitsanalysen als strukturierte Zusammenfassung. In der Ergebnissynthese wurden die Resultate der gesundheitsökonomischen Evaluationen durch Kombination in eine ordinale Rangfolge gebracht.

4.4.2 Ergebnisse

Zahlenmäßig bedeutsam beginnt die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit ökonomischen Fragestellungen der Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis in Form von Publikationen erst ab Ende der 90er Jahre. Zu nennen sind neben den Wirtschaftlichkeitsanalysen vor allem Krankheitskostenschätzungen und Analysen der (Behandlungs-)Kosten. Mit Hilfe der Literaturrecherche wurden 15 Publikationen als vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen identifiziert, wovon drei zur so genannten ‚grauen Literatur‘ zählen. Hinsichtlich der Methodik und der Verwendung von Primär- und Sekundärdaten gaben die eingeschlossenen Publikationen ein stark gemischtes Bild.

Die Therapieoptionen UVB, UVB plus CAL und PUVA sind aus ökonomischer Sicht offensichtlich gleichwertig und dominieren (Überlegenheit im ökonomischen Sinn) Balneo-Phototherapie, UVB plus teerhaltige Externa und die Minutentherapie Dithranol. Das Verhältnis der Monotherapie CAL zur Minutentherapie Dithranol ist ambivalent. Methotrexat ist gleichwertig mit UVB sowie PUVA und dominiert UVB plus teerhaltige Externa als auch Ciclosporin. Die Fumarate dominieren Ciclosporin und Acitretin. Leider wurde bis dato das Verhältnis der Fumarate zu Methotrexat noch nicht analysiert. Die Biologics sind in den gesundheitsökonomischen Evaluationen am wenigsten kosteneffektiv, so dass sie den Status Ultima Ratio einnehmen.

4.4.3 Diskussion

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus den identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen zur Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis wird stark durch die Tatsache eingeschränkt, dass bis auf eine Ausnahme alle Studien nicht auf ein deutsches Setting ausgerichtet waren, wenngleich das Verhältnis der einzelnen Interventionsgruppen zu den jeweiligen Kontrollgruppen davon weniger berührt sein dürfte.

Kritisch zu werten ist, dass die ökonomischen Endpunkte häufig auf Remissionsraten abstellten und somit die Remissionsdauer bzw. die Rückfallquoten außen vor ließen. Auch die Berücksichtigung eines kombinierten Outcomes, verbessertes Hautbild als auch Rückgang der Symptomatik gleichzeitiger Psoriasis-Arthritis, ist eine zukünftige Herausforderung.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist es aus medizinischer Sicht zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für eine chronische schwere Hautkrankheit wie die schwere Psoriasis vulgaris in den letzten Jahren kontinuierlich vergrößert hat. Dieses schafft Ausweichmöglichkeiten bei Kontraindikationen oder bei individueller Unwirksamkeit bestimmter Verfahren und es schafft die Möglichkeit, durch abwechselnde Verfahren (Rotationstherapie) das Risiko einzelner Nebenwirkungen zu verringern.

Für die schwere Plaque-Psoriasis hat sich, in Abhängigkeit von den individuellen Erfahrungen der Therapeuten und bestehenden Kontraindikationen der Patienten ein therapeutischer Algorithmus etabliert, der als wirksame Interventionstherapien Photo(-chemo-)therapien in Kombination mit externen Wirkstoffen, Fumarsäureester, ggf. Retinoide (in Kombination mit

Phototherapien und externen Wirkstoffen), Methotrexat, Ciclosporin und seit kurzer Zeit auch die neueren Biologics beinhaltet.

Studienbedarf besteht weiterhin zu den Therapieansätzen, die sich schlecht oder gar nicht mit randomisierten kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen. Als Beispiele seien genannt: physikalische, balneologische Ansätze, Klimatherapien Patientenschulung und auch die komplexe rehabilitative Therapie, für die wahrscheinlich günstige therapeutische Effekte in Bezug auf die Psoriasis bestehen.

Wie im Therapiemanagement der mittelschweren bis schweren Psoriasis in der medizinischen Praxis weist auch die ökonomische Bewertung den Weg eines strategischen Therapiekonzepts. Ist aus medizinischer Sicht nach einer Primärtherapie ein Wechsel erforderlich, kommen aus ökonomischer Sicht nachrangige sekundäre und danach tertiäre Therapieoptionen zum Zug. Dabei entspricht die Rangfolge der Primär-, Sekundär- und Tertiärtherapien weitestgehend der medizinischen Praxis.

5 Summary

5.1 Introduction

Psoriasis is a non life-threatening chronic or chronically relapsing inflammatory skin disease. The prevalence rate is 1 to 2 % which means that about 1.5 millions Germans are affected by psoriasis. Psoriasis cannot be healed. Mild psoriasis is usually treated with topical substances. The treatment of moderate and severe psoriasis is primarily performed with photo(chemo)therapy and systemic agents. All systemic drugs may cause side effects. This means that individual benefits and risks have to be considered.

5.2 Objective

The health technology assessment (HTA) report focuses on clinical effectiveness and cost-effectiveness of therapy options for the treatment of moderate and severe psoriasis. Thus the HTA report represents an update of the English HTA report by the authors Griffiths et al. in 2000. New literature published between 1999 and June 2004 was systematically evaluated regarding medical effectiveness and the cost effectiveness with relevance for Germany. Important articles which have been published after 2004 were also included into the report.

5.3 Medical Assessment

5.3.1 Methods

The search strategy included randomized, controlled studies (RCT) on moderate to severe forms of psoriasis. This means that the search strategy may have led to the exclusion of some well established therapeutical procedures which are believed to be effective alone or in combination with other procedures when no RCT are available.

RCT published between 1999 and June 2004 were systematically evaluated regarding medical effectiveness. Important articles which have been published after 2004 were also included into the report. Special forms of psoriasis, in particular psoriasis palmoplantaris pustulosa, psoriasis guttata and psoriasis arthritis, were not evaluated in this report.

Each section contains a summary with most important contents the HTA report from the year 2000. We adapted to the inclusion and exclusion criteria of the former report to make the update comparable to the HTA report from Griffiths et al (2000).

5.3.2 Results

The major conclusions from the results of medical RCT on moderate and severe psoriasis vulgaris are:

Oral fumarates are effective in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. However, fumarates quiet frequently cause moderate side effects which may limit their usefulness. Cyclosporine and methotrexate are both effective in the treatment of severe psoriasis vulgaris as has been shown by one RCT. Both substances have a different spectrum of side effects which may limit the individual applicability.

Acetritin is only moderately effective in the treatment of severe psoriasis of the plaque type even in high concentrations (75 mg or 1 mg/kg). This means that a monotherapy is rarely performed with this substance in plaque psoriasis. Of note the substance is more effective in psoriasis pustulosa and when used in combination with UV radiation or with calcipotriol.

Systemic PUVA, balneo-PUVA and UVB therapy are all effective for the treatment of severe psoriasis. The combination of UV therapy with vitamin D3 analogues or with topical steroids is more effective than the treatment with UV radiation alone. Saltwater baths increase the effectiveness of UVB therapy. No RCT on the therapeutical effects of topical tar or of dithranol in combination with UV therapy have been published so far. A continuous therapy with PUVA should not be applied due to its proven photocarcinogenicity.

Three substances from the group of biologicals (Efalizumab, Etanercept, Infliximab) are now available in Europe and a further substance (Alefacept) is available in the USA for the treatment

of moderate to severe psoriasis. All biologicals have been effective in placebo controlled studies. The substances differ in the times until a clinical effect is observable, in the spectrum of side effects and in their efficiency on psoriasis arthritis.

5.3.3 Discussion

The spectrum of therapeutical options has fortunately increased during the last years. It must be emphasized that a number of therapeutical procedures exist which are not discussed in detail in this HTA report. This is due to the search strategy of literature: Only RCT performed with patients with moderate and / or severe psoriasis vulgaris were included into this evaluation. This led to the exclusion of a number of substances which are traditionally used alone or in combination for the treatment of moderate or severe psoriasis vulgaris (e.g. dithranol, salicyc acid, tar, corticosteroids and topical retinoids). Moreover, other approaches which include neither drugs nor UV light are not discussed in this HTA report although the authors believe in the importance of psychotherapeutical interventions, educational approaches and combined medical and non-medical approaches in rehabilitational medicine in the management of psoriasis vulgaris.

Future studies should address therapeutical approaches which can not easily be studied by RCT, e.g. physical, balneological, climate approaches, educational programs and complex rehabilitation therapy which all may have positive effects on individuals with severe psoriasis.

5.4 Economic Assessment

5.4.1 Methods

For identification of all relevant literature, the HTA database of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment and the Centre for Reviews and Dissemination, University of York, were accessed and scanned for relevant literature and current projects. Additionally a systematic literature search was conducted in electronic data bases. A manual search in non-MEDLINE German (health economics) journals without time limits and references of literature hints completed the electronic literature research. About 20 German pharmaceuticals companies were asked for information about innovations in therapy of psoriasis und so far unpublished reports.

The presentation of results is carried out separately for each included health economic evaluation as a structured summary. Selected excluded economic analyses are also characterised within the appendix. In a synthesis the results of the health-economic evaluations are combined in an ordinal rank order.

5.4.2 Results

A numerically meaningful scientific discussion about economic questions in therapy of moderate and severe psoriasis in terms of publications started at end of the 90ies. Beside economic analysis also estimations of health care cost or analysis of treatment cost can be found. The literature research identifies 15 full health economic evaluations, of which three should be classified as so called grey literature. Regarding the methodology employed and use of primary and secondary data the included publications represent a wide and mixed spectrum.

The therapy options UVB, UVB plus calcipotriol and PUVA are equivalent and dominate (superiority in an economic sense) balneo-phototherapy, UVB plus tar externals and short-contact dithranol. The relationship of the mono therapy calcipotriol and short therapy dithranol is ambivalent. Methotrexat is equivalent to UVB and PUVA and outperforms UVB plus tar externals as well as ciclosporin. Fumarates exceed ciclosporin and acitretin. Unfortunately the relationship of fumarates and methotrexat is not analysed yet. In health economic evaluations the new biologicals are shown less cost effective, so that they should be used as a last resort.

5.4.3 Discussion

The transferability of the health economic evaluation results is strongly limited by the fact that all included health economic evaluations except one were not aligned to a German setting, but

the relationships of individual intervention groups in respect to their control groups are less affected.

It should be viewed critically that economic outcomes are frequently applied only remission as an economic endpoint. A future research question will be the evaluation of duration of remission and relapse ratios in the context of different therapy options of moderate and severe and psoriasis. Also the consideration of combined outcomes, improvement of psoriatic symptoms and decrease of symptoms in accompanying psoriasis arthritis, represents a future requirement.

5.5 Conclusions

From the clinical point of view it is positive that the spectrum of therapeutic procedures for a chronic severe skin disease has increased continuously during the last years. In cases of individual contraindications or individual inefficacies it is now possible to try alternative approaches. Moreover the risk of long-term side effects can be reduced by changing the therapeutical procedure after some time (so-called rotation therapy). The therapeutical algorithm for severe psoriasis vulgaris now includes photo(chemo-)therapy in combination with topical substances, oral fumaric acid esters, retinoids (in combination with phototherapy or topical substances), methotrexate, cyclosporine and the new biologics.

As in medical therapy management of moderate and severe psoriasis the economic evaluation also points out the way of a strategic therapy concept which corresponds to a large extent to the algorithm in medical practice. If a therapeutic change of a primary therapy is necessary, subordinate secondary and afterwards tertiary therapy options are available from economic point of view. The rank order of primary, secondary and tertiary therapies correspond largely with medical practice.

6 Hauptdokument

6.1 Einleitung

Die Einleitung des vorliegenden HTA-Berichts lehnt sich unter Berücksichtigung notwendiger Aktualisierungen eng an die Leitlinie zur Psoriasis der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von 1999⁴⁶ an, wobei für 2005 mit dem Erscheinen einer aktuellen Leitlinie der Evidenzklasse S3 zu rechnen ist, die diesen HTA-Bericht an vielen Stellen ergänzen und vertiefen wird.

6.1.1 Epidemiologie und Genetik der Psoriasis

Die Psoriasis (abgeleitet aus dem Griechischen „psora“ = „Juckreiz“) ist eine chronische oder chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, deren klassische Morphologie von erythematosquamösen Herden (gerötete Flecken mit silbrig-weißen Schuppen) geprägt ist. In Deutschland leiden daran etwa 1,5 Millionen Menschen bei einer Prävalenz von mindestens 2 %. Männer und Frauen scheinen gleich häufig betroffen zu sein und innerhalb Europas ist die Verbreitung relativ homogen. Aufgrund des Erstmanifestationsalters, der Familienanamnese und des HLA-Musters werden zwei Unterformen der Erkrankung unterschieden: mit etwa 70 % ist der Typ I (Erstmanifestation um die zweite Lebensdekade, vor dem 30. Lebensjahr, positive Familienanamnese, Assoziation von HLA-Haplotypen) der häufigere Psoriasistyp. Die Typ II-Psoriasis (spätes Manifestationsalter, nach dem 40. Lebensjahr und fehlende HLA-Haplotypen des Typ I) verläuft in der Regel milder. Genlokalisierungen für die Psoriasis wurden auf verschiedenen Chromosomen nachgewiesen (polygenetischer Erbgang). Die Hauterkrankung kann von diskreten, umschriebenen Arealen bis zur flächenhaften Erkrankung des gesamten Hautorgans variieren. Eine Mitbeteiligung der Nägel (ca. 50 %) sowie der Kopfhaut ist häufig. Etwa jeder dritte Psoriasispatient leidet auch unter einer Psoriasis-Arthritis³¹⁸.

Ausgedehnte Psoriasisformen mit 70 bis 80 % betroffener Körperoberfläche, hierunter auch als Sonderformen die generalisierte, pustulöse und / oder erythrodermische Psoriasis, stellen schwere Krankheitsbilder dar und können mit Allgemeinsymptomen einhergehen. Die Psoriasis kann zur Beeinträchtigung der Arbeitsleistung, zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld, sexueller Dysfunktion und Depression (die nicht selten mit einer Alkoholkrankheit assoziiert ist) führen. Besonders ein palmo-plantarer Befall (Handteller und Fußsohlen), der auch isoliert auftreten kann, ist häufig mit Schwierigkeiten bei der Berufsausübung assoziiert.

6.1.2 Erscheinungsbild und Verlauf der Psoriasis

Die Leitsymptome Schuppung, Induration und Rötung können abhängig vom betroffenen Körperareal variieren. Die betroffenen Hautareale sind mit einer kontinuierlich abblätternden Schuppenschicht bedeckt. Häufig betroffene Lokalisationen sind der behaarte Kopf, Ellenbogen, Sakralregion, Knie sowie die intertriginösen und genito-analen Zonen. Grundsätzlich kann die Psoriasis jedoch an jeder Körperregion auftreten. Die Größe der Läsion wechselt von minimalen Formen bis hin zur Beteiligung der gesamten Körperoberfläche. Etwa die Hälfte der Betroffenen leidet auch an Juckreiz. Nagelveränderungen treten in Form von Tüpfelnägeln, Onychodystrophie, Onycholyse bis zur vollständigen Zerstörung des Nagelorgans auf.

Die Psoriasis-Arthritis kann sich asymmetrisch an einzelnen Gelenken zeigen, häufiger ist die jedoch der Befall mehrerer Gelenke. Es werden verschiedene klinische Formen der Psoriasis-Arthritis unterschieden, die von milden Verlaufsformen bis hin zu schwersten, destruierenden Gelenkveränderungen variieren können.

Der Verlauf der Psoriasis-Erkrankung ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere. Die Erkrankung kann häufig rezidivieren. Auch geringgradig ausgeprägte Manifestationen haben vielfach schwere Beeinträchtigungen und psychische Belastungen zur Folge, wobei es hier ausgesprochene „Problemlokalisationen“ gibt. Bestimmte Medikamente können die Krankheit auslösen und / oder verschlechtern. Die Psoriasis wird heute als eine polygenetische Erkrankung angesehen, die nicht heilbar ist.

In klinischen Studien wird zur Beurteilung des Schweregrades häufig der so genannte PASI-Score (Psoriasis Area and Severity Index) angewandt. Dieser wird durch den Untersucher anhand einer subjektiven Einschätzung des Erythems, des Infiltrats und der Schuppung an verschiedenen Körperlokalisationen bestimmt. Als primärer klinischer Endpunkt wird entweder der PASI75 bzw. PASI50 herangezogen, der eine 75 % bzw. 50 % Verbesserung des PASI-Werts dokumentiert.

Die Krankheitsschweregrade werden trotz fehlender allgemeiner einheitlicher Definition üblicherweise als leicht, mittelschwer und schwer kategorisiert. Tabelle 1: Definition Schweregrade der Psoriasis. zeigt eine Arbeitsdefinition der Krankheitsschweregrade Psoriasis gemäß dem Committee for Medical Product for Human Use (CHMP)⁴⁸ in Europa. Nach dieser Definition erfolgt die Einstufung, wenn der Betroffene sowohl den angegebenen Wert im Body Surface Area (BSA) und im PASI erreicht. Davon wird abgewichen, wenn entweder Hand-, Fußflächen oder Kopfhaut betroffen sind, die Läsionen sehr dick sind bzw. erythodermische Läsionen oder Psoriasis-Arthritis vorliegen.

Tabelle 1: Definition Schweregrade der Psoriasis.

| Schweregrad der Psoriasis | BSA | PASI | Zusätzliche Kriterien |
|---------------------------|--|---------|---|
| Leicht | < 10 % | < 10 | |
| Mittelschwer | > 10 % | < 10 | |
| Mittelschwer bis schwer | > 10 % | 10 – 20 | Hand-, Fußflächen oder Kopfhaut betroffen |
| Schwer | 20 % oder < 10 % bei sehr dicken Läsionen | > 20 | Erythodermische Läsionen Psoriasis-Arthritis |

BSA = Body Surface Area. PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

Quelle: Committee for Medicinal Products for Human Use⁴⁸

6.1.3 Therapie

Diagnostik

Eine Anamneseerhebung und genaue Untersuchung des Hautorgans einschließlich der Dokumentation sind erforderlich. Dazu gehört insbesondere die morphologische Diagnostik durch einen geschulten und erfahrenen Arzt, der die Differentialdiagnosen entsprechend abgrenzen kann.

Histologische Untersuchungen können zusätzlich benutzt werden, um die Diagnose zu sichern. Bei vermuteter Psoriasis-Arthritis sind radiologische Untersuchungen (Röntgen, Szintigraphie) notwendig. Selten werden in der klinischen Untersuchung serologische Untersuchungen (HLA-Status) eingesetzt.

Ambulante und stationäre Therapie

Für die Behandlung der Patienten mit Psoriasis stehen eine Vielzahl von Medikamenten und Therapieverfahren zur Verfügung. Dazu zählen topische (äußerlich) anwendbare Therapeutika wie auch systemisch (oral oder parental) zu verabreichende Medikamente.

Die Therapieverfahren können kombiniert werden soweit die Form der Psoriasis, die verwendeten Substanzen und der Patient diese Vorgehensweise zulassen. Ein Wechsel der Behandlungsverfahren ist nach Ablauf von bestimmten Zeiträumen vielfach günstig. Die spezielle Therapie wird durch eine Basistherapie im erscheinungsfreien Intervall ergänzt. Die folgende Aufstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, zeigt aber die vielen therapeutischen Ansatzpunkte:

1. *Topische Therapie*
 - o 1.1 Spezifische Wirkstoffe
 - Anthralin (Cignolin, Dithranol)
 - Vitamin D3 und -Analoge
 - Tazarotene
 - o 1.2 Antientzündliche Wirkstoffe
 - topische Kortikosteroide (Klasse II-IV)
 - o 1.3 Adjuvante Wirkstoffe
 - Teere
 - Harnstoff
 - Keratolytika (Salicylsäure, Zink-Pyrithion)
 - Milchsäure
 - o 1.4 Pflegetherapie
 - wirkstofffreie Cremes und Salben je nach Hauttyp und Hautzustand
 - Ölbäder
2. *Systemische Therapie*
 - o Methotrexat
 - o Retinoide
 - o Ciclosporin
 - o Fumarsäureester
3. *Phototherapie*
 - o 3.1 UVB-Phototherapie
 - Breitspektrum UVB
 - 311 nm UVB
 - o 3.2 Photochemotherapie (PUVA)
 - "klassische" (orale) PUVA-Therapie
 - Bade-PUVA
 - Creme-PUVA
 - o 3.3 Balneo-Photo-Therapie
 - Sole-Photo-Therapie (mit Breitspektrum oder 311nm UVB)
 - o 3.3 Excimer Laser
4. *Klimatherapie*
5. *Röntgenweichstrahltherapie*
 - o bei ausgewählten Indikationen (beispielsweise Nagelpsoriasis)
6. *Kombinationstherapie*
 - o UVB mit Externa wie
 - Kortikosteroide,
 - Vitamin D3-Analoga,
 - Anthralin
 - o Sole-Photo-Therapie mit Externa wie
 - Kortikosteroide,
 - Vitamin D3-Analoga,
 - Anthralin
 - o systemische Retinoide mit PUVA ("Re-PUVA")
7. *Sequentielle Therapie*
Nach Einsatz eines Therapieverfahrens wird eine weitere Behandlung eingeleitet (sequentielle Therapie).
 - o Methotrexat/Fumarate
 - o Ciclosporin/UV-Therapie
 - o Fumarate/UV-Therapie
 - o Methotrexat/UV-Therapie
8. *Psychosoziale/psychosomatische Betreuung*
 - o Informationsvermittlung (individuelle Therapeuten-Patienten-Gespräche als auch strukturierte Schulungen)
 - o Entspannungsmethoden
 - o Therapiegruppe (z. B. in rehabilitativen und psychosomatischen Settings)
 - o Selbsthilfegruppen
9. *Nachbehandlung*
Nach Abschluss eines Therapiezyklus ist die ärztliche Nachbehandlung angezeigt. Diese kann in einer Intervall-Therapie mit hautpflegerischen Maßnahmen und/oder UV-Therapie (zeitlich begrenzt) bestehen.

Quelle: Christophers et al.⁴⁶

Abbildung 1: Therapieverfahren bei Psoriasis.

Patientenschulung

Patientenschulung ist ein wichtiger Teil eines jeden Behandlungsplans. Es wurden in den letzten Jahren strukturierte, interdisziplinäre Schulungsprogramme für Psoriasispatienten entwickelt. Die Wirkungen, wie beispielsweise von Traumen, Alkohol, Nikotin, Infektionen, bestimmter Medikamente und Stress, auf die Psoriasis sollten Inhalt der Schulung sein. Erwartungen an die Ergebnisse der Therapie und mögliche Wechselwirkungen zwischen Phototherapie, Arzneimitteln und Krankheiten sollten ebenfalls bei der Patientenschulung berücksichtigt werden.

Behandlung in speziellen Therapieeinrichtungen

In ambulanten Behandlungseinrichtungen und Tageskliniken werden insbesondere Kombinationsbehandlungen bei nicht ganz schwer Betroffenen durchgeführt. Die Behandlungskonzepte können dabei unterschiedlich sein. Bei schwerer Psoriasis ist nicht selten eine stationäre Behandlung notwendig, die anschließend in Anschlussbehandlungen in ambulanten Einrichtungen oder Tageskliniken fortgesetzt wird.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass eine ausgedehnte Psoriasis als Systemerkrankung zu betrachten ist, bei der systemisch Entzündungszeichen (klinisch auch erhöhte Temperaturen) sowie über die entzündete Haut Verluste von Flüssigkeit, Eiweiß und / oder anderen wichtigen Stoffen auftreten kann. Die ausgedehnte Psoriasis kann bei kardialer Vorschädigung zur kardialen Dekompensation führen.

Indikationen für eine stationäre Aufnahme können sein:

Behandlung akuter erythrodermischer, pustulöser oder sich schnell entwickelnde schwere Psoriasis,

Behandlung schwer kontrollierbarem Befall von mehr als 25 % der Körperoberfläche,

gleichzeitig bestehende Komplikationen durch internistische Erkrankungen, wie beispielsweise schwere körperliche Behinderungen,

Psoriasis-Arthritis, deren Schweregrad eine Zusammenarbeit mit den betroffenen Fachdisziplinen erforderlich macht

- schwere Komplikationen bei vorangegangenen Therapien
- physisch starke Behinderungen der Aktivitäten des täglichen Lebens als Folge einer ausgeprägten Psoriasis
- unzureichende Möglichkeiten der ambulanten Betreuung

Einleitung spezieller Therapieverfahren

Selbsthilfeorganisationen

Hilfestellung und Beratungen durch Selbsthilfegruppen erleichtern erfahrungsgemäß den betroffenen Patienten den Umgang mit ihrer Krankheit. Neben dem Deutschen Psoriasis Bund e. V. (DPB) mit 9.000 Mitgliedern existieren noch weitere kleine Laien- und Selbsthilfeorganisationen.

Behandlungsziele

Die Möglichkeiten der primären Prävention sind nach heutigem Wissensstand recht begrenzt. Es gilt bei familiärer Vorbelastung Risikofaktoren, wie beispielsweise Rauchen, Alkoholkonsum und Übergewicht, zu vermeiden. Diese Faktoren spielen auch für den Krankheitsverlauf eine wichtige Rolle. Eine kontinuierliche Hautpflege mit Hautpflege- und schuppenlösenden Mitteln hilft gegen das Austrocknen und ist auch bei geringem Ausmaß an Krankheitssymptomen und in Remissionsphasen wichtig, um neue Krankheitsschübe und Rückfälle hinauszuzögern.

Die Therapiewahl richtet sich vor allem nach der klinischen Form und Ausprägung der Psoriasis, Nebenwirkungspotential, institutionellen Rahmenbedingungen, aber auch nach individuellen Faktoren, wie beispielsweise Unverträglichkeiten, Kontraindikationen, Komorbiditäten, Therapieerfahrungen, Patientenzufriedenheit und Compliance. Insbesondere bei der systemischen Therapie wird jedoch nicht unbedingt eine vollständige Remission angestrebt, sondern eher eine akzeptable Verbesserung des Hautzustandes bzw. ein mit topischen Externa zu kontrollierbarer Hautzustand.

6.1.4 Ökonomische Aspekte

Versorgungsstrukturen und Inanspruchnahme

Die ambulante ärztliche Versorgung der Psoriasispatienten wird vor allem von niedergelassenen Hautfachärzten und Allgemeinmedizinern geleistet. 2003 waren in Deutschland 3.535 Hautärzte als niedergelassene Fachärzte⁸⁷, ca. 800 in Krankenhäusern (2000) und 73 in Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen (2002)²⁸² tätig.

Die stationäre Versorgung wird je zur Hälfte von Akutkrankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen geleistet. Bei den Akutkrankenhäusern wurden im Jahre 2002 insgesamt 14.508 Fälle²⁸³ mit einer Verweildauer von durchschnittlich 21 Tagen ausgewiesen. Die Fallzahl blieb über die letzten Jahre konstant. Die durchschnittliche Verweildauer ging hingegen zurück. Die Anzahl der Rehabilitationsbehandlungen wird in Deutschland für 2000 auf über 10.000 geschätzt³⁰².

Bei Berücksichtigung von Neuerkrankungen und möglicher Überlappungen der allgemeinärztlichen und fachärztlichen Versorgung, werden in Deutschland jährlich ca. eine Million Patienten mit Psoriasis ambulant behandelt. Die ambulanten und stationären Behandlungsfälle stehen etwa im Verhältnis 50 zu 1³⁰².

Verordnungen

Das Therapiemanagement der Psoriasis stützt sich einerseits auf Basistherapeutika und andererseits auf topische und systemische Antipsoriatika. Basistherapeutika umfassen Basiscremes, -salben und rückfettende Ölbäder. Zur Entfernung der Schuppen wird insbesondere zu Beginn der Behandlung 2 bis 10 % Salizylsäure-Vaseline eingesetzt. Solche Zubereitungen dienen jedoch weniger der eigenständigen Behandlung als vielmehr der Resorptionsverbesserung topischer Antipsoriatika.

Tabelle 2: Verordnungsprofil Psoriasismittel in Deutschland. gibt einen Überblick über die Arzneiverordnungen bei Psoriasis der Jahre 2001, 2002 und 2003⁸⁷ sowie 2004⁸⁸. Die Darstellung konzentriert sich auf Psoriasismittel, da Basistherapeutika und Kortikosteroide als Monopräparate auch zur Behandlung anderer Indikationen eingesetzt werden. Ferner sind einige Psoriasismittel nicht unter den 3.000 in Deutschland führenden Arzneimitteln vertreten.

Als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge wird die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Bei topisch anzuwendenden Wirkstoffen gibt es häufig keine genauen Dosierungsempfehlungen des Herstellers. In Tabelle 2: Verordnungsprofil Psoriasismittel in Deutschland. wird bei topischen Dermatika eine Standardfläche von 100 cm² zugrunde gelegt, für die üblicherweise als Einzeldosis 1 g Creme oder Salbe benötigt wird⁶. Ausgehend von ca. 1,8 m² Hautoberfläche bei einem Erwachsenen (70 kg, 1,75 cm groß), ließe sich mit dieser Einzeldosis lediglich 0,6 % der Hautoberfläche behandeln. So wird bei leichter Psoriasis bei täglicher Einmalapplikation, selbst wenn unter 10 % der Hautoberfläche betroffen ist, das bis zu 15-fache dieser Einzeldosis benötigt.

Dermatika zählen in Deutschland zu den verordnungsstärksten Arzneimitteln, die im langfristigen Trend rückläufig sind. Für die 2004 beobachteten Veränderungen sind neben der langjährigen Tendenz des eher restriktiven Ordnungsverhaltens insbesondere die Auswirkungen des GKV-Modernisierungs-Gesetzes (GMG) verantwortlich zu machen. Psoriasismittel hingegen werden neben Keratolytika in den letzten Jahren gegen diesen Trend häufiger verordnet. Schon seit Jahren in der ambulanten Behandlung kaum mehr vertreten sind – trotz positiver Bewertung – Dithranol-haltige Präparate. Die Akzeptanz teerhaltiger Fertigarzneimittel ist wegen des unangenehmen Geruchs gering.

Tabelle 2: Verordnungsprofil Psoriasismittel in Deutschland.

| Präparat | Wirkstoff | DDD in Mio. | | | DDD-Kosten in EURO | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|------|------|--------------------|------|------|------|------|
| | | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
| Lokalthherapie | | | | | | | | | |
| Vitamin-D-Analoga | | | | | | | | | |
| Psorcutan | Calcipotriol | 9,9 | 11,6 | 11,1 | 10,6 | 1,50 | 1,18 | 1,16 | 0,98 |
| Daivonex | Calcipotriol | 2,1 | 2,7 | 2,8 | 2,9 | 1,57 | 1,39 | 1,50 | 1,29 |
| Curatoderm | Tacalcitol | 2,1 | 2,5 | 2,5 | 3,1 | 1,08 | 1,06 | 1,07 | 0,97 |
| Silkis | Calcitriol | 1,6 | 1,6 | 1,4 | 1,0 | 1,38 | 1,51 | 1,58 | 1,40 |
| Psorcutan Beta | Calcipotriol, Betamethason | - | - | 2,8 | 3,9 | - | - | 1,33 | 1,16 |
| Daivobet | Calcipotriol, Betamethason | - | - | 2,7 | 2,9 | - | - | 1,33 | 1,18 |
| Dithranol, Steinkohlenteer | | | | | | | | | |
| Micanol | Dithranol | Nicht unter den 3.000 führenden Arzneimitteln | | | | | | | |
| Psordexan | Dithranol plus Harnstoff | Nicht unter den 3.000 führenden Arzneimitteln | | | | | | | |
| Psoralon | Dithranol plus Salizylsäure | Nicht unter den 3.000 führenden Arzneimitteln | | | | | | | |
| Berner Gel | Steinkohlenteer | 7,3 | 6,3 | 5,0 | 3,1 | 0,16 | 0,18 | 0,20 | 0,22 |
| Tarmed | Steinkohlenteer | Nicht unter den 3.000 führenden Arzneimitteln | | | 3,8 | - | - | - | 0,14 |
| Teer-Linola F | Steinkohlenteer | Nicht unter den 3.000 führenden Arzneimitteln | | | | | | | |

Fortsetzung Tabelle 2: Verordnungsprofil Psoriasismittel in Deutschland.

| Kortikosteroide (ohne Monopräparate) | | | | | | | | | |
|---|--|---|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| Betadermic | Betamethason, Salizylsäure | 4,2 | 4,1 | 4,2 | 3,9 | 0,44 | 0,44 | 0,44 | 0,66 |
| Soderm plus | Betamethason, Salizylsäure | 2,4 | 2,2 | 2,5 | 2,7 | 0,21 | 0,42 | 0,42 | 0,66 |
| Alpicort | Prednisolon, Salizylsäure | 2,1 | 2,0 | 2,0 | 0,9 | 0,55 | 0,60 | 0,66 | 0,88 |
| Diprosalic | Betamethason, Salizylsäure | 1,6 | 1,4 | 1,4 | 1,2 | 1,31 | 1,32 | 1,32 | 1,34 |
| Volon A Tinktur N | Triamcinolonace- tonid, Salizylsäure | 1,3 | 1,2 | 1,3 | 1,1 | 0,97 | 1,01 | 1,00 | 1,23 |
| Hydrodexan / -S | Hydrokortison, Harnstoff | 1,9 | 1,6 | 1,5 | 1,3 | 0,81 | 0,81 | 0,81 | 0,93 |
| Vitamin A-Analoga (Retinoide) | | | | | | | | | |
| Neotigason | Acitretin (systemisch) | - | - | 1,0 | 1,2 | - | - | 5,66 | 4,52 |
| Zorac | Tazaroten (topisch) | Nicht unter den 3.000 führenden Arzneimitteln | | | | | | | |
| Immunsystem beeinflussend | | | | | | | | | |
| Fumaderm | Fumarsäureester | 3,2 | 2,7 | 2,7 | 2,8 | 7,41 | 7,79 | 7,81 | 7,37 |
| Sandimmun | Ciclosporin | 7,7 | 6,7 | 6,6 | 5,6 | 18,16 | 19,17 | 19,20 | 14,95 |
| Cicloral | Ciclosporin | - | - | - | 0,5 | - | - | - | 10,77 |
| Lantarel | Methotrexat | 17,0 | 18,6 | 21,0 | 20,5 | 0,82 | 0,93 | 0,95 | 0,86 |
| Metex | Methotrexat | - | 8,8 | 11,2 | 17,3 | - | 0,44 | 0,62 | 0,99 |
| Remicade | Infliximab | - | - | - | 2,2 | - | - | - | 26,58 |
| Enbrel | Etanercept | - | 0,9 | 0,9 | 1,9 | - | 75,14 | 75,16 | 62,73 |
| Humira | Adalimumab | - | - | - | 0,8 | - | - | - | 68,13 |

DDD = Daily Defined Dosis, definierte Tagesdosis.

Quelle: Fricke⁸⁷, Fricke⁸⁸.

Krankheitskosten

Die jährlichen direkten Krankheitskosten der Psoriasis wurden von den Autoren Böhm et al.²² in einer sekundärstatistischen Krankheitskostenrechnung in einer „Top-Town“-Vorgehensweise aus verfügbaren Datenquellen auf 438 Mio. EURO für 2002 geschätzt (siehe Tabelle 3: Krankheitskosten der Psoriasis 2002 nach Altersgruppen in Mio. EURO.), das einem Anteil am Bruttoinlandsprodukt von nur 0,2 % entspricht.

Tabelle 3: Krankheitskosten der Psoriasis 2002 nach Altersgruppen in Mio. EURO.

| Altersgruppe (in Jahren) | Unter 15 | 15 bis 30 | 30 bis 45 | 45 bis 65 | 65 bis 85 | 85 und älter | Gesamt |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|---------|
| Krankheitskosten 2002 in Mio. EURO | | | | | | | |
| Alle Indikationen | 12.470 | 17.768 | 34.052 | 63.277 | 77.465 | 18.580 | 223.612 |
| Nur Psoriasis | 8 | 37 | 105 | 176 | 104 | 7 | 438 |
| Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre | | | | | | | 4.000 |
| Verlorene Lebensjahre | | | | | | | 8.000 |

Quelle: Böhm et al.²².

Die MERG GmbH²⁰¹ hingegen analysierte in einem „Bottom-Up“-Ansatz 227 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis in einer aktuellen deutschen Behandlungskostenstudie. Die Studienteilnehmer suchten ihren behandelnden Arzt innerhalb von zwölf Monaten durchschnittlich siebenmal auf. In der ambulanten Versorgung fielen jährlich direkte Kosten in Höhe von durchschnittlich 835 EURO je Patient an; davon entfielen 60 % auf Arzneimittelverordnungen. Im Fall einer topischen bzw. phototherapeutischen Therapie fielen jährlich im Mittel 257 EURO bzw. 1.635 EURO an. Für Patienten, die innerhalb der letzten zwölf Monate systemisch therapiert wurden, beliefen sich die gesamten jährlichen Behandlungskosten (direkte und indirekte) im Durchschnitt auf ca. 5.000 EURO. Aufgrund des Leistungsspektrums der teilnehmenden Studienzentren dürften schwere Psoriasisfälle überrepräsentiert sein. Dennoch ist beim Vergleich der Studienergebnisse davon auszugehen, dass die ausgabenorientierte Krankheitskostenrechnung für die Indikation Psoriasis zu einer Unterschätzung

führte. In einer US-amerikanischen Studie kamen die Autoren Crown et al.⁵¹ mit Hilfe einer Analyse sekundärer Versichertendaten auf zusätzliche Behandlungskosten bei systemischer und Phototherapie in Höhe von durchschnittlich 4.121 US-Dollar pro Patient und Jahr. Diese Werte entsprechen bei systemischer Therapie größenordnungsmäßig den deutschen Werten. Bei der Phototherapie liegen die deutschen Behandlungskosten offensichtlich deutlich unterhalb den US-amerikanischen Kosten.

Die jüngste deutsche Krankheitskostenanalyse liegt von den Autoren Sohn et al.²⁸⁰ vor. Ziel der retrospektiven Studie war eine auf Primärdaten basierende Schätzung der jährlichen Krankheitskosten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in Deutschland im „Bottom-Up“-Verfahren. Auch hier ergaben sich durchschnittliche Behandlungskosten in Höhe von durchschnittlich 4.517,25 EURO je Patient und Jahr (siehe Kapitel 7.7.2.28). Zusätzlich fielen jedoch noch private Ausgaben in Höhe von durchschnittlich 794,30 EURO je Patient und Jahr an.

6.2 Fragestellung

Der HTA-Bericht konzentriert sich auf die Beantwortung folgender Fragestellungen:

- Welche Verfahren der Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis sind effektiv?
- Welche Verfahren der Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis sind kosteneffektiv?

Aufgrund der komplexen Fragestellung und der zahlreichen Literaturstellen zu diesem Themenkomplex, soll die Bearbeitung vor allem eine Überarbeitung der 2000 erstellten, englischsprachigen Arbeit von Griffiths et al.¹¹² darstellen. Die inzwischen neu erschienene Literatur wird insbesondere hinsichtlich der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland bewertet. Spezielle Indikationsstellungen, insbesondere Psoriasis palmoplantaris pustulosa, Psoriasis guttata und Psoriasis-Arthritis werden nicht explizit bewertet.

6.3 Medizinische Bewertung

6.3.1 Methodik

Die systematische Bewertung von klinischen Studien zur Behandlung der schweren Psoriasis beschränkt sich auf Artikel, in denen RCT zur medikamentösen Therapie im Zeitraum 1999 bis Juni 2004 publiziert wurden. Der Bericht baut direkt auf einem HTA-Bericht von Griffiths et al.¹¹² auf, in dem entsprechende Arbeiten bis 1999 ausgewertet worden waren. Da natürlich zu älteren Therapieprinzipien im Vorberichtszeitraum mehr evaluierbare Studien publiziert wurden als im Berichtszeitraum seit 1999, würde es keinen Sinn machen, nur die neueren Studien einzeln für sich zu bewerten. Somit enthält jeder Abschnitt zu einem Therapieprinzip immer auch eine Zusammenfassung mit den wichtigsten Inhalten des HTA-Berichts¹¹² von 2000.

Es ist für die Einschätzung der hier vorgelegten Arbeit sehr wichtig, die Ein- und Ausschlusskriterien genau zu berücksichtigen, die zum eingengten Spektrum der hier evaluierten Arbeiten geführt haben. Diese wurden angewandt, da sie bereits in dem Vorbericht von Griffiths et al.¹¹² verwendet wurden, um eine Vergleichbarkeit bzw. Kombination der entsprechenden Einschätzungen zu den jeweiligen Therapieprinzipien zu ermöglichen.

Der Bericht erhebt somit nicht den Anspruch, therapeutische Prinzipien der Psoriasis vollständig abzubilden. Zwei Aspekte sollen ausdrücklich hervorgehoben werden:

- Eine „systemische Schwäche“ der meisten Metaanalysen zu therapeutischen Prinzipien und Techniken in der Humanmedizin besteht darin, dass ältere, oft gut etablierte und erfahrungsgemäß gut wirksame Therapieansätze vergleichsweise schlecht in RCT untersucht wurden. Diese Technik, die in der evidenzbasierten Medizin (EBM) heute die Grundlage zur Einschätzung der Wirksamkeit von Therapien darstellt, wurde noch vor 20 bis 30 Jahren seltener angewandt und war seinerzeit zur Zulassung neuer Arzneimittel nicht immer zwingend gefordert. So weisen Griffiths et al.¹¹² im Vorbericht

darauf hin, dass zum zweifellos gut wirksamen Wirkstoff Methothrexat, der seit über 30 Jahren zur Behandlung der schweren Psoriasis verwendet wurde, bis 1999 keine einziges RCT publiziert wurde, das den Anforderungen der EBM entsprach. Auch wenn 2003 eine gut kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Methothrexat (im Vergleich zu Ciclosporin) publiziert wurde, bleibt ein Ungleichgewicht in der Datenlage zwischen älteren, lange angewandten und bewährten Therapieprinzipien und neuen Ansätzen, die den sehr hohen Anforderungen der EBM vor ihrer Zulassung genügen müssen, bestehen.

- Es gibt zur Behandlung der Psoriasis eine Reihe von Therapieansätzen, die sich sehr schlecht oder gar nicht mit randomisierten kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen. Demzufolge führte die hier angewandte Suchstrategie zu keinen „Treffern“ in Bezug auf diese Therapieprinzipien. Als Beispiele seien genannt: Komplexe physikalische, balneologische Ansätze, Klimatherapien und Patientenschulung. Auch wurden keine RCT gefunden, die im genannten Zeitraum die wahrscheinlich günstigen therapeutischen Effekte einer komplexen rehabilitativen Therapie der schweren Psoriasis beschreiben, sodass hier erhöhter Studienbedarf besteht.

Es sind im vorliegenden Bericht Studien zur Therapie mit etablierten Wirkstoffen, die in der Regel zur externen Behandlung der (noch) nicht schweren Psoriasis eingesetzt werden und in der Praxis neben den hier genannten Therapieprinzipien auch bei schwerer Psoriasis ergänzend bzw. in Kombination zum Einsatz kommen nicht eingeschlossen. Als Beispiele seien genannt: wirkstofffreie, externe Basistherapeutika (emollients), Teer(extrakte), Salizylsäure, Dithranol, topische Steroide und topische Retinoide. Zur weiteren Information wird auf eine aktuelle Metaanalyse der Autoren Mason et al.¹⁸⁸, die die Wirksamkeit dieser Stoffe darstellt, verwiesen. Lediglich die Vitamin-D3-Analoga wurden in den Bericht aufgenommen, da seit 1999 kontrollierte Studien zu deren Einsatz in Kombination mit anderen Therapeutika auch bei schwerer Psoriasis publiziert wurden. Weiterhin wurden Ansätze, in denen weder Medikamente noch UV-Strahlen untersucht wurden, nicht in den Bericht aufgenommen, obwohl die Autoren den hohen Stellenwert gezielter psychotherapeutischer Interventionen, interdisziplinärer Schulungsansätze oder kombinierter medikamentöser und nicht-medikamentöser rehabilitativer Ansätze anerkennen. Da der Vorbericht von Griffiths et al.¹¹² bestimmte Sonderformen der Psoriasis ausgeschlossen hatte, fehlt die Bewertung therapeutischer Verfahren zu diesen Formen auch im vorliegenden Bericht.

Ausdrücklich sei an dieser Stelle auf die derzeitige Erstellung einer Leitlinie zur Psoriasis der Evidenzklasse S3 durch Mitglieder der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) hingewiesen, die jedoch frühestens Ende 2005 vorliegen wird, und diesen HTA-Bericht in vieler Hinsicht ergänzen wird. Namentlich gedankt sei an dieser Stelle aus dieser Arbeitsgruppe der DDG Herrn Dr. Markus Follmann und Herrn Prof. Berthod Rzany (Dermatologische Klinik der Charite Berlin), die die aktuelle Leitlinie der Niederländischen Gesellschaft für Dermatologie²¹⁴ in übersetzter Form zur Verfügung stellten. Diese Arbeit ermöglichte an einigen Stellen die Kontrolle der Aussagen in diesem Papier aus Sicht von Experten aus einem anderen EU-Land. Auch wenn der HTA-Bericht wichtige Inhalte der Studien in Auszügen wiedergibt, können diese die Komplexität einiger Studien nicht in allen Einzelheiten wiedergeben. Die ausführlichen Zitate sollten es jedem Leser ermöglichen, offene Fragen direkt aus der Originalquelle zu beantworten.

6.3.2 Suchstrategie

Der HTA-Bericht schließt an den Bericht von Griffiths et al.¹¹² von 2000 an, der Literatur bis Juni 1999 berücksichtigte. Es muss hervorgehoben werden, dass – anders als beim HTA-Bericht zur atopischen Dermatitis von Hoare et al.¹³⁰ von 2000 – von Griffiths et al.¹¹² eine Suchstrategie gewählt wurde, die ausschließlich eine Beurteilung von RCT, in denen schwere Formen der Psoriasis beurteilt wurden, gewählt wurde. Die Suchstrategie zur Auswahl der von Griffiths et al.¹¹² ausgewerteten Quellen wird von den Autoren wie folgt angegeben:

- Kriterium „randomisierte Studie“ ODER „doppelblind“ musste erfüllt sein.

- Die Psoriasis musste wie folgt beschrieben werden: „severe“ UND/ODER „widespread“ UND/ODER „extensive“ UND/ODER „recalcitrant“ UND/ODER „resistant to topical treatment“
- Studien wurden ausgeschlossen, wenn sie ausschließlich folgende Psoriasisformen betrafen: Psoriasis palmoplantaris pustulosa, Psoriasis guttata und Psoriasis-Arthritis.

Da der folgende Bericht direkt auf den HTA-Bericht von Griffiths et al.¹¹² aufbauen sollte, wurde die Suchstrategie übernommen. Zu den Ausschlusskriterien wurde die topische Behandlung von reinen, umschriebenen Psoriasisformen (Psoriasis unguinalis, Psoriasis inversa, Psoriasis capitis) hinzugefügt, da diese den Griffiths-Kriterien der schweren Psoriasis¹¹² ebenfalls nicht entsprechen (obwohl sie aus klinischer Sicht bzw. aus Sicht der Betroffenen im Einzelfall verständlicherweise auch als schwer bezeichnet werden können). Die elektronische Literaturrecherche erfolgte durch das DIMDI in den Datenbanken NHS-CRD-DARE (CDAR94) Cochrane Library Central (CCTR93), MEDLINE (ME90), MEDLINE Alert (ME0A), Samed (SM78), CATLINE (CA66), AMED (CB85), Biosis-Previews (BA93), EMBASE (EM90), EMBASE Alert (EA08), Scisearch (IS90), Elsevier Biobase (EB94), IPA (IA70), Cab-Health (AZ72), CAB abstracts (CV72), Gerolit (GE79), Heclinnet (HN69) sowie Ethmed (ED93). Die genaue Suchroutine findet sich im Anhang (siehe Kapitel 7.5).

6.3.3 Ergebnisse

Die Trefferquote der Datenbankrecherche 1999 bis Juni 2004 ist Tabelle 4: Trefferquote der DIMDI-Datenbankrecherche 1999 bis Juni 2004 zu entnehmen. Die identifizierte Literatur wurde von zwei unabhängigen Personen ausgewertet. Die Zusammenfassungen und der Methodenteil der 55 Artikel wurden im Detail ausgewertet. 31 der 55 Artikel wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da entweder doch nicht die oben angegebenen Einschlusskriterien zur Auswertung erfüllt waren oder ein Ausschlusskriterium zutraf (Tabelle 5: „Mismatch“ bzw. Ausschluss aufgrund definierter Ausschlusskriterien.). Die Gründe, die zum Ausschluss der jeweiligen Artikel geführt haben, sind oft schon an den Überschriften zu erkennen.

Tabelle 4: Trefferquote der DIMDI-Datenbankrecherche 1999 bis Juni 2004.

| Suchkriterium | n |
|---|-----|
| Artikel, in dem u. a. „Psoriasis“ erwähnt wird | 269 |
| Hiervon: „randomisierte Studie“ ODER „doppelblind“ | 124 |
| UND/ODER „recalcitrant“ UND/ODER „resistant to topical treatment“ | 55 |

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

Tabelle 5: „Mismatch“ bzw. Ausschluss aufgrund definierter Ausschlusskriterien.

| Ausschlusskriterium | n |
|---|-----------|
| mismatch: Zielkrankheit Atopische Dermatitis | 13 |
| mismatch: Andere Zielkrankheiten | 5 |
| Übersichtsartikel, keine Originaldaten | 7 |
| Kopfpsoriasis | 2 |
| Palmoplantarpsooriasis | 3 |
| Nagelpsooriasis | 1 |
| Gesichtspsooriasis und intertriginöse Psoriasis | 1 |
| Summe | 31 |

Es werden im Folgenden nur die Therapieverfahren dargestellt, die zur Behandlung der schweren Psoriasis bereits zugelassen sind bzw. kurz vor der Zulassung stehen. Alle anderen kontrollierten Studien zu Therapieverfahren, die in der nächsten Zeit höchstwahrscheinlich nicht allgemein verfügbar sind, werden abschließend lediglich tabellarisch dargestellt.

Ausdrücklich soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass Therapieverfahren, die hier nicht dargestellt werden, damit nicht automatisch untauglich für die Therapie der schweren Psoriasis vulgaris sind. So führt die dargestellte Suchstrategie beispielsweise zum Ausschluss vieler gut etablierter ergänzender Verfahren, die in Kombination mit anderen Methoden eingesetzt werden, für die aber keine kontrollierte Studie publiziert wurden (siehe Kapitel 6.3.3.3). Als Beispiele für topische Wirkstoffe, die auch weiterhin einen festen Platz in der Therapie der

Psoriasis haben müssen, seien Dithranol, Salizylsäure, Teerbestandteile, Kortikosteroide und topische Retinoide genannt.

Im Sinn der Vollständigkeit wurden alle Kurzzusammenfassungen der gesamten Literaturrecherche zum Stichwort der im Einzelnen besprochenen Therapieprinzipien (Suchstrategie Psoriasis [ohne weitere Eingrenzung] UND z. B. Ciclosporin) nochmals durchgesehen. Studien, die in Einzelaspekten Informationen zur Behandlung der schweren Psoriasis lieferten, wurden zusätzlich in die Auswertung einbezogen. Die Gründe für die Nicht-Berücksichtigung von Artikeln zum untersuchten Therapieprinzip (also z. B. Ciclosporintherapie bei Psoriasis) werden im Anhang (siehe Kapitel 7.7.1) tabellarisch zusammengefasst.

Da nach dem Zeitpunkt der systematischen, elektronischen Literaturrecherche wichtige ergänzende Literatur erschien, wurden im Februar 2005 die Treffer nochmals mittels einer MEDLINE-Recherche für 2004 und 2005 zu den Stichworten Psoriasis, Clinical Trial bzw. Therapy ergänzt.

6.3.3.1 Ciclosporin

Ciclosporin ist ein zyklisches Endecapeptid. Es handelt sich um ein relativ selektives und reversibles Immunsuppressivum ohne myelotoxische Eigenschaften. Es inhibiert vor allem intrazelluläre Calcineurin-abhängige Signaltransduktionswege und hierüber insbesondere die Proliferation und Zytokinsekretion von T-Lymphozyten. Die klassische Indikation von Ciclosporin liegt in der vorbeugenden Behandlung der Transplantatabstoßung. Hierüber liegen umfangreiche Erfahrungen zur kontinuierlichen Therapie vor.

Anwendung

Ciclosporin ist im Handel von verschiedenen Herstellern erhältlich und auch in einer Mikroemulsion (Immunosporin®, früher Sandimmun Optoral®, in den USA Neoral® bzw. als Generika Cicloral®) zur Behandlung der schweren Psoriasis zugelassen. Die Mikroemulsion wird besser resorbiert und die meisten klinischen Studien der letzten Jahre wurden mit der Mikroemulsion durchgeführt.

Ciclosporin kann in Kapselform (25 mg und 100 mg) oder in einer Suspension (100 mg/ml) angewendet werden. Wegen der möglichen Induktion des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 darf Ciclosporin nicht in Kombination mit Grapefruitsaft oder Johanneskraut eingenommen werden, und es ist eine Vielzahl von Medikamentenwechselwirkungen zu beobachten.

Die Anfangsdosis bei der Behandlung der schweren Psoriasis beträgt 2,5 bis 3 mg/kg/KG/Tag²¹⁷. Der antipsoriatische Effekt von Ciclosporin ist dosisabhängig: Eine höhere Dosierung führt zu einem besseren und schnelleren Resultat. Bei unzureichender Effektivität kann die Dosis erhöht werden bis zu maximal 5 mg/kg/KG/Tag. Die tägliche Dosis wird auf zwei Gaben verteilt. Bei Fluktuation des klinischen Bilds während eines konstant gehaltenen Therapieniveaus beispielsweise infolge von zusätzlichen Faktoren wie Stress und Infektion kann eine geringe Dosiserhöhung nützlich sein. Es wird empfohlen, die Behandlung zu beenden, wenn die Psoriasis nahezu in Remission ist. Bei therapieresistenter Psoriasis kann die Dosis bis zur maximalen Dosis (5 mg/kg/KG/Tag) erhöht werden, soweit die Kontrollparameter (insbesondere Nierenfunktionsparameter, Leberparameter, Blutbild, Blutdruck) dies zulassen. Reboundphänomene nach Absetzen von Ciclosporin sind in der Literatur nicht dargestellt, jedoch nach Expertenmeinung²¹⁴ möglich.

Kontrolluntersuchungen während der Therapie mit Ciclosporin

Folgende Kontrollen sind vor und während (alle zwei Wochen für ein bis zwei Monate, danach monatlich) der Therapie mit Ciclosporin notwendig: Körperliche, insbesondere auch dermatologische Untersuchung, Blutdruckmessung, Laborparameter: Blutbild, Differentialblutbild, Urinstatus und -sediment, Kreatinin (Harnsäure), Serum-Kalium, AP, GPT sowie ggf. Bilirubin.

Zulassungsstatus

Ciclosporin ist zur Behandlung „schwerster therapieresistenter Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaquetyp, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind“ zugelassen²¹⁷.

Die häufigeren Kontraindikationen erklären sich zum Teil aus den Nebenwirkungen: Unkontrollierter Bluthochdruck, Nierenfunktionsstörungen, bösartige Tumore in der Vorgeschichte. Weiterhin stellt die (gewünschte oder nicht sicher auszuschließende) Schwangerschaft eine Kontraindikation dar. Auch können die zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten im Einzelfall den Einsatz von Ciclosporin zur Behandlung der Psoriasis verbieten.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wurden 18 RCT berücksichtigt. In 13 RCT wurde die Einleitung von Remissionen der Psoriasis untersucht, in fünf der Erhalt der Remission. Die Autoren des Vorberichts kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Ciclosporin ist, im Vergleich zu Placebo, wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis. Die Evidenzen hierfür sind gut. Die kurzfristige Wirkung ist wahrscheinlich höher als die von anderen systemischen Behandlungsformen.
- Dosierungen im Bereich 2,5 mg/kg/KG/Tag bis 5 mg/kg/KG proTag sind mit optimaler Wirksamkeit assoziiert.
- Die Dosis 5 mg/kg/KG/Tag ist im Vergleich zur Dosis von 2,5 mg/kg/KG/Tag mit einer höheren Wirksamkeit, jedoch auch mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen (Erhöhung des Serumkreatinins) assoziiert.

Die Erhaltungstherapie erfordert Dosierungen von 3 bis 3,5 mg/kg/KG/Tag. Sie kann wirksamer sein, wenn sie kontinuierlich verabreicht wird. Allerdings scheint das Risiko von Nebenwirkungen höher, wenn eine kontinuierliche Therapie im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie verabreicht wird.

Niedrig dosiertes Ciclosporin scheint wirksamer zu sein als Etretnat (dieser Effekt war in einer von zwei ausgewerteten RCT deutlich).

Die Zugabe von Calcipotriol (CAL) hat einen additiven Effekt auf die Responserate.

Die Autoren weisen auf das Fehlen insbesondere folgender RCT hin: Vergleich von Ciclosporin versus Methotrexat, Vergleiche zwischen niedrig dosierter intermittierender versus kontinuierlicher Behandlung, Erfassung von bösartigen Neubildungen unter der Behandlung der Psoriasis mit Ciclosporin.

Publikationen seit 1999

Die Literaturrecherche ergab unter den Stichworten „Ciclosporin“ und „Psoriasis“ 29 Treffer. Hiervon wurden 20 Artikel in der Bewertung nicht berücksichtigt (siehe Anhang, Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur.). Im nachfolgenden Text werden vier kontrollierte Studien aus dem Berichtszeitraum zusammengefasst (siehe Anhang, Tabelle 35: Eingeschlossene klinische Literatur.):

Vergleich der Wirksamkeit von Ciclosporin mit der Wirksamkeit von Methotrexat

Die im HTA-Bericht 2000 geforderte vergleichende Studie zur Wirksamkeit von Ciclosporin mit der Wirksamkeit von Methotrexat¹¹² wurde 2003 publiziert¹²⁶. In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurden 88 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis über 16 Wochen entweder mit Methotrexat (initiale Dosis 15 mg pro Woche) oder mit Ciclosporin (initiale Dosis 3 mg/kg/KG/Tag) behandelt. Es folgte eine Beobachtungszeit über weitere 36 Wochen. Es ergab weder einen signifikanten Unterschied in der Reduktion des PASI, der „globalen Einschätzung“ der Psoriasis noch bei den Parametern zur Lebensqualität bei beiden (wirksamen) Therapieansätzen. Allerdings mussten zwölf der 44 Patienten die Methotrexatbehandlung wegen Leberwerterhöhungen und einer der 44 Patienten die Ciclosporinbehandlung (Bilirubinerhöhung) abbrechen.

Vergleich der abrupten Beendigung mit der schrittweisen Reduktion von Ciclosporin bei intermittierender Ciclosporinbehandlung.

76 Patienten mit chronischer, mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wurden mit Ciclosporin bis zur Abheilung oder maximal über eine Periode über zwölf Wochen behandelt¹²⁹. Danach erfolgte die Randomisierung in zwei Gruppen: Gruppe A beendete die Behandlung abrupt, Gruppe B reduzierte die Dosis um 1 mg/kg/KG/Tag jede Woche. Bei Rezidiv erfolgte

eine erneute Ciclosporinbehandlung. Die intermittierende Behandlung wurde über zwei Jahre fortgesetzt. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Remissionszeit in beiden Gruppen (A: 56,2 % versus B: 61,8 %; mittlere Differenz 1,3, 95 % Konfidenzintervall: -0,2; 2,8, $p = 0,09$).

Intermittierende versus kontinuierliche Therapie mit Ciclosporin

Eine Studie, in der die intermittierende versus kontinuierliche Therapie mit Ciclosporin untersucht wurde, wurde von Miysaka et al.²⁰² publiziert. Nach einer Behandlung mit 4 bis 5 mg/kg/KG/Tag Ciclosporin bis zur vollständigen oder fast kompletten Abheilung erfolgte die Randomisierung in zwei Gruppen, wobei allerdings nur 15 Patienten randomisiert wurden. Gruppe A erhielt eine kontinuierliche Behandlung mit 3 mg/kg/KG/Tag Ciclosporin, Gruppe B wurde intermittierend (nicht-täglich) mit 3 mg/kg/KG/Tag behandelt. Es wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Gruppen A und B gefunden, wobei die kleine Fallzahl die Aussagekraft dieser Studie einschränkt. Vor Umsetzung der hier untersuchten diskontinuierlichen Ciclosporindosen sind unbedingt Folgestudien mit einer größeren Fallzahl untersuchter Patienten und mit einem verblindeten Design notwendig.

Körpergewichtsunabhängige versus körpergewichtsabhängige Dosierung von Ciclosporin

122 erwachsene Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis ($PASI \geq 12$) wurden in der ersten Phase der Studie (Periode I) entweder körpergewichtsunabhängig mit Ciclosporindosen zwischen 100 bis 300 mg oder körpergewichtsabhängig mit 1,25 bis 5,0 mg/kg/KG über zwölf Wochen behandelt²⁹⁴. Die körpergewichtsunabhängige Dosierung war dabei so wirksam und sicher wie die konventionelle körpergewichtsabhängige Dosierung bei der Kurzzeitbehandlung der Psoriasis.

In der zweiten Phase (Periode II) der Studie wurden Patienten, die mit einer PASI-Reduktion von $> 75\%$ in Periode I reagiert hatten, mit der letzten wirksamen Ciclosporindosis versus Placebo dreimal wöchentlich über weitere zwölf Wochen behandelt. Hier ergab sich ein Trend, jedoch kein signifikantes Ergebnis zur Wirksamkeit bei Fortsetzung der Ciclosporinbehandlung über zwölf Wochen.

Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen treten häufiger auch bei niedrigerer Dosierung von Ciclosporin auf: Hypertension, Nephrotoxizität, gastrointestinale Symptome, Gingivahyperplasie und Hypertrichose. Die RCT aus dem Vorberichtsraum bestätigten die zuvor bekannten Hauptnebenwirkungen von Ciclosporin (Bluthochdruck, Verschlechterung der Nierenfunktion). Die Autoren weisen in dem Vorbericht jedoch zutreffend daraufhin, dass RCT, die primär die Wirksamkeit einer Substanz untersuchen, das Nebenwirkungsspektrum dieser Substanz nicht optimal abbilden müssen¹¹². Langfristig angelegte Studien sind hier generell angemessener, um die Frequenz und Schwere von Nebenwirkungen zu erfassen.

In einer zwischenzeitlich erschienenen Metaanalyse von 597 Patienten, die zwischen 1994 und 1999 in kontrollierten Studien mit Ciclosporin behandelt wurden, wurde die Rate von Kreatinin-erhöhungen unter Ciclosporin bei 3,4 % angegeben⁷⁴.

Das Fehlen von Studien zur Erfassung des Risikos in der Induktion von malignen Erkrankungen bei Behandlung der Psoriasis mit Ciclosporin wurde im Vorbericht beklagt¹¹². Im Berichtszeitraum erschien nun eine prospektive Langzeitstudie, die die Inzidenz von bösartigen Neubildungen unter der Ciclosporinbehandlung von 1.252 Patienten mit Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren erfasste²⁴³. Bösartige Neubildungen wurden prospektiv aufgezeichnet und die Inzidenzen wurden mit standardisierten Inzidenzratios der Allgemeinbevölkerung verglichen. Die mittlere Behandlungsdauer mit Ciclosporin pro Patient betrug in diesem Zeitraum 1,9 Jahre. Bösartige Neubildungen wurden bei 47 Patienten (3,8 %) beobachtet, 49 % von diesen hatten nicht-melanozytäre bösartige Neubildungen der Haut. Die insgesamt um die 2,1-fach erhöhte Rate von bösartigen Neubildungen beruhte auf die, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, sechsfach erhöhte Rate von Hautneubildungen (insbesondere Plattenepithelkarzinome). Die Dauer der Behandlungszeit mit Ciclosporin, die

zusätzliche Behandlung mit PUVA, Methotrexat oder mit anderen Immunsuppressiva hatte einen signifikanten Effekt auf die Inzidenz von bösartigen Hautneubildungen.

Das Risiko nach PUVA und anschließender Ciclosporintherapie, spinözelluläre Karzinome zu entwickeln, wurde in einer Studie bei 28 Patienten untersucht. Zwei Patienten entwickelten Plattenepithelkarzinome bereits während der fünfjährigen Beobachtungsphase nach der PUVA-Therapie, in der sie noch kein Ciclosporin bekommen hatten. Nach der anschließenden Ciclosporintherapie wurde eine siebenfach erhöhte Inzidenz von Tumoren (169 Plattenepithelkarzinome bei 13 / 28 Patienten) im Vergleich zum Zeitraum nach der PUVA-Therapie errechnet. Es besteht somit ein erhöhtes Risiko von Hautmalignomen in dem Fall, dass eine Ciclosporintherapie einer längerfristigen Behandlung mit PUVA folgt¹⁸⁵. Ob dieses nur für Ciclosporin gilt oder auch für andere Immunsuppressiva, ist derzeit noch offen. Vorsichtshalber gilt jedoch zurzeit, dass auch andere Immunsuppressiva zumindest nicht in Kombination mit einer PUVA-Therapie appliziert werden sollten.

Fazit

- Ciclosporin ist wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis. Die Evidenzen hierfür sind gut.
- Die Wirksamkeit von Methotrexat ist ebenso hoch wie die von Ciclosporin. Hepatische Nebenwirkungen limitieren allerdings die Behandlung mit Methotrexat häufiger als die von Ciclosporin.
- Dosierungen im Bereich 2,5 mg/kg/KG/Tag bis 5 mg/kg/KG/Tag sind mit optimaler Wirksamkeit assoziiert.
- Die Dosis 5 mg/kg/KG/Tag ist im Vergleich zur Dosis von 2,5 mg/kg/KG/Tag mit einer höheren Wirksamkeit, jedoch auch mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen (Erhöhung des Serumkreatinins) assoziiert.
- Eine schrittweise Reduktion von Ciclosporin scheint bei intermittierender Ciclosporinbehandlung nicht notwendig zu sein.
- Die Erhaltungstherapie erfordert Dosierungen von 3 bis 3,5 mg/kg/KG/Tag. Sie kann wirksamer sein, wenn sie kontinuierlich verabreicht wird. Allerdings scheint das Risiko von Nebenwirkungen höher, wenn eine kontinuierliche Therapie im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie verabreicht wird.
- Die körperrgewichtsunabhängige Dosierung scheint so wirksam und sicher wie die konventionelle körperrgewichtsunabhängige Dosierung bei der Kurzzeitbehandlung der Psoriasis zu sein.
- Niedrig dosiertes Ciclosporin scheint wirksamer zu sein als Etreinat (als Monotherapie).
- Die zusätzliche Applikation von CAL hat einen additiven Effekt zur Ciclosporinbehandlung bei Psoriasis.
- Die Langzeitbehandlung mit Ciclosporin ist mit einer erhöhten Rate von nichtmelanozytären, bösartigen Hautneubildungen assoziiert, wobei es additive Effekte mit einer PUVA, Methotrexat oder anderen immunsuppressiven Behandlung gibt. Dieses ist insbesondere für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen nach vorangegangener PUVA-Behandlung gut dokumentiert.

6.3.3.2 Fumarate

Wenige Fumarsäureester, Dimethylfumarsäureester = Dimethylfumarat (III) und Monoethylfumarsäureester = Ethylhydrogenfumarat (IV) besitzen beschriebene, unterschiedlich große immunologische Wirkpotentiale. Fumarsäureester wirken vor allem auf T-Zellen ein und können die für die Psoriasis typische Polarisierung der T-Zellen aufheben. Auch die Aktivierung von Zellen des Immunsystems sowie bestimmte Mediatoren (u. a. TNF-alpha) werden teilweise gehemmt. In höheren Konzentrationen können Fumarsäureester auch zum programmierten Zelltod (Apoptose) der Keratinozyten beitragen.

Anwendung

Die Therapie erfolgt systemisch (oral). Fumarsäureester sind zugelassen zur Behandlung von schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine äußerliche Therapie nicht angezeigt ist.

Um ein optimales Wirkungs- und Verträglichkeitsprofil zu erreichen, wird eine einschleichende Dosierung empfohlen.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wurden vier Publikationen, die insgesamt fünf RCT beschreiben, berücksichtigt. Die Autoren kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Die Therapie mit oralen Fumaraten ist eine wirksame Therapie der Psoriasis.
- Dimethylfumarat scheint die aktive Komponente zu sein.
- Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen ist gering. Die Therapie führt allerdings häufig zu leichteren Nebenwirkungen, die jedoch nach Initiierung der Therapie häufig nachlassen.

Die Autoren weisen auf das Fehlen folgender RCT hin:

- RCT mit Dimethylfumarat oder der hieraus aktiven Komponenten Monomethylfumarat mit den Fragestellungen erhöhte Wirksamkeit bzw. weniger Nebenwirkungen.
- Vergleichende Studien mit Fumaraten und anderen systemischen Therapeutika.
- Untersuchung additiver Effekte von Fumaraten und topischen Therapeutika.

Studien seit 1999

Im Berichtszeitraum seit 1999 wurde lediglich eine klinische Studie publiziert, die einen additiven Effekt einer zusätzlichen topischen CAL-Therapie bei Fumarattherapie zeigte⁹⁸, siehe auch Kapitel 6.3.3.6. Die additive Therapie, die bei schwerer Plaque-Psoriasis durchgeführt wurde, führte zu einem schnelleren Wirkungseintritt nach Beginn der Therapie, war wirksamer und hatte einen leichten Fumarat-einsparenden Effekt.

Nebenwirkungen

Mehr als zwei Drittel aller Patienten entwickeln gastrointestinale Symptome inklusive Dyspepsie und gastrointestinales Symptomen. Ein Drittel entwickelt „Flushing“, ein Problem, das unter der Therapie nachzulassen scheint. Eine Reduktion der zirkulierenden Lymphozytenzahl ist nahezu universal und überschreitet 50 % des Ausgangswerts bei etwa 10 % aller Patienten. Berichte über Niereninsuffizienz und Erhöhung von Leberenzymen waren nicht in allen Studien verifizierbar. Insbesondere frühe Berichte über akutes Nierenversagen als Nebenwirkung der Fumarattherapie konnte in späteren Studien mit einem klaren Studienprotokoll nicht bestätigt werden.

In Kürze ist mit der Publikation zur Wirkung und zu Nebenwirkungen der aktiven Komponente Dimethylfumarat bei schwerer Psoriasis zu rechnen, für das insgesamt weniger Nebenwirkungen erwartet werden.

Fazit

Die Therapie mit oralen Fumaraten ist eine wirksame Therapie der Psoriasis.

Dimethylfumarat scheint die aktive Komponente zu sein.

Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen ist gering. Die Therapie führt allerdings häufig zu leichteren Nebenwirkungen, die nach Initiierung der Therapie häufig nachlassen, jedoch bei einem Teil der Patienten Grund eines Therapieabbruchs darstellen können.

Die Kombination von Fumaraten mit topischen CAL führt im Vergleich zur Monotherapie mit Fumaraten zu einem schnelleren Wirkungseintritt nach Beginn der Therapie und besserer Wirksamkeit.

6.3.3.3 Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist aus der Gruppe der Antimetaboliten. Die kompetitive Hemmung der Folsäure erfolgt über die Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase. Weiterhin ist Methotrexat ein Thymidin- und Inosinsynthesehemmer. Funktionell kommt es insbesondere auch zur Hemmung der Lymphozytenproliferation und der Granulozytenchemotaxis.

Anwendung

Einige (nicht alle) Methotrexat-haltigen Präparate sind zugelassen zur Behandlung schwerster Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaquetyp, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

Eine intermittierend hoch dosierte Behandlung 1 x wöchentlich hat sich als weniger toxisch erwiesen als eine kontinuierlich niedrig dosierte Behandlung. Es existieren verschiedene Dosierungsschemata:

- 1 x/Woche orale Gabe (max. 25 mg/Woche), (Vorzugsweise abends, nicht zu den Mahlzeiten)
- 1 x/Woche orale Gabe, verteilt auf drei Dosen im zwölf Stunden Intervall (Weinsteinschema), max. 22,5 mg/Woche)
- 1 x/Woche Injektion (i. m., s. c. oder i. v.)

Eine parenterale Behandlung sollte nur durchgeführt werden, wenn Gründe gegen eine orale Behandlung mit Methotrexat sprechen, wie z. B. fragliche Compliance des Patienten.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wurden zwar 111 Literaturquellen zum Thema Psoriasis und Methotrexattherapie gefunden, jedoch kein einziges RCT, obwohl bereits seit 1960 zu diesem Thema publiziert wird. Die Autoren führen aus, dass Generika wie Methotrexat „in der Welt der RCT“ leiden, da die notwendige industrielle Unterstützung von Studien (aus verständlichen Gründen) nicht mehr gegeben ist¹¹².

Die Autoren kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Methotrexat wird seit über 30 Jahren zur Behandlung der schweren Psoriasis oft eingesetzt.
- Es ist von Dermatologen akzeptiert, dass Methotrexat eine hochwirksame Substanz zur Behandlung der Psoriasis ist.
- Durch eine sorgfältige Indikationsstellung und unter Berücksichtigung potentieller Nebenwirkungen (Monitoring) scheint Methotrexat eine sichere Substanz zu sein.
- Aufgrund der (offenen) klinischen Studien und Fallgeschichten ist davon auszugehen, dass 50 bis 75 % aller Patienten mit schwerer Psoriasis auf eine Methotrexattherapie ansprechen. Die wahre Ansprechrate könnte noch höher sein.
- Mit Ausnahme von Übelkeit scheint die Inzidenz der symptomatischen Nebenwirkungen gering zu sein.
- Der Vorteil gegenüber einer Ciclosporin oder PUVA-Therapie könnte sein, dass eine ununterbrochene Therapie über Jahre bis Jahrzehnte möglich ist. Die wichtigste Langzeitnebenwirkung ist die Entwicklung einer hepatischen Fibrose oder Zirrhose.

Studien seit 1999

Die Literaturrecherche ergab 19 Treffer. Hier waren vier Publikationen zu klinischen Studien enthalten, von denen zwei nicht berücksichtigt wurden, da entweder die zusätzliche Gabe von topischem CAL auch bei leichteren Formen der Psoriasis bzw. die topische Applikation von Methotrexat bei z. T. leichteren Formen der Psoriasis beschrieben wurden. Die Gründe der Nichtberücksichtigung dieser Studien und der anderen Publikationen sind im Anhang, Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur., angegeben. Ein wichtiges RCT zur Wirksamkeit von Methotrexat im Vergleich zu Ciclosporin¹²⁶ wird auch unter Ciclosporin besprochen und hier nochmals dargestellt.

Vergleich der Wirksamkeit von Ciclosporin mit der Wirksamkeit von Methotrexat

Die im HTA-Bericht von 2000 geforderte vergleichende Studie zur Wirksamkeit von Ciclosporin mit der Wirksamkeit von Methotrexat¹¹² wurde 2003 publiziert¹²⁶. In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurden 88 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis über 16 Wochen entweder mit Methotrexat (initiale Dosis 15 mg pro Woche) oder mit Ciclosporin (initiale Dosis 3 mg/kg/KG/Tag) behandelt. Es folgte eine Beobachtungszeit über weitere 36 Wochen. Es ergab sich weder eine signifikant unterschiedliche Reduktion des PASI, der „globalen Einschätzung“ der Psoriasis noch der Parameter zur Lebensqualität bei beiden

Therapieansätzen. Allerdings mussten zwölf der 44 Patienten die Methotrexatbehandlung wegen Leberwerterhöhungen und nur einer der 44 Patienten die Ciclosporinbehandlung (Bilirubin-erhöhung) abbrechen.

Vergleich von zwei Methotrexatdosierungen

Chladek et al.⁴⁴ publizierten eine pharmakokinetische Studie zur wöchentlichen Applikation von Methotrexat (7,5 mg versus 15 mg/Woche), die hier besprochen wird, da auch die Wirksamkeit (PASI) dokumentiert wurde. 17 / 24 Patienten wurden mit einer PASI-Reduktion von mehr als 50 % als Responder klassifiziert. Die Ansprechrate war in beiden Dosierungsgruppen gleich. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ansprechrate und den „Steady State AUC“-Werten von Methotrexat im Blut, was sicher in Folgestudien berücksichtigt werden sollte.

Nebenwirkungen

Die wichtigste potentielle Nebenwirkung ist eine Myelosuppression, die der häufigste Grund der höchst seltenen Todesfolgen einer Therapie mit Methotrexat ist. Eine weitere Nebenwirkung, die die Methotrexatanwendung einschränkt, ist die Hepatotoxizität. Im Allgemeinen scheint das Risiko einer Leberfibrose und Zirrhose bis zu einer kumulativen Dosis von 1 g bis 1,5 g sehr gering. Die Indikation einer Leberbiopsie bei einer kumulativen Dosis von 1,5 g oder mehr wird aufgrund der hohen Morbidität dieser Untersuchung (0,02 % bis 1,0 %) und einer Mortalität von 0,01 % bis 0,1 % jedoch nicht mehr empfohlen. Ein Grund zur Therapieunterbrechung und weiteren Abklärung stellt zurzeit ein Transaminasenanstieg über das dreifache der Norm dar. Neuere in-vitro Parameter haben sich noch nicht für das Routinemonitoring für die Leberfibrose etabliert¹⁷⁶.

Methotrexat wird über die Nieren ausgeschieden und toxische Methotrexat Spiegel können sich rasch bei Niereninsuffizienz aufbauen. Bestimmte Medikamente (z. B. NSAID, Aspirin, Trimethoprim und Sulfonamide) können mit der Methotrexat-Pharmakokinetik interferieren und das Risiko der Toxizität insbesondere bei Niereninsuffizienz erhöhen. Die häufigste Nebenwirkung ist die Übelkeit. Eine gewisse Vorbeugung durch Gabe von 1 mg bis 5 mg Folsäure ab dem Tag nach der Methotrexatgabe ist möglich.

Begleitende Untersuchungen

Folgende begleitende Untersuchungen sind bei einer Methotrexattherapie angezeigt:

A) Initial:

- Röntgen Thorax
- Inspektionen der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
- Blutbild
- AP, g-GT, Kreatinin
- Schwangerschaftstest
- Hepatitis B und C

B) Kontrollen (während der ersten sechs Monate mindestens monatlich, danach mindestens vierteljährlich):

- Inspektionen der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
- Blutbild
- AP, g-GT, Kreatinin

Fazit

- Die Wirksamkeit von Methotrexat ist ebenso hoch wie die von Ciclosporin.
- Hepatische Nebenwirkungen sind allerdings häufiger limitierend bei der Behandlung mit Methotrexat.

6.3.3.4 Phototherapie

Bei der Behandlung der schweren Psoriasis hat die Phototherapie in Deutschland in den letzten Jahrzehnten einen festen Stellenwert erlangt. Anders als in Großbritannien, aus dem der HTA-Bericht von 2000 stammt¹¹², ist die Therapie nicht an Kliniken gebunden, sondern wird auch von niedergelassenen Dermatologen flächendeckend angeboten. Die Phototherapie kann in Kombination mit anderen Therapien (z. B. Dithranol, Vitamin- D-Derivate, Teerextrakte, Steroide, Retinoide) eingesetzt und dem vorliegenden Krankheits- und Schweregrad entsprechend ausgewählt und abgestimmt werden.

Anwendung

Es stehen folgende Techniken zur Verfügung:

- UVB (Breitbandspektrum, 280 bis 320 nm)
- UVB (Schmalbandspektrum, 311 bis 313 nm)
- Systemische PUVA, Balneo-PUVA, Creme PUVA,
- Excimer Laser

Folgende Strahlenspektren sind bei der Psoriasis nicht oder nur wenig wirksam und werden daher nur ausnahmsweise eingesetzt:

- UVA (320 bis 400 nm) ohne Psoralen
- UVA-1 (340 bis 400 nm)

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wurden 51 RCT (hiervon 22 zur (P)UVA-Therapie, 21 zur UVB-Therapie und fünf zur kombinierten UVA / UVB-Therapie) berücksichtigt.

Diese Studien ließen sich weiter unterteilen in Untersuchungen,

- die Behandlungsschemata der PUVA vergleichen,
- die UVB Schemata vergleichen,
- die Photochemotherapie mit anderen Phototherapien vergleichen,
- die Kombination von Phototherapie mit systemischen Retinoiden bzw. mit topischen Behandlungsschemata (Vitamin-D3-Analoga oder Steroide) vergleichen oder
- die Photochemotherapie mit Sonnenlicht als UV Quelle untersuchten.

Die Autoren fassen die Ergebnisse dieser RCT wie folgt zusammen:

- PUVA ist wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Die systemische PUVA- und die Bade-PUVA-Therapie sind gleichermaßen wirksam. UVA allein ist nicht wirksam zur der Behandlung der schweren Psoriasis.
- UVB ist wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis. Schmalband-UVB, das dreimal pro Woche verwendet wird, ist mit der Möglichkeit der Heilung mit weniger Nebenwirkungen (geringere Zahl von Episoden von Erythemen) und niedrigeren kumulativen Dosen UVB verbunden.
- Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit von Schmalband- bzw. Breitbandspektrum UVB mit PUVA existiert nicht. UVB in Kombination mit UVA kann den gleichen Effekt wie PUVA haben.
- Eine Kombination von PUVA oder UVB mit systemischen Retinoiden ist wirksamer als die isolierte Strahlen- oder Retinoidtherapie.
- Es gibt keine auswertbaren RCT, die die Effekte von zusätzlichem topischen Teer zur PUVA-, UVA / UVB- oder UVB-Therapie vergleichen.
- Ein RCT zeigte, dass PUVA so wirksam ist wie tägliches Dithranol, aber es gibt keine RCT, die die Effekte von PUVA zusammen mit Dithranol untersuchen.
- Die Kombination einer Phototherapie mit topischen Vitamin-D3-Analoga oder mit topischen Steroiden ist wirksamer als die Behandlung jeweils mit einem Therapieprinzip allein.
- Das Hauptrisiko von PUVA sind Photoalterung und die Induktion von Hautkrebs, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen. Daher ist es ratsam, die Zahl der Behandlungen auf weniger als 250 oder die kumulative UVA-Dosis auf 1000 J/cm² zu

beschränken. Die Behandlung der Psoriasis mit Breitband-UVB scheint aufgrund der vorliegenden (zeitlich begrenzten) Studien nicht Hautkrebs zu induzieren. Es gibt aber keine Langzeitstudien, die das Risiko von Schmalband-UVB untersuchen, Hautkrebs zu induzieren.

Studien seit 1999

Die Literaturrecherche (mit den Stichworten „Phototherapy“ OR *UV* und „Psoriasis“) ergab 69 Treffer. Nach Durchsicht dieser Artikel wurden sieben kontrollierte Studien zur Therapie der schweren Psoriasis gefunden, die in Tabelle 35: Eingeschlossene klinische Literatur. (siehe Anhang) aufgenommen wurden, die Gründe der Nicht-Berücksichtigung der übrigen Artikel ist in Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur. (siehe Anhang) dargestellt.

Ein methodisches Problem der UV-Therapie-Studien besteht darin, dass eine Verblindung der Patienten aus praktischen Gründen nicht erfolgte und bei den Halbseiten-Vergleichsstudien ein therapeutischer Effekt auf die jeweils andere Körperhälfte nicht völlig auszuschließen ist. Auch waren die Studienkollektive zum Teil recht klein und die erfassten Parameter in den unterschiedlichen Studien recht unterschiedlich, sodass eine vergleichende Darstellung der therapeutischen Effizienz hier nicht erfolgen kann.

Studien zur PUVA-Therapie (inkl. Bade-PUVA-Therapie)

Markham et al.¹⁸⁶ verglichen die systemische PUVA-Therapie (2 x wöchentlich) mit einer Schmalband-UVB-Bestrahlung (3 x wöchentlich). Es handelte sich zwar um eine randomisierte, jedoch offene Studie. Nur 54 Patienten statt der angestrebten 100 beendeten die Studie. Es wurde kein signifikanter Unterschied bis zur Abheilung oder in den Remissionszeiten in beiden Studiengruppen gefunden, auch die kutanen Nebenwirkungen waren ähnlich, während nur bei den PUVA-behandelten Patienten Übelkeiten auftraten. Die geringe Fallzahl und das offene Design der Studie (zumindest Placebotabletten hätten in der UVB-Gruppe verabreicht werden können) machen die Ergebnisse angreifbar.

Zwei Studien im Vorberichtszeitraum zeigten, dass die Bade-PUVA-Therapie hinsichtlich der Wirksamkeit vergleichbar ist mit der oralen PUVA-Therapie. In beiden Studien wurde übereinstimmend beschrieben, dass die notwendigen kumulativen UVA-Dosen bei der Balneo-PUVA-Therapie deutlich niedriger waren als bei der oralen PUVA-Therapie, was ein potenzieller Vorteil der Balneo-PUVA ist. Die Methodik dieser RCT war adäquat, sodass beide Studien in den HTA-Bericht von Griffiths et al.¹¹² aufgenommen wurden und darüber hinaus eine Positivbewertung durch die Britische Sektion Photodermatology¹¹⁷ für die Bade-PUVA mit 8-MOP (8-methosypsoralen) erfolgte. Die nun aus Deutschland vorliegenden ersten Ergebnisse zur deutlichen Überlegenheit der Bade-PUVA-Therapie gegenüber einer UVB-Therapie²⁶⁸ unterstreichen die bereits zuvor bekannte Wirksamkeit dieses Therapieprinzips.

Im Berichtszeitraum wurden zwei Studien zur Bade-PUVA-Therapie publiziert. Darüber hinaus wurde 2004 eine große Multicenterstudie zur Balneophototherapie in Deutschland ausgewertet. Die wichtigsten Daten dieser Studie wurden erstmals zusammenfassend im Januar 2005 dargestellt²⁶⁸. Auch wenn Details der Studie noch nicht publiziert sind, werden die Ergebnisse hier ebenfalls kurz dargestellt, da sie für die Bewertung der Effektivität dieses Therapieprinzips von Bedeutung sind.

Dawe et al.⁵⁸ untersuchten 28 Patienten mit chronischer Psoriasis und verglichen hier die Wirksamkeit von Schmalband-UVB mit Trimethoxypsoralen (TMP)-Bade-PUVA bei chronischer Plaque-Psoriasis in einer Halbseiten-Vergleichsstudie. Schmalband-UVB führte zu einer schnelleren Remission als die Bade-PUVA. Bei 21 von 28 (75 %) von allen initial eingeschlossenen Patienten kam es unter Schmalband-UVB zur Abheilung der Psoriasis, jedoch nur bei 15 von 28 (54 %) nach Bade-PUVA (95 % CI 4 bis 37 %; $p < 0,05$). Zehn der 28 Patienten wurden jedoch während der Studie ausgeschlossen. Das Design der Studie (Halbseitenversuch, s. o.), die hohe Dropoutrate und die damit verbliebene geringe Zahl auswertbarer Patienten ($n = 18$) machen diese Studie angreifbar.

Die Autoren Behrens et al.¹³ verglichen in einer intraindividuellen Halbseitenvergleichsstudie Tarazoten in Kombination mit einer Bade-PUVA versus Vehikel in Kombination mit einer Bade-

PUVA-Therapie bei zwölf Patienten mit schwerer Psoriasis. Unter Tarazoten ergab sich hier eine mittlere PASI-Reduktion von 76 % nach drei Wochen im Vergleich zu 58 % auf der mit Vehikel behandelten Seite. Die geringe Fallzahl schränkt die Aussagekraft der Studie ein.

Schiener et al.²⁶⁶ führten ein vierarmiges RCT an insgesamt 1.241 Patienten mit einem PASI > 7 und einem Befall der Körperoberfläche von > 15 % durch. Die 50 %-ige Reduktion des PASI war der Hauptzielparameter. Die Balneo-PUVA führte 4,7 x häufiger zu einer 50 %-igen Reduktion des PASI als die einfache UVB-Bestrahlung. Die nun aus Deutschland vorliegenden ersten Ergebnisse zur deutlichen Überlegenheit der Bade-PUVA-Therapie gegenüber einer UVB-Therapie unterstreichen die bereits zuvor bekannte Wirksamkeit dieses Therapieprinzips. Eine ausführliche internationale Publikation steht jedoch noch aus.

UVB

Cameron et al.³⁰ verglichen bei 113 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis 2 x wöchentliche mit einer 3 x wöchentlichen Ganzkörper-Schmalband-UVB-Phototherapie. Erwartungsgemäß führte die häufigere Anwendung zur schnelleren Abheilung der Psoriasis, wobei es jedoch zu keiner signifikanten Dosisersparnis kam. Dennoch scheint für die Praxis die häufigere Bestrahlung sinnvoll, da das Ziel einer möglichst raschen Abheilung so erreicht werden kann.

Bei 88 Patienten mit schwerer Psoriasis (20 bis 40 % der Körperoberfläche) wurde der Effekt von CAL in Kombination mit Breitband-UVB-Bestrahlungen untersucht²⁵¹. Eine 80 %-ige Reduktion des PASI wurde mit geringeren kumulativen UVB-Dosen und Expositionen erreicht, wenn zusätzlich mit CAL behandelt wurde. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Woo et al.³¹³ in einer Studie mit 50 Patienten, wobei hier der Effekt von CAL auf die Einsparung von Schmalband-UVB untersucht wurde.

In einer kontrollierten Studie wurde der Effekt von Sole (Meerwasser) in Kombination mit Schmalband-UVB auf die Psoriasis untersucht, wobei hier eine fünfmalige Anwendung über drei Wochen erfolgte¹⁶⁷. Ein signifikanter Effekt der Sole konnte hier nicht herausgearbeitet werden.

Schiener et al.²⁶⁸ verglichen in der oben beschriebenen randomisierten, vierarmigen Studie an insgesamt 1.241 Patienten mit einem PASI > 7 und einem Befall der Körperoberfläche von > 15 % auch die Balneo-„stark“-sole-UVB-Therapie mit den anderen Therapiemodalitäten. Die Balneosole-UVB-Therapie führte hier 3,9 x häufiger zu einer 50 %-igen Reduktion des PASI als die einfache UVB-Bestrahlung. Die hohe Fallzahl dieser zwar offenen, jedoch RCT an einem Kollektiv mit einem erheblichen Befall der Körperoberfläche wird eine Aussage über die höhere Wirksamkeit der Balneosole-UVB-Therapie gegenüber der reinen UVB-Therapie zulassen. Eine ausführliche internationale Publikation steht jedoch noch aus.

Nebenwirkungen

Die Autoren¹¹² wiesen in dem Vorbericht zutreffend darauf hin, dass RCT, die primär die Wirksamkeit einer Substanz untersuchen, das Nebenwirkungsspektrum dieser Substanz nicht optimal abbilden müssen. Langfristig angelegte Studien sind hier generell angemessener, um die Frequenz und Schwere von Nebenwirkungen zu erfassen.

In einer Metaanalyse von vier Artikeln zu kontrollierten Studien konnten Pasker-de Jong et al.²⁴¹ die Rate von Induktionen von nicht-melanozyten Hautkrebsen im Rahmen von UVB-Bestrahlungen bei Psoriasis nicht verlässlich quantifizieren. Die Schätzungen variierten zwischen -0,6 und zwei zusätzlichen Hautkrebsen pro 100 Psoriasispatienten, die mit UVB behandelt wurden.

Dagegen war der Zusammenhang zwischen der Induktion von Plattenepithelkarzinomen und systemischer PUVA-Therapie auch schon aus Arbeiten aus dem Vorberichtszeitraum bekannt (siehe Metaanalyse von Stern et al.²⁸⁸). 1999 wurde ergänzend eine schwedische Follow-Up - Studie zu 4.799 Patienten publiziert, die aus verschiedenen Gründen (hierunter auch schwere Psoriasis) eine systemische PUVA-Behandlung bekommen hatten. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 15,9 Jahren, 1.867 Patienten wurden über einen Zeitraum von 15 bis 21 Jahren

beobachtet. Das relative Risiko für ein Plattenepithelkarzinom der Haut war bei diesen Patienten 5,6fach erhöht, während sich für das maligne Melanom kein erhöhtes Risiko errechnen ließ¹⁷⁷.

Eine retrospektive Auswertung von Nijsten et al.²¹⁶ weist darauf hin, dass die zusätzliche systemische Behandlung mit Retinoiden das Risiko der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen (nicht jedoch von Basaliomen) bei Psoriasispatienten, die mit PUVA behandelt wurden, um ca. 20 % senkt. Ausgewertet wurde der Verlauf von 135 Patienten über eine Periode von 15 Jahren, wobei in dieser Zeit Retinoide mindestens über 26 Wochen gegeben sein mussten.

Der Zusammenhang zwischen Bade-PUVA und Hautkrebs wurde in einer Analyse von 158 Psoriasispatienten untersucht, die zwischen 1979 und 1995 ausschließlich mit Bade-PUVA und nicht mit systemischer PUVA behandelt worden waren. In diesem Kollektiv wurde lediglich die Entstehung eines Basalioms beobachtet, sodass die Autoren¹¹⁹ schlossen, dass ihre Studie keinem Hinweis auf eine möglicherweise karzinogene Wirkung der Balneo-PUVA-Therapie hinweist. Die Autoren räumen aber kritisch ein, dass die Größe der von ihnen untersuchten Kohorte mit höher dosierter Bade-PUVA-Therapie nicht ausreicht, um definitive Schlüsse aus dem Ergebnis zu ziehen.

Fazit

Die systemische PUVA-Therapie ist wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Das Risiko der Induktion von Plattenepithelkarzinomen ist als Folge insbesondere einer längeren hoch dosierten PUVA-Therapie erhöht. Daher ist es ratsam, die Zahl der Behandlungen auf weniger als 250 oder die kumulative UVA-Dosis auf 1000 J/cm^2 zu beschränken.

Die Bade-PUVA-Therapie ist wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Das Risiko der Induktion von Plattenepithelkarzinomen ist noch nicht sicher abschätzbar, aber wahrscheinlich geringer als nach systemischer PUVA-Therapie.

UVA allein ist nicht wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis.

UVB ist wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis. Schmalband-UVB, das dreimal pro Woche verwendet wird, hat bei relativ wenigen Nebenwirkungen (geringere erythematöse Wirkung als Breitband-UVB) einen hohen Wirkungsgrad. Das karzinogene Potenzial der UVB-Therapie bei Psoriasis lässt sich nicht abschätzen. Es ist wahrscheinlich deutlich geringer als das von systemischer PUVA-Therapie.

Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit von Schmalband- bzw. Breitbandspektrum UVB mit systemischer PUVA existiert nicht. Balneo-PUVA ist jedoch effektiver als UVB ohne kombinierte Bäder. Starksolebäder erhöhen die Effektivität der UVB-Therapie.

Eine Kombination von PUVA oder UVB mit systemischen Retinoiden ist wirksamer als die isolierte Strahlen- oder Retinoidtherapie.

Es gibt keine auswertbaren RCT, die die Effekte von zusätzlichem topischen Teer zur PUVA-, UVA / UVB- oder UVB-Therapie vergleichen.

Ein RCT zeigte, dass PUVA so wirksam ist wie tägliches Dithranol, aber es gibt keine RCT, die die Effekte von PUVA zusammen mit Dithranol untersuchen.

Die Kombination einer Phototherapie mit topischen Vitamin-D3-Analoga oder mit topischen Steroiden ist wirksamer als die Behandlung jeweils mit einem Therapieprinzip allein.

6.3.3.5 Retinoide

Retinoide (Vitamin A Analoga) üben eine gezielte Wirkung auf verhornende Epithelien in Richtung einer Normalisierung der Verhornungsvorgänge aus, und zwar über eine keratolytische Wirkung (nach wenigen Tagen), Modulation von Faktoren, die das Wachstum und die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten kontrollieren, sowie Modulation der Immunantwort im Korium.

Acetritin ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen, Verhornungsstörungen des Hautorgans, wie z. B.

Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermische und pustulöse Formen. Die Hartkapseln werden mit den Mahlzeiten, am besten mit Milch, unzerkaut eingenommen.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wurden aus 179 Literaturtreffern 32 RCT berücksichtigt. 13 Studien betrafen das Etretinat (nicht mehr im Handel), elf untersuchten Acitretin (einem Metaboliten von Etretinat) und acht Studien verglichen die beiden Substanzen. 31 der 32 RCT untersuchten die Induktion von Remission, eine Studie untersuchte die Unterhaltung der Remission und eine Studie untersuchte beides.

Die Studien konnten weiter unterteilt werden in vergleichende Untersuchungen zwischen Placebo und Retinoiden, in vergleichende Untersuchungen zwischen Acitretin und Etretinat, in vergleichende Untersuchungen zwischen Retinoid-PUVA-Kombinationen mit anderen Therapieansätzen, in vergleichende Untersuchungen zwischen Retinoid-UVB und anderen Therapieansätzen, in vergleichende Untersuchungen zwischen topischem Retinoid und anderen Therapieansätzen, in vergleichende Untersuchungen zwischen Retinoid und Ciclosporin sowie in vergleichende Untersuchungen von unterschiedlichen Dosierungen mit Acitretin.

Die Autoren fassen die Ergebnisse der von ihnen bewerteten RCT wie folgt zusammen:

- Retinoide ist in einer Dosis von 75 mg/Tag bzw. 1 mg/kg/KG/Tag bei schwerer Plaque-Psoriasis wahrscheinlich wirksam.
- Acitretin ist so wirksam wie Etretinat.
- Etretinat ist - als Monotherapie - weniger wirksam als Ciclosporin.
- Retinoid in Kombination mit PUVA ist wirksamer als Retinoid allein. Bei der Kombination werden weniger kumulative UVA-Dosen und weniger Therapiesitzungen benötigt.

Studien seit 1999

Die Kombination von Acitretin und Psoriasis ergab sechs Treffer innerhalb der Literaturtreffer. Nur eine klinische Studie konnte bewertet werden. Die Gründe der Nicht-Berücksichtigung der anderen Studien sind in Tabelle 37 (siehe Anhang) zusammengefasst.

Wirksamkeit von Acitretin in Kombination mit CAL

Rim et al.²⁵⁴ verglichen die Wirksamkeit von Acitretin in Kombination mit CAL mit Acitretin. Es wurden 40 Patienten mit Psoriasis, die Acitretin in Kombination mit CAL erhielten, mit 20 Psoriasispatienten verglichen, die Acitretin allein bekamen. Die initiale Dosis von Acitretin betrug lediglich 10 mg/Tag oder 20 mg/Tag. Diese Dosis wurde auf bis zu 40 mg/Tag erhöht. Nach zwölf Wochen hatten 16 Patienten (40 %) eine komplette Abheilung in der Gruppe, die Acitretin in Kombination mit CAL erhielten und drei Patienten (15 %), in der Acitretin als Monotherapie verabreicht wurde ($p < 0,05$). Nach 52 Wochen hatten 24 Patienten (60 %), die Acitretin in Kombination mit CAL erhielten und acht Patienten (40 %) in der Acitretin-Monotherapiegruppe eine komplette Abheilung. CAL scheint somit die klinische Wirksamkeit von Acitretin zu verstärken. Allerdings wurde in der Studie eine hohe Dropoutquote von teilnehmenden Patienten beschrieben, sodass die Autoren selbst zu dem Schluss kommen, dass größere, gut kontrollierte Studien notwendig sind, um diese Aussage zu untermauern.

Nebenwirkungen

Retinoide weisen eine relativ hohe Sicherheit in Bezug auf Karzinogenität und Organtoxizität auf. In Kombination mit UV-Therapie schützen sie evtl. sogar vor Plattenepithelkarzinomen (siehe Kapitel 6.3.3.4). Vor und während der Behandlung müssen Leberfunktion und Blutfettspiegel überprüft werden, da Retinoide hin und wieder lebertoxisch sind oder die Serumspiegel, insbesondere von Triglyceriden, erhöhen können. Die schwerste Nebenwirkung von Retinoiden ist zweifellos deren Teratogenität. Idealerweise sollte es daher bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingesetzt werden. Sollte ein Einsatz dennoch erfolgen, müssen die Patientinnen instruiert werden, bis zu 24 Monate nach Absetzen der Retinoide sicheren Empfängnischutz zu betreiben. Die meisten Patienten klagen über eine Cheilitis und trockene

Haut unter Behandlung mit Retinoiden, wenige Patienten entwickelten ein diffuses Hyperostosesyndrom.

Fazit

Retinoide ist in einer Dosis von 75 mg/Tag bzw. 1 mg/kg/KG/Tag bei schwerer Plaque-Psoriasis wahrscheinlich wirksam. Hierzu ist aus heutiger Sicht kritisch anzumerken, dass eine Monotherapie mit dieser hohen Dosierung in der Praxis wegen der häufigen Nebenwirkungen bei Plaque-Psoriasis, im Gegensatz zur Indikation Psoriasis pustulosa, kaum angewendet werden wird.

Acitretin ist so wirksam wie Etretinat.

Etretinat ist - als Monotherapie - weniger wirksam als Ciclosporin.

Retinoid in Kombination mit PUVA ist wirksamer als Retinoid allein. Bei der Kombination werden weniger kumulative UVA-Dosen und weniger Therapiesitzungen benötigt, die empfohlenen Retinoiddosen betragen bei der Kombinationstherapie 0,5 bis 0,7 mg/kg/KG.

CAL verstärkt wahrscheinlich die klinische Wirksamkeit von Acitretin.

Studien mit offenem Design weisen darüber hinaus auf eine verstärkende Wirkung von Retinoiden auf andere Therapieverfahren der Psoriasis (z. B. topische Dithranolbehandlung) hin.

Die Literaturrecherche mit den Stichworten „Acitretin“ und „Psoriasis“ ergab sechs Treffer. Hiervon wurden die in Anhang (siehe Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur.) aufgeführten Publikationen in der Bewertung nicht berücksichtigt.

6.3.3.6 Topische Vitamin-D-Derivate

Vitamin-D-Derivate werden extern appliziert. Sie haben u. a. antiproliferative Effekte, die die Wirkung bei der Psoriasis z. T. erklären können. Unerwünscht ist jedoch ein zu starker Einfluss auf den Kalzium-Stoffwechsel. Um die befürchtete Schädigung der Gefäße und Nieren durch Kalkablagerungen zu verhindern, wurde Calcitriol chemisch geringfügig abgeändert zu CAL. So sollte das Risiko um das 100- bis 200-fache geringer sein. Diese Substanz zur äußerlichen Anwendung kam 1992 auf den Markt. Sie wird allerdings wegen möglicher irritativer Wirkungen von vielen Patienten nicht im Gesicht oder in den intertrigiösen Arealen vertragen. Das (schwächer wirksame) Tacalcitol ist dagegen für empfindliche Bereiche gut geeignet.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wurden 18 RCT berücksichtigt. Die Autoren kommen zur folgenden Schlussfolgerung:

- CAL ist wirksam bei der Behandlung der schweren Psoriasis in Kombination mit einer Phototherapie.

Studien seit 1999

Bei einer insgesamt hohen Trefferquote (64 Treffer unter Verwendung der Stichworte „Calcipotriol“ oder „Vitamin D“ oder „Tacalcitol“) wurden die meisten klinischen Studien hier nicht berücksichtigt, obwohl sie von überwiegend hoher methodischer Qualität sind. Dieses ist und nicht separat ausgewertet bzw. Patienten mit schwerer Psoriasis erst nach einer entsprechend stark wirksamen Vorbehandlung (Methotrexat, Clobetasol (CLO)) in die kontrollierte Studienphase rekrutiert wurden (siehe beispielsweise De Jong et al.⁵⁹, Lebwohl et al.¹⁶⁹). Dieses spricht nicht gegen die klinische Wirksamkeit von topischen Vitamin-D-Analoga. Der vorliegende HTA-Bericht fokussiert jedoch auf die Behandlung der schwer ausgeprägten Psoriasis, sodass hier lediglich sechs Studien dargestellt werden.

Gollnick et al.⁹⁸ untersuchten den Effekt von CAL in Kombination mit Fumarsäureestern (FAE). Die Kombinationstherapie mit CAL und FAE war effektiver und schneller wirksam bei Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris als die FAE-Monotherapie. Bei der Kombinationstherapie gab es auch einen leichten FAE-Einsparungseffekt.

Papp et al.²³⁷ untersuchten in einer vierarmigen Studie den Effekt von

- CAL plus Bethametasondipropionat (BMV)

- CAL
- BMV
- Vehikel (Basistherapeutika)
- auf die schwere Psoriasis mittels externer Behandlung über vier Wochen.

Die Kombination von CAL und BMV zeigte die höchste Effektivität in dieser Studie.

Ramsay et al.²⁵¹ verglichen Calcipotriolcreme (50 µg/g) in Kombination mit einer Breitband-UVB-Bestrahlung, die zweimal wöchentlich durchgeführt wurde, mit einer Vehikelbehandlung in Kombination mit einer Breitband-UVB-Bestrahlung, die dreimal wöchentlich durchgeführt wurde. Calcipotriolcreme führte zu einer Reduktion von UVB-Expositionen und eine niedrigeren kumulativen Strahlungsdosen. Zu einer ähnlichen Beurteilung kommen auch Woo et al. (6.3.3.4)³¹³. Nach Rim et al.²⁵⁴ scheint CAL auch die Wirksamkeit von Retinoiden zu verstärken (siehe 6.3.3.5).

Schiener et al.²⁶⁷ verglichen bei zehn Patienten im Halbseitenvergleich CAL und Tazarotene in Kombination mit einer UVB-Schmalbandbestrahlung. Die beiden externen Wirkstoffe zeigten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis, wobei die Ergebnisse dieser Studie durch die geringe Fallzahl und das Design der Studie (Halbseitenvergleich) reproduziert werden müssten.

Fazit

- CAL ist wirksam bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Psoriasis, wenn der Wirkstoff extern in Kombination mit einer Photo-, Retinoid- oder Fumarsäureestertherapie eingesetzt wird.
- Die Kombination von BMV und CAL ist effektiver als BMV oder CAL allein.

6.3.3.7 Etanercept

Etanercept ist ein TNF-alpha-Rezeptor-Fusionsprotein, das aus zwei extrazellulären Domänen des humanen p75-Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNFα)-Rezeptors und einem Fc-Fragment des humanen Immunglobulins G1 besteht. Durch Etanercept wird lösliches TNFα gebunden und damit seine Bioaktivität neutralisiert. TNFα gilt als eines der wichtigsten entzündungsfördernden Zytokine bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, zu denen auch die Psoriasis vulgaris gehört.

Das Fusionsprotein Etanercept (Enbrel®) ist seit 2002 zur Therapie der Psoriasis-Arthritis in Deutschland zugelassen. Die Zulassung für die Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris erfolgte im September 2004. Eine Therapie der Psoriasis vulgaris mit Etanercept kann seitdem bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Formen der Erkrankung erfolgen, wenn zuvor eine Therapie mit Methotrexat, Ciclosporin oder Photochemotherapie (PUVA) keinen ausreichenden klinischen Erfolg gezeigt hatte, die Therapie mit diesen Medikamenten wegen Unverträglichkeiten abgebrochen werden musste oder Kontraindikationen gegen diese Medikamente oder Therapieverfahren bestehen³¹⁴.

Anwendung

Etanercept wird in der Regel parenteral als subkutane Injektion im Abstand von drei bis vier Tagen verabreicht. Die allgemein empfohlene Dosierung für die Psoriasis-Arthritis beträgt 2 x 25 mg Etanercept pro Woche. Eine Dosisanpassung für ältere Patienten oder bei einer Einschränkung der Nierenfunktion ist nicht erforderlich. Besonders bei der schwer ausgeprägten Psoriasis vulgaris kann zu Beginn der Therapie aufgrund einer Studie von Leonardi et al.¹⁷⁴ eine Dosierung von 2 x 50 mg Etanercept pro Woche sinnvoll sein.

Klinische Erfahrungen für den Einsatz von Etanercept in Kombination mit folgenden anderen Medikamenten liegen insbesondere aus Studien zur Arthritisbehandlung vor: Methotrexat (am umfangreichsten), Glucokortikosteroide, Hydroxychloroquin (diese Substanz ist jedoch nicht zur Behandlung der Psoriasis geeignet, sondern führt regelmäßig zur Verschlechterung des Hautzustande), Salizylate und nicht-steroidale Antiphlogistika.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wurde Etanercept nicht dargestellt.

Studien seit 1999

Es liegen vier kontrollierte Studien zur Wirksamkeit bei Psoriasis vor. In der bislang größten Studie¹⁷⁴ wurden 652 Patienten über 18 Jahre mit einer Plaque-Psoriasis, die mindestens 10 % der Körperoberfläche betraf, mit einem PASI von mindestens 10 behandelt. Es wurde ein vierarmiges Design gewählt mit einer Placebogruppe, einer Niedrig-Dosis- (1 x 25 mg/Woche), einer Mittleren-Dosis- (2 x 25 mg/Woche) sowie einer Hoch-Dosis-Etanerceptgruppe (2 x 50 mg/Woche über zwölf Wochen, danach 2 x 25 mg/Woche). 4 % der Patienten in der Placebogruppe, 14 % in der Niedrig-Dosis-, 34 % in der Mittleren-Dosis- sowie 49 % in der Hoch-Dosis-Etanerceptgruppe hatten eine PASI-Reduktion von 75 % oder höher nach zwölfwöchiger Behandlung ($p < 0,001$ für alle Vergleiche mit der Placebogruppe). Nach 24 Wochen war eine PASI75-Reduktion bei 25 % in der Niedrig-Dosis-, bei 44 % in der Mittleren-Dosis- und bei 59 % in der Hoch-Dosis-Gruppe zu beobachten.

Gottlieb et al.¹⁰⁸ untersuchten 112 Patienten über 18 Jahre mit einer Plaque-Psoriasis, die mindestens 10 % der Körperoberfläche betraf. Die Patienten bekamen Placebo oder 25 mg Etanercept subkutan zweimal wöchentlich über 24 Wochen injiziert. 30 % der mit Etanercept behandelten Patienten sowie 2 % (das entsprach einem Patienten) aus der Placebogruppe erreichten die Reduktion des PASI um 75 % nach zwölf Wochen¹⁰⁸. Nach 24 Wochen Behandlung zeigten 56 % der mit Etanercept behandelten und 5 % der mit Placebo behandelten Patienten eine PASI75-Reduktion.

In den beiden weiteren Studien wurde primär der Effekt auf die Psoriasis-Arthritis untersucht. In der Untergruppe der Patienten, die eine sichtbare Psoriasis hatten, wurde der Hautzustand mitefassen^{195, 197}. Allerdings war die Psoriasis bei diesen Patienten auch zu Beginn nur leicht ausgeprägt, da der Befall der Körperoberfläche von 3 % zur Aufnahme in die Studie ausreichte. Es wurden in beiden Studien 75 %-ige Reduktionen des PASI bei 26 % nach zwölf Wochen (Mease et al.¹⁹⁵) bzw. bei 23 % nach 24 Wochen (Mease et al.¹⁹⁷) beschrieben.

Nebenwirkungen

Etanercept ist mit der Indikation „rheumatoide Arthritis“ schon mehrere Jahre zugelassen. Die Kenntnis unerwünschter Nebenwirkungen resultiert insbesondere aus dieser Indikation bei über 250.000 behandelten Patienten sowie aus kontrollierten Studien.

Im Vergleich zu Placebo traten bei mit Enbrel behandelten Patienten signifikant häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle auf (36 % versus 9 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten gewöhnlich innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa drei bis fünf Tagen zurück.

Die Behandlung mit TNF α -Antagonisten wie Etanercept geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher (besonders bakterielle Infektionen, selten auch aktive Tuberkulose sowie Reaktivierung einer vorbestehenden Tuberkulose). Vor Einleitung einer Etanercepttherapie muss eine aktive Tuberkulose sicher ausgeschlossen werden (mindestens Veranlassung eines Röntgen-Thorax sowie eines Hauttests, gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen). Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von Etanercept berichtet. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der Etanerceptbehandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (beispielsweise Diabetes, Stauungsherzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte).

Die Behandlung mit Etanercept führte in einer Untergruppe von Patienten zur Entwicklung von Autoantikörpern. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA bei den mit Etanercept behandelten Patienten mit 11 % höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Im Zusammenhang mit der Bildung von Autoantikörpern wurde über das Auftreten Lupus erythematoses-artiger Hautveränderungen berichtet (lupus-like syndrome). Die weitere klinische Relevanz von Antikörpern gegen Etanercept ist bislang unklar.

Vor einer Therapie mit Etanercept sollten (neben Untersuchungen zum Ausschluss einer Tuberkulose) folgende Laboruntersuchungen durchgeführt werden: Blutbild einschließlich

Differentialblutbild, serologische Nieren- und Leberwerte, Urinstatus. Während einer kontinuierlichen Therapie mit Etanercept sollten die o. g. Parameter in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf spätestens nach vier Wochen und anschließend in acht- bis zwölfwöchigen Abständen durchgeführt werden. Individuell müssen vor oder während der Behandlung Entzündungsparameter und / oder Untersuchungen zum Nachweis von infektiösen Erregern veranlasst werden. Die Wiederholung einer Röntgen-Thorax-Untersuchung sollte ebenfalls individuell nach klinischer Evidenz veranlasst werden. Aufgrund des möglichen Auftretens von ANA und Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (anti-dsDNS)-Antikörpern unter einer Etanercepttherapie ist deren Bestimmung vor Behandlungsbeginn und nach einigen Wochen empfehlenswert.

Fazit

- Etanercept zeigt sich in kontrollierten Studien wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Je nach Dosierung und Behandlungsdauer profitieren über 50 % im Sinn einer 75 %-igen PASI-Reduktion.
- Die Dauer der Etanerceptbehandlung richtet sich nach dem klinischen Ansprechen. Ein klinisches Ansprechen auf die Therapie kann in der Regel nach zwölf Wochen beurteilt werden. Ist die Wirkung von Etanercept unzureichend, kann die Dosis auf maximal 50 mg zweimal wöchentlich gesteigert werden. Nach Erreichen des Therapieziels kann insbesondere bei der Psoriasis vulgaris ein Therapiestopp nach 24 Wochen angebracht sein. Prinzipiell ist Etanercept auch zur längerfristigen Therapie geeignet.
- Es liegen zur Behandlung der Arthritis, nicht jedoch der Psoriasis, Studien vor, die eine mögliche Kombination von Etanercept mit anderen Immunsuppressiva beschreiben.

6.3.3.8 Efalizumab

Grundlage für Therapiestrategien mit neuen biologischen Substanzen wie Fusionsproteinen oder monoklonalen Antikörpern sind immunologische Befunde, die dafür sprechen, dass die Psoriasis insbesondere durch aktivierte, evtl. autoreaktive T-Lymphozyten und deren Zytokine ausgelöst und unterhalten wird. Efalizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der humane Sequenzen in den konstanten Regionen und murine Sequenzen in den hypervariablen Regionen enthält. Er bindet spezifisch an die CD11a-Untereinheit von LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), einem Protein, das sich auf der Oberfläche fast aller Leukozyten befindet. LFA-1 wird jedoch besonders hoch von aktivierten T-Lymphozyten exprimiert, die die Hauptzielzellen bei der Therapie der Psoriasis mit dieser Substanz darstellen. Efalizumab hemmt die Funktion von aktivierten T-Zellen durch die Hemmung der Bindung von LFA-1 an seinen Liganden ICAM-1, der auf der Membran von anderen Zellen exprimiert wird.

Efalizumab (Raptiva®) ist in Deutschland seit September 2004 zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaquetyp zugelassen, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Anwendung

Efalizumab ist zur subkutanen Injektion bestimmt. Einer initialen Einzeldosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht folgen wöchentliche Injektionen von 1,0 mg/kg Körpergewicht. Die Behandlungsdauer beträgt zwölf Wochen. Danach soll die Behandlung nur bei Patienten fortgeführt werden, die auf die Behandlung angesprochen haben. Nach entsprechender Schulung bezüglich Rekonstitution der Injektionslösung und Injektionstechnik können sich die Patienten Raptiva® selbst injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angebracht hält.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Efalizumab wird im Vorbericht nicht besprochen.

Studien seit 1999

Es liegen drei größere, international publizierte, kontrollierte, klinische Studien zur Behandlung der Psoriasis mit Efalizumab vor:

In einer Dosisfindungsstudie (Phase-II-Studie)²³⁸ wurden 145 Patienten mit schwer ausgeprägter Psoriasis (PASI \geq 12) mit verschiedenen Dosen einmal wöchentlich i. v. behandelt, wobei sich eine Wirkung bei 0,3 mg/kg/KG bei wöchentlicher Gabe auf die Psoriasis zeigte (PASI75 25 % versus 2 %).

In einer Phase-III-Studie¹⁰⁰ wurden 556 erwachsene Patienten mit mittelschwer bis schwer ausgeprägter stabiler Plaque-Psoriasis mit 1 mg/kg/KG Efalizumab pro Woche (n = 369) bzw. Placebo (n = 187) s. c. über zwölf Wochen behandelt. Der primäre Endpunkt (PASI75) wurde bei 27 % (Verum) versus 4 % (Placebo) nach Therapieende erreicht (p < 0,001). Begleitend durchgeführte Erhebungen zur Lebensqualität, zum Juckreiz und zur globalen Einschätzung der Untersuchung zeigten ebenfalls signifikante Therapieeffekte.

In einer weiteren Phase-III-Studie¹⁷⁰ wurden 597 Patienten mit Plaque-Psoriasis mit 1 mg/kg/KG bzw. 2 mg/kg/KG Efalizumab pro Woche bzw. Placebo s. c. über zwölf Wochen behandelt. Je nach Ansprechen erfolgte eine Weiterbehandlung über weitere zwölf Wochen. Die Nachbeobachtungszeit betrug weitere zwölf Wochen. Der primäre Endpunkt (PASI75) wurde bei 22 % in der Gruppe, die mit 1 mg/kg/KG Efalizumab behandelt worden war, bei 28 % in der Gruppe, die mit 2 mg/kg/KG Efalizumab behandelt worden war und bei 5 % in der Placebogruppe erreicht (p < 0,001 für beide Verumgruppen). Es stellte sich eine signifikante Besserung bereits nach vier Wochen im Vergleich zur Placebobehandlung ein. In der Gruppe, die über zwölf Wochen hinaus weiterbehandelt wurde, kam es zur anhaltenden Besserung während der Zeit der Fortsetzung der Therapie. Während der Nachbeobachtungszeit von zwölf Wochen hielten allerdings nur 30 % aus der Gruppe PASI75 eine PASI-Reduktion von mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangsbefund über zwölf weitere Wochen.

In den aktuellen Fachinformationen werden drei weitere randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit ähnlichen PASI75-Ergebnissen zusammengefasst, die als Originalpublikationen bis zur Auswertung nicht vorlagen. In der größten Studie (IMP24011 mit n = 793 randomisierten Patienten) waren Patienten eingeschlossen, die gemäß ihrer Anamnese durch zwei oder mehr systemische Psoriasis-Therapien nicht ausreichend behandelt waren, bei denen eine Kontraindikation gegen diese bestand oder die diese nicht vertragen haben. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Efalizumab wurden in dieser Studie bei Patienten bestätigt, für die andere systemische Therapien ungeeignet waren²⁷¹. Zwischenzeitlich sind zwei dieser Studien als Originalarbeit verfügbar^{173, 199}.

In einer weiteren noch nicht als Originalpublikation dargestellten Studie (ACD2058g)²⁷¹ wurde die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (definiert als 50 %-iger Rückgang des erreichten Effekts) bei Patienten untersucht, die nach zwölf Wochen Behandlung als Responder (definiert als Patienten mit 75 %iger Reduktion des PASI) eingestuft waren. Die mittlere Zeitspanne bis zum Wiederauftreten lag in einem Bereich von 59 bis 74 Tagen nach der letzten Efalizumabgabe im Rahmen der initialen Behandlung.

In einer Studie ohne Kontrollgruppe²⁷¹ wurden bei 158 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Langzeitdaten bis zu 108 Wochen erhoben (ACD2243g). 122 von 170 Patienten in dieser Gruppe waren PASI75-Responder. Bei der Einbeziehung aller Studien-abbrecher als Nicht-Responder wurde allerdings nur ein PASI75 von 42 % (122 von 290 Patienten) erreicht.

Es liegen bisher keine publizierten Originalpublikationen von Studien mit Efalizumab im Vergleich zu anderen systemischen Psoriasis-Therapien vor. Weiterhin liegen keine Studien zur Wirksamkeit von Efalizumab auf die Psoriasis-Arthritis vor. Derzeit muss von einer mangelnden Wirksamkeit dieser Substanz auf diese häufige Begleiterkrankung der schweren Psoriasis ausgegangen werden.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Efalizumab waren dosisabhängige leichte bis mäßig schwere akute grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Muskelschmerzen. In den großen placebokontrollierten Studien wurden diese Reaktionen bei 41 % von über zwölf Wochen mit Efalizumab behandelten im

Vergleich zu 24 % von Placebo-behandelten Patienten beobachtet. Im Laufe der Behandlung nahm die Häufigkeit dieser Symptome ab. Nach der dritten und den folgenden wöchentlichen Injektionen traten sie mit vergleichbarer Häufigkeit in der Verum- und Placebogruppe auf.

40 bis 50 % der Patienten entwickelten während der Behandlung mit Efalizumab eine anhaltende asymptomatische Lymphozytose. Alle Werte lagen zwischen dem 2,5- bis 3,5-fachen des oberen Grenzwerts. Die Lymphozytenzahl ging nach Absetzen der Behandlung auf den Ausgangswert zurück.

Antikörper gegen Efalizumab wurden bei 6 % der Patienten gefunden. Schwere anaphylaktische Reaktionen wurden während der Therapie mit Efalizumab nicht beschrieben.

Während der Behandlung mit Efalizumab trat bei 0,3 % der Patienten eine Thrombozytopenie auf mit weniger als 52.000 Zellen pro ml auf, die z. T. mit klinischen Zeichen wie Ekchymosen, spontaner Hämatombildung oder mukokutanen Blutungen einherging.

Es ist bislang nicht bekannt, ob Efalizumab das Risiko der Entwicklung von malignen Tumoren und lymphoproliferativen Erkrankungen erhöht. Die Auswertung nach Langzeitanwendung bei einer Gruppe von 158 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die Efalizumab in einer Dosierung von 1 mg/kg/KG/Woche über 108 Wochen erhielten, ergab keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten für das Auftreten von Nebenwirkungen verglichen mit der zwölfwöchigen Efalizumabbehandlung. Es liegen noch keine Sicherheitsdaten für die Zielpopulation vor, die über zwölf Wochen hinausgehen²⁷¹.

Fazit

- Ein deutlicher Wirkungseintritt tritt oft bereits nach zwei- bis vierwöchiger Behandlung ein. Insofern ist Efalizumab mit Infliximab vergleichbar, während Etanercept und Alefacept meist langsamer wirken.
- Es liegen bisher keine Daten aus Vergleichsstudien von Efalizumab gegen andere systemische Psoriasis-Therapien vor. Efalizumab wurde nicht in Kombination mit immunsuppressiven systemischen antipsoriatischen Arzneimitteln untersucht.
- Es wurde bislang keine signifikante Wirkung von Efalizumab auf die Psoriasis-Arthritis gezeigt.

6.3.3.9 Infliximab

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper gegen TNF α , der aus einer kultivierten Zelllinie hergestellt wird.

Anwendung

Infliximab wird intravenös verabreicht. Die empfohlene Infusionszeit beträgt zwei Stunden. Alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich des Auftretens von akuten, im Zusammenhang mit der Infusion stehenden Reaktionen zu beobachten. Die Dosierung der Infusionen beträgt bei Patienten mit Plaque-Psoriasis 5 mg/kg in den Wochen 0, 2 und 6 und dann jeweils alle acht Wochen ohne immunsuppressive Begleitmedikation.

Infliximab ist u. a. zugelassen zur Therapie der Psoriasis-Arthritis. Ab 30.09.2005 ist Infliximab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zugelassen, die auf eine andere systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Der Vorbericht erwähnt Infliximab nicht.

Studien seit 1999

Es liegen drei kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Infliximab bei der Psoriasis vor:

In einer dreiarmligen, randomisierten, prospektiven Studie⁴⁰ mit 33 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wurden jeweils elf Patienten Placebo, 5 mg/kg/KG oder 10 mg/kg/KG Infliximab zu den Zeitpunkten 0, nach zwei Wochen und nach sechs Wochen intravenös verabreicht. Responder, definiert als Patienten mit guter bis exzellenter Besserung in einem

globalen Score (PGA) fanden sich zu 18 % in der Placebogruppe und zu 82 % bzw. 91 % in beiden Behandlungsgruppen. In einer begleitenden Evaluation wurden immunhistologische Veränderungen in der Haut beobachtet (Normalisierung der Keratinozytendifferenzierung, Verringerungen der epidermalen Entzündung), die der klinischen Besserung vorausgingen¹⁰⁷.

29 Patienten aus der Studie von Chaudhari et al.⁴⁰ wurden in eine zweite Studienphase aufgenommen und bekamen hier nochmals 5 mg/kg/KG oder 10 mg/kg/KG Infliximab in den Wochen 10, 12 und 16 infundiert. In Woche 26 war die Reduktion des PASI bei 40 % bzw. 73 % der Patienten der Infliximabgruppen, die 5 mg/kg/KG bzw. 10 mg/kg/KG erhalten hatten, stabil¹⁰⁴.

In der bislang größten prospektiven Studie¹⁰⁵ wurden 249 Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris zu Beginn der Studie, nach zwei und nach sechs Wochen mit 3 mg/kg/KG oder 5 mg/kg/KG Infliximab bzw. Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt (PASI-Reduktion um 75 % nach Woche 10) wurde bei 72 % der Patienten der Gruppe Infliximab (3 mg/kg/KG), bei 88 % der Patienten der Gruppe Infliximab (5 mg/kg/KG) sowie bei 6 % der Placebogruppe erreicht.

Nebenwirkungen

Die Kenntnis der Nebenwirkungen beruht auf Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatologischen und gastroenterologischen Erkrankungen, die allerdings z. T. deutlich immunsupprimiert und multimorbide waren.

Infusionsbedingte Reaktionen (Dyspnoe, Urtikaria und Kopfschmerzen) sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sowie die häufigste Ursache für das Absetzen der Behandlung. In den klinischen Studien kam es bei 20 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 9 % der mit Placebo behandelten Patienten zu einer infusionsbedingten Reaktion. Selten traten schwere anaphylaktische Reaktionen einschließlich laryngeale / pharyngeale Ödeme und schwere Bronchospasmen sowie Krampfanfälle auf. Um das Risiko für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion herabzusetzen, werden die Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum, Steroiden und / oder Paracetamol sowie die Senkung der Infusionsgeschwindigkeit empfohlen.

In Spontanmeldungen nach Markteinführung waren Infektionen die am häufigsten gemeldeten schweren Nebenwirkungen. Einige der Fälle hatten einen letalen Verlauf. Fast 50 % der berichteten Todesfälle waren mit Infektionen verbunden. Über Tuberkulosefälle, sehr selten tödlich, einschließlich Miliartuberkulose und Tuberkulose mit extrapulmonaler Lokalisation wurde berichtet. In den klinischen Studien wurden 35 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 22 % der mit Placebo behandelten Patienten gegen Infektionen behandelt.

In einer Phase-II-Studie zur Beurteilung von Infliximab bei dekompensierter Herzinsuffizienz wurde bei mit Infliximab behandelten Patienten eine höhere Inzidenz an Mortalität aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz gefunden, insbesondere bei denen, die mit der höheren Dosis von 10 mg/kg/KG (d. h. dem Doppelten der zugelassenen Dosis) behandelt wurden. Ungefähr 52 % der 1.261 Patienten, die in klinischen Studien mit Infliximab behandelt wurden, entwickelten ANA. Von Lupus oder Lupus-ähnlichen Syndromen wurde nur gelegentlich berichtet. Selten wurde über die Verschlechterung oder dem erstmaligen Auftreten von neurologischen Erkrankungen unter oder nach der Therapie mit Infliximab berichtet (demyelinisierende Erkrankungen wie Multiple Sklerose und Optikusneuritis, Guillain-Barre-Syndrom, Neuropathien, Taubheitsgefühl, Kribbeln, Krampfanfälle).

Fazit

- Infliximab ist eine besonders wirksame Substanz aus der Gruppe der neuen Biologics, die auch zur Behandlung der schweren Psoriasis geeignet ist. Der im Vergleich zu den anderen Biologics stärkere Effekt ist mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen, die selten auch schwer ausgeprägt sein können, assoziiert.

6.3.3.10 Alefacept

Alefacept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das über eine Hemmung der aktivierten T-Lymphozyten wirkt und zwei funktionelle Domänen hat: Eine Domäne bindet an die Bindungsstelle CD2 auf T-Lymphozyten, ein von T-Gedächtniszellen besonders stark exprimiertes Membranprotein. Die andere Domäne, ein Immunglobulin G (IgG1)-Anteil, bindet insbesondere neutrophile Granulozyten, die auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für dieses Molekül besitzen. Alefacept vermittelt somit eine direkte Interaktion zwischen Granulozyten und aktivierten T-Lymphozyten, wodurch die Elimination der aktivierten T-Zellen eingeleitet wird.

Anwendung

Alefacept wird intramuskulär injiziert. Die Substanz ist zur Behandlung der schweren Psoriasis in den USA, nicht jedoch in Europa zugelassen.

HTA-Vorbericht 2000¹¹²

Im Vorbericht wird Alefacept nicht besprochen.

Studien seit 1999

Die Wirksamkeit von Alefacept wurde in einer größer angelegten Phase-II-Studie sowie in zwei großen Phase-III-Studien geprüft. In diesen Studien wurde Alefacept zunächst intravenös (7,5 mg), später dann intramuskulär (15 mg) verabreicht. Die Patienten in den Studien waren 16 bis 84 Jahre alt und litten an chronischer Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris), die mindestens 10 % der gesamten Körperoberfläche betraf. Die dargestellten Studien führten zur Zulassung von Alefacept (Amevive®) zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu Beginn 2003 in den USA. Die EMEA forderte allerdings eine weitere klinische Studie, in der ausschließlich Patienten rekrutiert werden durften, bei denen bereits verschiedene andere systemische Therapien durchgeführt worden waren. Diese klinische Studie ist weitgehend abgeschlossen. Mit einer Zulassung in Deutschland ist jedoch wahrscheinlich nicht vor 2006 zu rechnen. Die Substanz ist daher in Deutschland derzeit nur über die internationale Apotheke verfügbar.

Die Phase-II-Studie⁷¹ wurde mit 229 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (PASI 14 bis 20) durchgeführt. Hier wurden Dosen von 0,025, 0,075 oder 0,150 mg/kg/KG Alefacept oder Placebo wöchentlich über zwölf Wochen appliziert. Es wurden mittlere PASI-Reduktion von 38 %, 53 % bzw. 53 % in den Behandlungsgruppen, 0,025, 0,075 bzw. 0,150 mg/kg/KG Alefacept zwei Wochen nach Behandlung beschrieben. Dagegen besserte sich der PASI um 21 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Der Behandlungserfolg hielt über den Nachbehandlungszeitraum über zwölf Wochen bei einem Teil der Patienten an. Weiterhin wurde eine signifikante Verbesserung von Dermatologie-spezifischen Lebensqualitätsparametern unter Behandlung mit Alefacept beschrieben⁷². Die Verbesserung der Lebensqualität war abhängig von der Verbesserung des PASI um mindestens 50 %. Sie unterschied sich nicht in den Gruppen mit einer 50 %-igen Reduktion des PASI und einer 75 %-igen Reduktion des PASI.

In einer dreiarmlig angelegten Phase-III-Studie¹⁶² wurden insgesamt 553 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis behandelt. Hier wurden zwei zwölfwöchige Therapiezyklen mit jeweils einmal wöchentlicher i. v. Applikation von 7,5 mg Alefacept (= Verum) oder Placebo in folgender Kombination durchgeführt: Verum - Verum ($n = 183$), Verum - Placebo ($n = 184$), Placebo - Verum ($n = 186$). Die PASI-Reduktion um 75 % (PASI 75) wurde bei 28 % der behandelten Patienten (versus 8 % in der Placebogruppe) nach dem ersten Therapiezyklus und in der ersten Nachbeobachtungsphase beschrieben ($p < 0,001$). Die Reduktion des PASI um 50 % oder höher hielt in der PASI75-Gruppe um mehr als sieben Monate an. Bei Patienten, die einen zweiten Zyklus bekamen, betrug der Anteil mit 75 %-igen PASI-Reduktion 40 %, der Anteil mit einer 50 %-igen PASI-Reduktion 71 %.

Wie in den begleitenden Untersuchungen zur Phase-II-Studie⁸⁰ zeigte sich auch hier eine Verbesserung von Lebensqualitätsparametern in der mit Alefacept behandelten Patientengruppe, die klinisch von der Behandlung profitierte. Der Anteil der Patienten mit der größten

messbaren Reduktion von CD4+ oder CD8+ Memory Zellen im Blut hatte den größten klinischen Nutzen hinsichtlich der Besserung der Psoriasis¹⁰¹.

In einer weiteren Phase-III-Studie wurden 507 Patienten^{168, 234}, die unter einer chronischen Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten mit einem Befall der Körperoberfläche von mehr als 10 % gelitten hatten, mit Alefacept i. m. in einer Dosis von 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich über zwölf Wochen behandelt. Der Effekt wurde mit Placebo verglichen. Die Reduktion des PASI um 75 % (PASI75) betrug zwei Wochen nach der letzten Gabe 21 % nach i. m. Applikation von 15 mg Alefacept, 12 % nach Alefaceptapplikation von 10 mg und 5 % nach Placebo. Der Unterschied war nur für die höhere Alefaceptdosis statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Sechs Wochen nach Beendigung der Therapie betrug die Reduktion des PASI noch 46 % (Gruppe Alefacept 15 mg) bzw. 41 % (Gruppe Alefacept 10 mg) im Vergleich zu 25 % in der Placebogruppe. Es wurde in der PASI75-Gruppe ein anhaltender Effekt beschrieben. Bei 71 % blieb der PASI um 50 % im Vergleich zum Ausgangswert über eine Nachbeobachtungsperiode von zwölf Wochen reduziert. Wiederum wurde die Verbesserung der Lebensqualität unter Behandlung mit Alefacept (15 mg i. m.) mit verschiedenen Fragebögen abgebildet (DLQI, DQOLS, SF-36)²³⁵.

Die Psoriasis-Arthritis ist nicht Gegenstand dieses Berichts. Daher soll nur kurz auf die begrenzt verfügbare Datenlage zur Wirksamkeit von Alefacept bei dieser Krankheit verwiesen werden. In einer unkontrollierten Studie wurde eine Wirkung von 55 % auf die Arthritis, gemessen mit einem Aktivitätsscore nach i. v. oder i. m. Applikation von Alefacept gemessen²¹.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während des ersten Therapiezyklus in den placebokontrollierten Studien beobachtet wurden und bei den mit Alefacept behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % oder einer höheren Inzidenz auftraten als bei den mit Placebo behandelten Patienten, waren Schwindel, verstärkter Husten, Übelkeit, Juckreiz, Muskelschmerz (Myalgie), Schüttelfrost sowie Schmerzen und Entzündung an der Injektionsstelle.

Damit scheint der Einsatz von Alefacept bei Patienten möglich, denen aufgrund von Begleiterkrankungen andere systemische Antipsoriatika verschlossen sind.

Auch wenn keine Verschlechterung der T-Zellen abhängigen, humoralen Immunantwort, wie unter Vakzinierung mit einem Neoantigen und mit Tetanustoxoid während der i. v. Behandlung mit Alefacept (7,5 mg) gezeigt¹⁰³, auftrat, wird ein Monitoring der CD4+ T-Zellen unter Behandlung mit Alefacept gefordert. Reboundphänomene nach Absetzen von Alefacept wurden bislang nicht beschrieben.

Fazit

- Insgesamt erwies sich Alefacept im Placebovergleich in allen Studien bei Gabe von 7,5 mg i. v. oder 15 mg i. m. im Placebovergleich als wirksam. Eine Reduktion des Psoriasis-Hautscores um 75 % (PASI75) wurde bei etwa jedem dritten Patienten erreicht, die 50 %-iger Reduktion des Hautscores wurde bei zwei Dritteln der Patienten beobachtet, die einmal pro Woche über zwölf Wochen behandelt worden waren³², wobei berücksichtigt werden muss, dass der Anteil der Responder nach einem zweiten Behandlungskurs anstieg und dass in den Studien relativ schwer betroffene Patienten selektiert wurden, die bereits mit systemischen Antipsoriatika oder PUVA vorbehandelt worden waren.
- Ein deutlicher Wirkungseintritt tritt oft erst nach acht- bis zehnwöchiger Behandlung mit Alefacept ein. Insofern ist Alefacept mit Etanercept vergleichbar, während Infliximab und Efalizumab häufig rascher wirken. Hervorzuheben ist der recht gut dokumentierte anhaltende therapeutische Effekt von Alefacept über drei bis sieben Monate nach Beendigung der Therapie. Auch stellen die begleitenden Untersuchungen zur Verbesserung der Lebensqualität unter der Behandlung mit Alefacept, die im Vergleich zu anderen Zulassungsstudien von neuen Therapeutika besonders konsequent durchgeführt wurden, eine wertvolle Bereicherung zur Einschätzung der therapeutischen Effizienz dar.

6.3.3.11 Andere Biologics / Zytokine

In der nachfolgenden Tabelle 6: Andere Biologics / Zytokine. werden kontrollierte, klinische Studien zur Therapie der Psoriasis mit neueren Biologics / Zytokinen, mit deren Markteinführung in nächster Zeit jedoch nicht zu rechnen ist, lediglich als Referenz aufgeführt.

Tabelle 6: Andere Biologics / Zytokine.

| Wirkstoff | Referenz |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Anti-E-Selection | Bhushan et al. 2002 ¹⁸ |
| Anti-CD4 -ntikörper | Gottlieb et al. 2000 ¹⁰⁶ |
| Anti-CD4-Antikörper | Skov et al. 2003 ²⁷⁷ |
| Interleukin-4 | Ghoreschi et al. 2003 ⁹⁶ |
| Interleukin-10 | Kimball et al. 2002 ¹⁵¹ |
| Interleukin-8-Antikörper (topisch) | Jin et al. 2001 ¹⁴⁰ |
| Anti-12-Antikörper | Kauffman et al. 2004 ¹⁴⁸ |

CD4 = Cluster of Differentiation type 4.

6.3.3.12 Andere Wirkstoffe

Das Immunsuppressivum Mycophenolatemofetil erwies sich in einer (offenen) Studie an elf Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis mit PASI-Reduktionen zwischen 30 % und 70 % ebenfalls als wirksam – eine Beobachtung, die in kontrollierten Studien reproduziert werden sollte⁹⁵.

Das Chemotherapeutikum Paclitaxel wurde in einer offenen Phase-II-Studie⁶⁶ bei zwölf schwer betroffenen Patienten mit Psoriasis vulgaris (PASI > 20) eingesetzt, die Wirkung dieses Wirkstoffs nach sechs intravenösen Applikationen (75 mg/m², 6x monatliche Applikationen, danach 9 x 14-tägige Infusionen) war deutlich.

Das synthetische Retinoid Bexaroten wurde ebenfalls in einer Phase-II-Studie²⁷⁸ in unterschiedlichen Dosierungen (0,5 mg/kg/KG/Tag bis 3 mg/kg/KG/Tag) bei insgesamt 50 Psoriasispatienten untersucht. Die Wirkung auf die Psoriasis mit PASI5-Reduktionen bei 22 % war mäßig.

Das Immunsuppressivum Leflunomid wurde in einer Phase–II-Studie bei acht Patienten in einer Dosierung von 20 mg angewendet. Sowohl PASI als auch Lebensqualitätsparameter besserten sich in dieser Studie mit geringer Fallzahl²⁹⁷. In einer großen randomisierten Studie mit 190 Patienten wurde der Effekt von Leflunomid bei Psoriasis-Arthritis untersucht. Da eine Untergruppe der Patienten auch unter einer manifesten (allerdings nicht immer schwer ausgeprägten) Psoriasis litt, war hier ebenfalls die Auswertung des PASI möglich. PASI75 wurde hier bei 17,4 % versus 7,8 % (in der Placebogruppe) beobachtet (p < 0,05), PASI50 bei 30,4 % versus 18,9 % (p = 0,05), sodass aufgrund dieser Daten zunächst von einem mäßigen Ansprechen der Psoriasis auf Leflunomid auszugehen ist¹⁴⁵.

6.3.4 Zusammenfassende Diskussion der medizinischen Ergebnisse

Dieser HTA-Bericht schließt an den Bericht von Griffiths et al.¹¹² von 2000 an, der Literatur bis Juni 1999 berücksichtigte. Es muss hervorgehoben werden, dass dabei eine Suchstrategie gewählt wurde, die ausschließlich eine Beurteilung von RCT, in denen schwere Formen der Psoriasis beurteilt wurden, gewählt wurde. Ausdrücklich soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass Therapieverfahren, die hier nicht dargestellt werden, damit nicht automatisch als untauglich für die Therapie der schweren Psoriasis vulgaris sind. So führt die dargestellte Suchstrategie beispielsweise zum Ausschluss vieler gut etablierter ergänzender Verfahren, die in Kombination mit anderen Methoden eingesetzt werden, für die aber keine kontrollierte Studie publiziert wurde. Es lassen sich aber dennoch aus den publizierten Studien einige valide Aussagen ableiten.

Ciclosporin ist wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis, die Evidenzen hierfür sind gut. Die Dosis 5 mg/kg/KG/Tag ist im Vergleich zur Dosis von 2,5 mg/kg/KG/Tag mit einer höheren Wirksamkeit, jedoch auch mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen (insbesondere Erhöhung des Serumkreatinins) assoziiert. Die Erhaltungstherapie erfordert in der Regel Dosierungen von 3 bis 3,5 mg/kg/KG/Tag. Sie kann wirksamer sein, wenn sie kontinuierlich

verabreicht wird. Allerdings scheint das Risiko von Nebenwirkungen höher, wenn eine kontinuierliche Therapie im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie verabreicht wird. Niedrig dosiertes Ciclosporin scheint wirksamer zu sein als Acitretin (als Monotherapie). Die zusätzliche Applikation von CAL hat einen additiven Effekt zur Ciclosporinbehandlung bei Psoriasis. Die Langzeitbehandlung mit Ciclosporin ist mit einer erhöhten Rate von nicht-melanozytären, bösartigen Hautneubildungen assoziiert, wobei es additive Effekte mit einer PUVA-Therapie gibt. Dieses ist insbesondere für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen nach vorangegangener PUVA-Behandlung gut dokumentiert.

Die Therapie mit oralen **Fumaraten** ist eine wirksame Therapie der Psoriasis. Dimethylfumarat, das als Monosubstanz noch nicht zur Behandlung der Psoriasis zugelassen ist, ist dabei höchstwahrscheinlich die aktive Komponente. Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen ist gering. Die Therapie führt allerdings häufig zu leichteren Nebenwirkungen, die jedoch nach Initiierung der Therapie häufig nachlassen. Die Kombination von Fumaraten mit topischen CAL führt im Vergleich zur Monotherapie mit Fumaraten zu einem schnelleren Wirkungseintritt nach Beginn der Therapie und besserer Wirksamkeit.

Methotrexat ist seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung der schweren Psoriasis etabliert. Dennoch existiert nur eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit. In dieser wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit von Methotrexat ebenso hoch ist wie die von Ciclosporin. Hepatische Nebenwirkungen sind häufig limitierend bei der Behandlung mit Methotrexat.

Es existieren unterschiedlich Verfahren der **Phototherapie** zur Behandlung der schweren Psoriasis vulgaris. Aus methodischen Gründen sind kontrollierte klinische Studien zur Phototherapie schwerer durchzuführen als zu systemischen Therapieprinzipien. Dennoch lässt sich aus den verfügbaren Studien ableiten, dass die systemische PUVA-Therapie wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis ist. Das Risiko der Induktion von Plattenepithelkarzinomen ist als Folge insbesondere einer längeren hoch dosierten PUVA-Therapie erhöht. Daher ist es ratsam, die Zahl der Behandlungen auf weniger als 250 oder die kumulative UVA-Dosis auf 1000 J/cm² zu beschränken. Die Bade-PUVA-Therapie ist ebenfalls wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Das Risiko der Induktion von Plattenepithelkarzinomen ist hier noch nicht sicher abschätzbar, aber wahrscheinlich geringer als nach systemischer PUVA-Therapie. UVA allein ist nicht wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis.

UVB ist wirksam in der Behandlung der schweren Psoriasis. Schmalband-UVB, das dreimal pro Woche verwendet wird, hat bei relativ wenigen Nebenwirkungen (geringere erythematöse Wirkung als Breitband-UVB) einen hohen Wirkungsgrad. Das karzinogene Potenzial der UVB-Therapie bei Psoriasis lässt sich nicht abschätzen. Es ist wahrscheinlich deutlich geringer als das von systemischer PUVA-Therapie. UVB ist weniger effektiv als Bade-PUVA. Starksolbäder erhöhen jedoch die Effektivität der UVB-Therapie.

Eine Kombination von PUVA oder UVB mit systemischen Retinoiden ist wirksamer als die isolierte Strahlen- oder Retinoidtherapie. Obwohl seit Jahrzehnten klinisch angewandt, gibt es keine auswertbaren RCT, die die Effekte von zusätzlichem topischen **Teer** zur PUVA-, UVA / UVB- oder UVB-Therapie vergleichen. Ein RCT zeigte überraschenderweise, dass PUVA so wirksam ist wie tägliches **Dithranol**, aber es gibt keine RCT, die die Effekte von PUVA zusammen mit Dithranol untersuchen. Die Kombination einer Phototherapie mit topischen Vitamin-D3-Analoga oder mit topischen Steroiden ist wirksamer als die Behandlung jeweils mit einem Therapieprinzip allein.

Systemisches Retinoid ist in einer Dosis von 75 mg/Tag bzw. 1 mg/kg/KG/Tag bei schwerer Plaque-Psoriasis wahrscheinlich wirksam. Hierzu ist aus heutiger Sicht kritisch anzumerken, dass eine Monotherapie mit dieser hohen Dosierung in der Praxis wegen der häufigen Nebenwirkungen bei Plaque-Psoriasis, im Gegensatz zur Indikation Psoriasis pustulosa, kaum angewendet werden wird. Wie oben erwähnt, sind Retinoide in Kombination mit PUVA wirksamer als Retinoid allein. Bei der Kombination werden weniger kumulative UVA-Dosen und weniger Therapiesitzungen benötigt. Die empfohlenen Retinoiddosen betragen bei der

Kombinationstherapie 0,5 bis 0,7 mg/kg/KG. CAL verstärkt wahrscheinlich die klinische Wirksamkeit von Retinoiden.

Topische Vitamin-D3- und -Analoge sind wirksam bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Psoriasis, wenn sie extern in Kombination mit einer Photo-, Retinoid- oder Fumarsäureestertherapie eingesetzt werden. Die Kombination von BMV und CAL ist effektiver als BMV oder CAL allein.

Biologics sind eine Gruppe von neuen Therapieverfahren zur Behandlung der Psoriasis mit günstigem Nebenwirkungsprofil, wobei hier gesundheitsökonomische Überlegungen derzeit limitierend bei der Indikationsstellung sind.

Das Biologic Etanercept zeigte sich in kontrollierten Studien wirksam zur Behandlung der schweren Psoriasis. Je nach Dosierung und Behandlungsdauer profitieren über 50 % im Sinn einer 75 %-igen PASI-Reduktion. Die Dauer der Etanerceptbehandlung richtet sich nach dem klinischen Ansprechen. Ist die Wirkung von Etanercept unzureichend, kann die Dosis auf maximal 50 mg zweimal wöchentlich gesteigert werden. Nach Erreichen des Therapieziels kann insbesondere bei der Psoriasis vulgaris ein Therapiestopp nach 24 Wochen angebracht sein. Prinzipiell ist Etanercept auch zur längerfristigen Therapie geeignet. Es liegen zur Behandlung der Arthritis, nicht jedoch der Psoriasis, Studien vor, die eine mögliche Kombination von Etanercept mit anderen Immunsuppressiva beschreiben.

Das Biologic Efalizumab zeigte einen Wirkungseintritt bereits nach zwei- bis vierwöchiger Behandlung in kontrollierten Studien. Ein deutlicher Wirkungseintritt tritt in der Regel nach etwa zwölfwöchiger Behandlung ein. Fortgesetzte Therapie führt offenbar zu einer weiteren Verbesserung des klinischen Effekts. Es liegen bisher keine Daten aus Vergleichsstudien von Efalizumab gegen andere systemische Psoriasisstherapien vor. Efalizumab wurde nicht in Kombination mit immunsuppressiven systemischen antipsoriatischen Arzneimitteln untersucht. Es wurde bislang keine signifikante Wirkung von Efazulimab auf die Psoriasis-Arthritis gezeigt.

Infliximab ist eine besonders wirksame Substanz aus der Gruppe der neuen Biologics, die auch zur Behandlung der schweren Psoriasis geeignet ist. Sowohl Psoriasis-Arthritis als auch Plaque-Psoriasis sind zugelassene Indikationen. Mit der stärkeren Wirksamkeit sind allerdings selten schwerere Nebenwirkungen (Infektionen) assoziiert, was bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen ist.

Alefacept erwies sich im Placebovergleich zur Behandlung der schweren Psoriasis als wirksam. Eine Reduktion des Psoriasis Hautscores um 75 % (PASI75) wurde bei etwa jedem dritten Patienten erreicht. Ein deutlicher Wirkungseintritt tritt oft erst nach acht- bis zehnwöchiger Behandlung mit Alefacept ein. Insofern ist Alefacept mit Etanercept vergleichbar, während Infliximab und Efalizumab häufig rascher wirken. Hervorzuheben ist der recht gut dokumentierte anhaltende therapeutische Effekt von Alefacept über drei bis sieben Monate nach Beendigung der Therapie. Der Wirkstoff ist allerdings derzeit nicht in der EU, aber in den USA zur Behandlung der schweren Psoriasis zugelassen.

6.3.5 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist es aus medizinischer Sicht zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für eine chronische schwere Hautkrankheit wie die schwere Psoriasis vulgaris in den letzten Jahren kontinuierlich vergrößert hat. Dieses schafft Ausweichmöglichkeiten bei Kontraindikationen oder bei individueller Unwirksamkeit bestimmter Verfahren und es schafft die Möglichkeit, durch abwechselnde Verfahren (Rotationstherapie) das Risiko einzelner Nebenwirkungen zu verringern.

Für die schwere Plaque-Psoriasis hat sich, in Abhängigkeit von den individuellen Erfahrungen der Therapeuten und bestehenden Kontraindikationen der Patienten ein therapeutischer Algorithmus etabliert, der als wirksame Interventionstherapien Photo(-chemo-)therapien in Kombination mit externen Wirkstoffen, Fumarsäureester, ggf. Retinoide (in Kombination mit Phototherapien und externen Wirkstoffen), Methotrexat, Ciclosporin und seit kurzer Zeit auch die neueren Biologics beinhaltet.

Studienbedarf besteht weiterhin zu den Therapieansätzen, die sich schlecht oder gar nicht mit randomisierten kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen. Als Beispiele seien genannt: physikalische, balneologische Ansätze, Klimatherapien, Patientenschulung und auch die komplexe rehabilitative Therapie, für die wahrscheinlich günstige therapeutische Effekte in Bezug auf die Psoriasis bestehen.

6.4 Ökonomische Bewertung

6.4.1 Methodik

Zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfrage soll überprüft werden, ob und in welchem Maß internationale gesundheitsökonomische Evaluationen zur Therapie der Psoriasis auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Hierzu werden einerseits Publikationen aus internationalen HTA-Organisationen und vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen zugrunde gelegt. Die Zielpopulation umfasst Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis aller Altersgruppen in Deutschland.

Wie bereits im englischsprachigen HTA-Bericht der Autoren Griffiths et al.¹¹² erläutert, gestaltet sich die ökonomische Evaluation der Psoriasisbehandlung aus methodischer Sicht vor dem Hintergrund aller zu berücksichtigenden Aspekte schwierig. Zu nennen sind zum einen die Bewertung des Verbrauchs topischer Therapeutika, die mangelnde Compliance der Patienten, insbesondere bei topischen Therapien, der chronische Verlauf der Psoriasis unterbrochen durch Remissionsphasen, die Länge der Remissionsphasen sowie der Einbezug gesundheitsbezogener Lebensqualität und indirekter Kosten. Die Langzeittherapie mit Photo- und systemischer Therapie bedingt durch das Nebenwirkungsspektrum Spätschäden, die ein regelmäßiges Monitoring erfordern. Methodisch ungelöst ist zudem die Bewertung eines kombinierten Outcomes, wenn wie im Falle der Biologics der klinische Effekt sich gleichzeitig in einem verbesserten Hautbild als auch in einem Rückgang in der Symptomatik der Psoriasis-Arthritis zeigt.

6.4.1.1 Literaturrecherche

Zur Identifikation aller weltweit themenrelevanten HTA-Berichte wurde auf die öffentliche HTA-Datenbank, die in Zusammenarbeit des International Network of Agencies for Health Technology Assessment¹³⁵ und dem Centre for Reviews and Dissemination, University of York³⁶, online zur Verfügung gestellt wird, zugegriffen und hinsichtlich relevanter Publikationen und laufender Projekte – jeweils ohne zeitliche Begrenzung - durchsucht.

Daraufhin wurde eine breit angelegte und systematische Recherche in den Datenbanken NHS-CRD-DARE (CDAR94) Cochrane Library Central (CCTR93), MEDLINE (ME90), MEDLINE Alert (ME0A), Somed (SM78), CATLINE (CA66), AMED (CB85), Biosis-Previews (BA93), EMBASE (EM90), EMBASE Alert (EA08), Scisearch (IS90), Elsevier Biobase (EB94), IPA (IA70), Cab-Health (AZ72), CAB abstracts (CV72), Gerolit (GE79), Heclinet (HN69) sowie Ethmed (ED93) durchgeführt.

Eine Handrecherche nach zusätzlichen Beiträgen in nicht MEDLINE gelisteten gesundheitsökonomischen Fachzeitschriften und den Referenzen der Literaturtreffer ergänzte dieses Rechercheergebnis. Ferner wurden über 20 Pharmaunternehmen in Deutschland angeschrieben mit der Bitte um Informationen über neuere Entwicklungen zur Therapie der Psoriasis sowie bislang unveröffentlichter Literatur zur Ergänzung der elektronischen Literaturrecherche. Eine Übersicht der angeschriebenen Pharmaunternehmen sowie Rücklauf findet sich im Anhang (siehe Tabelle 34: Kontaktierte Pharmaunternehmen).

6.4.1.2 Bewertung der Information

Aus den Literaturtreffern der elektronischen Literatursuche wurde manuell entsprechend den herkömmlichen ökonomischen Schlagworten, wie beispielsweise Kosteneffektivität oder dem Schlagwort Psoriasis selektiert. Die Literaturtreffer wurden von zwei unabhängigen Personen ausgewertet. Ausgeschlossen wurden Konferenzbeiträge und Kurzzusammenfassungen, die sich aufgrund der knappen Ausführungsform nicht hinlänglich nachvollziehen lassen.

Die Dokumentation der methodischen Qualität im vorliegenden HTA-Bericht erfolgte anhand der Kriterien des Netzwerks EURONHEED (EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases)⁷³:

Ausschluss von Publikationen, die die Kriterien einer Wirtschaftlichkeitsanalyse nicht erfüllten und keine Kosteneffektivitätsanalysen, Kosten-Minimierungs-, Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analysen darstellten. Neben der Ermittlung eines Kosteneffektivitätsquotienten verlangten die zu berücksichtigenden Kriterien bei der Beurteilung der gesundheitsökonomischen Publikationen umfassende Angaben:

- Darstellung methodischer Kernelemente der gesundheitsökonomischen Evaluation (Fragestellung, Studientyp, Alternativenwahl, Studienpopulation, Versorgungssituation, Basisjahr der Daten, Studienperspektive, Herkunft der Wirksamkeit, entweder klinische Studie, Literaturrecherche oder Expertenschätzungen oder Annahmen, Modellierung sowie Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Kosten).
- Wirksamkeit aus klinischer Einzelstudie (Stichprobenbildung, Selektion, Studiendesign, Poweranalyse, Wirksamkeitsanalyse, Ergebnisdarstellung und klinische Schlussfolgerung).
- Wirksamkeit aus einer Literaturrecherche (eingeschlossene Outcomes, Ein- und Ausschlusskriterien, durchsuchte Datenbanken, Kriterien zur Bewertung der Studienqualität, Datenpooling, Analyse von Wirksamkeitsunterschieden, Ergebnisdarstellung).
- Wirksamkeit auf Basis von Expertenschätzungen / Annahmen (Schätzmethodik, Ergebnisdarstellung inkl. der Annahmen).
- Ökonomische Analyse (Darstellung der Methodik sowie Ergebnisse der Nutzenmessung, der Berechnung der direkten und indirekten Kosten, statistische Analyse, Sensitivitätsanalyse).
- Schlussfolgerung sowie Erörterung der Limitationen bei der Interpretation der Studienergebnisse und Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien.
- Angaben über einen möglichen Interessenkonflikt.

6.4.2 Ergebnisse

Zahlenmäßig bedeutsam beginnt die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit ökonomischen Fragestellungen der Behandlung der Psoriasis in Form von Publikationen erst ab 1990, die sich mit sehr unterschiedlichen ökonomischen Fragestellungen befassen. Zu nennen sind neben den Wirtschaftlichkeitsanalysen (Kosteneffektivitäts-, Kosten-Minimierungs-, Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analysen) vor allem Krankheitskostenschätzungen, Analysen der (Behandlungs-)Kosten, Kostenerstattung, Inanspruchnahme von Leistungen, betriebswirtschaftliche Fragestellungen und Kosten-Konsequenzen-Analysen.

Insgesamt fanden sich 20 HTA-Berichte bzw. HTA-ähnliche Übersichtsarbeiten sowie 111 weitere Literaturtreffer. Davon wurden in der Auswertung 15 Publikationen als vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen identifiziert (ohne Wirtschaftlichkeitsanalysen zur Behandlung leichter Psoriasis). Drei dieser gesundheitsökonomischen Evaluationen zählen zur so genannten ‚grauen Literatur‘, da es an einer Publikation mangelt. In den gesundheitsökonomischen Evaluationen werden Therapieoptionen in Interventions- und Kontrollgruppen bewertet, so dass die Anzahl der bewerteten Therapieoptionen höher ausfällt als die Anzahl der Publikationen. In Tabelle 7: Gesundheitsökonomische Evaluationen Psoriasis. sind für die jeweiligen gesundheitsökonomischen Evaluationen die Therapieoptionen mit I bzw. K gekennzeichnet, je nach dem, ob diese in der Interventionsgruppe (I) oder Kontrollgruppe (K) analysiert wurden.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt gesondert für jede einzelne eingeschlossene Wirtschaftlichkeitsanalyse als strukturierte Zusammenfassung. Im Diskussionsteil werden die einzelnen Ergebnisse synthetisiert und im Kontext zu den Forschungsfragen bewertet. Erläuterungen bzw. strukturierte Zusammenfassungen zu ausgewählten ausgeschlossenen ökonomischen Publikationen finden sich im Anhang (Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.).

Die gefundenen HTA-Berichte stellten vor allem klinische Übersichtsarbeiten dar, die zum Ausschluss aus der Bewertung führten. Die wenigen ansatzweise enthaltenen gesundheitsökonomischen Inhalte stellen keine Informationen für Entscheidungssituation der Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis zur Verfügung.

Tabelle 7: Gesundheitsökonomische Evaluationen Psoriasis.

| Publikation | Biologics | Topische Kortikosteroide | Ciclosporin | Dithranol | Fumarate | Phototherapie | Goeckermann-Therapie (Teer plus UV) | Ingram (Teer plus Dithranol) | Methotrexat | Retinoide | Topisches Vitamin D | Placebo |
|--|-----------|--------------------------|-------------|-----------|----------|---------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------|-----------|---------------------|---------|
| Ashcroft et al. 2000 ⁸ | | | | K | | | | | | | I | |
| Augustin et al. 2003 ¹¹ | | | K | | I | | | | | K | | |
| Chen et al. 1998 ⁴¹ | | | | | | | K | | I | | | |
| de Rie et al. 2001 ⁶⁰ | | | | | | K | | | | | I | |
| Ellis et al. 2002 ⁶⁹ | | | K | | | | | | I | | | |
| Feldman et al. 2003 ⁸¹ | I | | K | | | K | | | K | K | | |
| Hakkaart-van Roijen et al. 2001 ¹¹⁶ | | | I | | | | | | | | | |
| Harrington 1995 ¹²¹ | | | | I | | | | | | | K | |
| Hartmann et al. 2002 ¹²² | | | | K | | I | | | | | | |
| Jeynes-Ellis et al. 2004 ¹³⁹ | I | | | | | | | | | | | K |
| Mavena 2002 ¹⁹⁰ | | | | | | I | | | | | | |
| Oh et al. 1997 ²¹⁸ | | K | | | | | | | | | I | |
| Opmeer et al. 2004 ²³³ | | | K | | | | | | I | | | |
| Shani et al. 1999 ²⁷⁵ | | K | K | K | | I | K | | K | K | | |
| Stern 1988 ²⁸⁶ | | | | | | I | K | | | | | |

I = Interventionsgruppe. K= Kontrollgruppe. UV = Ultraviolett.

6.4.2.1 Ciclosporin

Die systemische Anwendung von Ciclosporin ist der Behandlung schwerster Formen der Psoriasis vorbehalten. Nach ca. zwei Wochen ist mit einem Wirkungseintritt zu rechnen, das Wirkungsmaximum nach acht bis zwölf Wochen. Wegen eines hohen Rezidivrisikos sollte das Arzneimittel nur schrittweise reduziert werden. Nach Auslauf des Patentschutzes 2003 ist ab 2004 ein Generika verfügbar, dessen Preis gemäß Roter Liste²⁵⁷ sowie Verordnungsreport 2005⁸⁸ um ca. 28 % günstiger ausfällt.

In der Literaturrecherche der ökonomischen Literatur fanden sich sechs Treffer, die den Anforderungen gesundheitsökonomischer Evaluationen (siehe Anhang, Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.) entsprachen.

Hakkaart-Van Roijen L, Verboom P, Redekop W, Touw K, Rutten F: Cost effectiveness of tapered versus abrupt discontinuation of oral cyclosporin microemulsion for the treatment of psoriasis. In: PharmacoEconomics 19 (2001) Nr. 5 Supplement S. 599-608¹¹⁶.

Fragestellung und Methodik

In der gesundheitsökonomischen Evaluation wurde die Kosteneffektivität von oralem Ciclosporin als Mikroemulsion zur Behandlung von Patienten mit chronischer, therapieresistenter Plaque-Psoriasis ermittelt. Da der Wirkstoff wegen des hohen Rezidivrisikos nur schrittweise reduziert werden sollte, verglichen die Autoren ein schrittweises (jede Woche Dosisreduktion um 1 mg/kg/Tag) mit einem abrupten Absetzen der Medikation (Kontrollgruppe). Die Ergebnisse der klinischen Studie¹²⁸ zeigten, dass schrittweises Absetzen der Medikation die Remissionsphase etwas verlängerte. Die Studienteilnehmer erhielten Ciclosporin bis eine Abheilung von mindestens 90 % der betroffenen Hautregionen erreicht war (maximal zwölf Wochen). In der klinischen Studie wurden daher zusätzlich zur Wirksamkeit in Form von symptomfreien Tagen die ökonomischen Konsequenzen der beiden Absetzformen aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive untersucht.

An der Studie nahmen nur erwachsene Patienten ohne Komorbiditäten teil, die an einer chronischen, unter topischer Therapie unkontrolliert verlaufenden Plaque-Psoriasis litten. Systemische Therapien mussten vor Eintritt in die Studie mindestens 14 Tage und Lichttherapien mindestens 30 Tage zurückliegen. Der Anteil männlicher Studienteilnehmer betrug 52 %, das Durchschnittsalter 40 Jahre und 69 % der Studienteilnehmer waren erwerbstätig. Aufgrund des Ausschlusskriteriums Komorbiditäten wich die Studiengruppe möglicherweise altersmäßig von der Zielpopulation ab. Die Autoren machten keine Angaben über die Repräsentativität der Studiengruppe. Aus den Ausführungen der Autoren war nicht eindeutig erkennbar, ob die Studie in den Ländern Kanada, Spanien, Türkei und UK in einem ambulanten Setting stattfand oder nicht.

Ebenso fehlten Angaben darüber, wann die Studie stattfand. Die Preise basierten auf dem Jahr 1997. Nationale Preise aus den Vorjahren wurden mithilfe Preisindex angepasst. Die Wirksamkeit von Ciclosporin-Mikroemulsion und die Leistungsanspruchnahme, d. h. Ressourcenverbräuche, basierten ausschließlich auf Resultaten einer einzelnen klinischen Studie¹²⁸.

Angaben der Autoren über Stichprobengrößenbestimmung, Stichprobenbildung sowie Repräsentativität fehlten. Von den 212 Studienteilnehmern waren 103 der Gruppe schrittweises Absetzen und 109 der Gruppe abruptes Absetzen des Ciclosporins (Kontrollgruppe) zugewiesen. Angaben über das Randomisierungsverfahren fehlten. Für 183 Studienteilnehmer lagen Kostendaten vor. Es fehlten von den Autoren Angaben darüber, wie viele Patienten die Teilnahme ablehnten, ausgeschlossen wurden oder sich in der Beobachtungszeit verloren und die Gründe dafür. In der unverblindeten, multizentrischen, internationalen, klinischen Studie waren 97 Studienteilnehmer aus Kanada, 35 aus Spanien, 33 aus der Türkei und 47 aus UK eingeschlossen. Der Studienzeitraum betrug zwölf Monate.

Das primäre Studienergebnis waren symptomfreie Tage. Als Rückfall galt, wenn mehr als 75 % der Hautfläche im Vergleich zur Ausgangssituation erneut betroffen waren. Über einen erneuten Therapiebeginn bei Rückfall entschied entweder der Prüfarzt oder der Studienteilnehmer. Aus der Publikation ging nicht hervor, wie eine Remission am Ende der Beobachtungszeit von zwölf Monaten in das Studienergebnis Anzahl symptomfreier Tage einging.

Die Erfassung der Inanspruchnahme der sekundären medizinischen Versorgung erfolgte zusammen mit dem Studienprotokoll und umfasste Medikation (Wirkstoff und Dosierung), Anzahl Hautarztkontakte und Labortests. Die Messung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen außerhalb des Krankenhauses erfolgte mit Hilfe eines Patientenfragebogens, über Anzahl Arztkontakte und Medikation. Darüber hinaus wurden die Anzahl Arbeitsunfähigkeitstage sowie die Lebensqualität ermittelt. Die Behandlungskosten bei Nebenwirkungen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, da angenommen wurde, dass diese für beide Behandlungsstrategien gleich waren und nicht entscheidungsrelevant. Die Preise zur Bewertung der Ressourcenverbräuche wurden länderspezifisch aus unterschiedlichen Quellen gesammelt. Die Bewertung der Arzneimittel erfolgte ohne Mehrwertsteuer zuzüglich eines Verwaltungskostenaufschlags, jedoch ohne Distribution. Für in einer Apotheke zubereitete Rezepturen setzte sich der Preis aus Wirkstoffpreis, Durchschnittspreis bei generischen Wirkstoffen plus Zubereitungsgebühr zusammen. Wenn keine Preise vorlagen, wurden näherungsweise Gebühren zur Schätzung herangezogen. Die Selbstmedikation der Studienteilnehmer wurde mit dem Apothekenverkaufspreis bewertet. Die indirekten Kosten entsprachen dem länderspezifischen durchschnittlichen Einkommen von 1997 pro Kopf differenziert nach Alter und Geschlecht. In der Publikation wurden die Kosten nicht nach verbrauchten Leistungsmengen und Preisen angegeben. Alle nationalen Währungen wurden mit dem durchschnittlichen Wechselkurs von 1997 in US-Dollar umgerechnet.

Ergebnisse

Die Therapiegruppe erreichte im Studienzeitraum 272 symptomfreie Tage, die Kontrollgruppe 225. Der Unterschied war statistisch signifikant (Wilcoxon Rangsummen Test: $p = 0,0018$). Die

Anzahl der symptomfreien Tage variierte zwischen den teilnehmenden Ländern. Das schrittweise Absetzen war in drei von vier Ländern leicht im Vorteil.

Kostendaten lagen für 86 % der Teilnehmer der klinischen Studie vor. Die Therapiegruppe nahm durchschnittlich 1,9 Therapiezyklen Ciclosporin in Anspruch, die Kontrollgruppe 2,3. Die Kosten für die Ciclosporinmedikation machten 58 % der direkten Kosten aus, Hautarztkontakte ca. 1 / 3. Die übrigen Kosten (Labor, Lokaltherapie, Hausarzt und indirekte Kosten) beliefen sich auf 10 % bis 11 % der Gesamtkosten. Ausgenommen die Studiengruppe Kanada waren in allen Studiengruppen die Behandlungskosten für das schrittweise Absetzen des Ciclosporins etwas niedriger, jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 8: Kosten pro Studienteilnehmer.). Die inkrementelle Kosteneffektivität (ICER) war mit einem Wert von -8,10 US-Dollar je symptomfreien Tag negativ, da die Behandlungskosten bei schrittweisem Absetzen des Ciclosporins niedriger und die Anzahl symptomfreier Tage höher waren als in der Kontrollgruppe. Inklusiv der indirekten Kosten lag der ICER bei -8,50 US-Dollar je symptomfreien Tag. Dadurch war die Anwendungsform des schrittweisen Absetzens des Ciclosporins für die Länder Spanien, Türkei und UK die dominante Behandlungsstrategie (im gesundheitsökonomischen Sinne überlegene Behandlungsstrategie). Für Kanada war jedoch der ICER mit einem Wert von 1,4 US-Dollar je symptomfreien Tag positiv.

Tabelle 8: Kosten pro Studienteilnehmer.

| | Studiengruppe Schrittweises Absetzen (n = 87) | Studiengruppe Abruptes Absetzen (n = 96) |
|---|--|---|
| Direkte Kosten in US-Dollar | 3.314 | 3.573 |
| Davon: | | |
| Ciclosporin (in US-Dollar) | 1,862 | 2.083 |
| Lokaltherapie (in US-Dollar) | 131 | 126 |
| Hautarzt (in US-Dollar) | 1098 | 1143 |
| Labortests (in US-Dollar) | 180 | 190 |
| Hausarztkontakte (in US-Dollar) | 43 | 31 |
| Inkrementelle Kosteneffektivität, direkte Kosten in US-Dollar/Tag | -8,10 | |
| indirekte Kosten in US-Dollar | 19 | 36 |
| Inkrementelle Kosteneffektivität, direkte und indirekte Kosten in US-Dollar/Tag | -8,50 | |

Quelle: Hakkaart-Van Roijen et al.¹¹⁶

Zur Abschätzung der Datenunsicherheit wurden in der Sensitivitätsanalyse mithilfe des Verfahrens „Bootstrapping“ aus den Studiendaten 1.000 Fälle generiert. In 86 % der generierten Fälle war der ICER negativ, d. h. niedrigere Behandlungskosten bei einer höheren Anzahl symptomfreier Tage bei schrittweisem Absetzen des Ciclosporins. Es blieb eine Restunsicherheit, ob das schrittweise Absetzen Kosten sparend wirkte, so dass die Entscheidung von der Zahlungsbereitschaft abhing. Bis zu einer Zahlungsbereitschaft von maximal 4,40 US-Dollar je symptomfreien Tag waren 95 % der generierten Fälle kosteneffektiver.

Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen, dass das schrittweise Absetzen von Ciclosporin durch den verzögerten Rückfall eine positive Kosteneffektivität ergab.

Kommentar

Die Autoren begründeten implizit die Wahl der Therapiealternativen mit dem Studienprotokoll der zugrunde liegenden klinischen Studie. Es zeigte sich, dass schrittweises Absetzen von Ciclosporin den Rückfall verzögerte. Die Analyse basierte auf Daten einer einzelnen klinischen Studie, deren Design für die Fragestellung angemessen war. Ob jedoch die Studienteilnehmer für die Zielpopulation repräsentativ waren, insbesondere in Hinsicht auf Alter und Erwerbstätigkeit, erscheint fraglich. In den beiden Studienarmen waren die Teilnehmenden vergleichbar. Es differierten jedoch die beiden Studienarme der spanischen Teilnehmer bezüglich des Krankheitsschweregrads. Obwohl es sich um ein RCT handelte, war es nicht nachvollziehbar, ob Studienabbrecher in der Analyse enthalten waren oder nicht. Die Wirksam-

keit war direkt einer einzelnen klinischen Studie entnommen. Alle für die Studienperspektive relevanten Kostenkategorien und -arten waren eingeschlossen. Der Ausschluss der Behandlungskosten für Nebenwirkungen hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Der Ressourcenverbrauch war nicht getrennt nach Quantitäten und Preisen dargestellt. Angaben über eine statistische Analyse der Leistungsanspruchnahme und Sensitivitätsanalyse der Preise fehlten, zumal die Wirkstoffpreise Ciclosporin zwischen den teilnehmenden Ländern differierten. Die Währungsumrechnung war angemessen. Eine Diskontierung war entbehrlich, da der Studienzeitraum lediglich zwölf Monate umfasst. Einige Preise wurden durch Gebühren näherungsweise geschätzt.

Die Autoren verglichen die Studienergebnisse nicht mit den Resultaten anderer Studien. Sie führten jedoch an, dass Ciclosporin im Vergleich zu PUVA oder Methotrexate ähnlich effektiv war und in dieser Hinsicht noch vergleichende Studien fehlten. Die Darstellung der Ergebnisse war aufgrund fehlender Angaben – wie erläutert – selektiv. In der klinischen Studie waren relativ junge Studienteilnehmer ohne Komorbiditäten rekrutiert. Die Autoren diskutierten nicht die sich daraus ergebenden Einschränkungen auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf anderen Patientengruppen.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde von dem Unternehmen Novartis Pharma AG, CH-Basel, gesponsert.

6.4.2.2 Fumarate

Der Einsatz von Fumaraten ist bei lokaltherapieresistenter Psoriasis vulgaris, bei Psoriasis pustulosa und der Nagelpsoriasis indiziert. Fumarate werden derzeit nur in Deutschland und den Niederlanden verschrieben. In der Literaturrecherche konnte dennoch eine gesundheitsökonomische Evaluation identifiziert werden (siehe Anhang, Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.).

Augustin M, Rychlik R, Zschocke I: Pharmako-ökonomisches Gutachten zu Nutzen und Wirtschaftlichkeit von Fumaderm und Fumaderm initial. (2003), S. 1-50¹¹.

Fragestellung und Methodik

Im Auftrag der Firma Fumedica untersuchten die Autoren Kosten und Nutzen der Behandlung der Psoriasis mit Fumarsäureestern (insbesondere die Kombination aus Dimethylfumarat sowie Ethylhydrogenfumarat in seinen Ca-, Mg- und Zinksalzen) initial in Kombination mit Psorcutan-salbe in einem pharmakoökonomischen Modell. Zum Vergleich wurden die Behandlungen der Psoriasis mit Acitretin und Ciclosporin als gängigste Therapieoptionen der oralen Therapie ausgewählt mit Einsatz im ambulanten als auch stationären Versorgungsbereich in Deutschland. 2001 hatten Fumarsäureester innerhalb der systemischen Therapie bei Psoriasis einen Umsatzanteil von 73 %, Acitretin 19 % und Ciclosporin 7 %. Auf Methotrexat entfiel nur ein Anteil von 1 %, so dass diese Therapiealternative von den Autoren nicht zum Vergleich herangezogen wurde. In der Kostenwirksamkeitsanalyse wurde die Perspektive der Kostenträger (Gesetzlichen Krankenversicherung) eingenommen, indem nur die direkten medizinischen Behandlungskosten berücksichtigt wurden, so dass Kosten, die dem Patienten privat entstanden, und indirekte Kosten außen vor blieben.

Das pharmakoökonomische Modell der Autoren umfasste Patienten mit einer chronischen, in den letzten vier Wochen nicht vorbehandelten Psoriasis vom Plaquetyp mit einem PASI-Wert in Höhe von 30. Das typische Szenario ließ sich folgendermaßen charakterisieren: chronisch-stationäre Plaque-Psoriasis mit langjährigen Befall der typischen Prädilektionsstellen. Seit ca. zwölf Monaten zusätzlich Befall der Kopfhaut, Rücken, Handrücken und Genitalien. Zur Behandlung wurden in den letzten 24 Monaten ohne Erfolg Salizylsäure, Harnstoff in fetten Grundlagen, Dithranol, CAL-Salben, topische Kortikosteroide und UVA / UVB eingesetzt. Die in der Analyse verwendeten Wirksamkeitsdaten zu Fumarsäureestern wurden mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche im März 2002 ohne zeitliche Begrenzung ermittelt.

Als Effektivitätsparameter bzw. Endpunkte wurde die Abheilung der Psoriasis (Response) der Nicht-Abheilung (Nicht-Response) gegenübergestellt. Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen

sowie die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen wurden einer Auswertung von je 30 zufällig ausgewählten Patienten mit Psoriasis entnommen, die in einer deutschen Universitätshautklinik entweder mit Fumarsäureestern oder Ciclosporin behandelt wurden. Den Preisen lagen offensichtlich Werte von 2003 zugrunde. Die Behandlung sowie deren Gesundheitseffekte und Kosten wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten in einem Entscheidungsbaum extrapoliert, da sich die Studiendaten überwiegend auf Verläufe von maximal drei bis sechs Monaten bezogen und somit keine ausreichenden Langzeitdaten verfügbar waren.

Die Literaturrecherche für die klinischen Daten des Modells fand im März 2002 in MEDLINE sowie in den Cochrane Datenbanken statt mit Stichworten zum Wirkstoff, Krankheitsbild Psoriasis, Ökonomie und Lebensqualität ergänzt um Beiträge in nicht-gelisteten Fachzeitschriften und Monographien vom Auftraggeber. Es fanden sich 55 Publikationen in der Schnittmenge der Schlagworte zum Wirkstoff und Krankheitsbild. Davon entsprachen neun Publikationen für die Indikation „Psoriasis vulgaris“ den Einschlusskriterien zu klinischen Studien (klar definierte Interventions- und Kontrollgruppe, eindeutige, dichotome Kriterien für Therapieerfolg und Nicht-Erfolg, intra- oder interindividuelle Vergleiche). Direkte Vergleichsstudien zu den gängigsten alternativen Therapieformen (Ciclosporin, Methotrexat, PUVA) fehlten weitgehend. Näheres über weitere Kriterien zur Bewertung der Studienqualitäten und der Durchführung des Auswahlprozesses wurde von den Autoren nicht dargestellt.

Im Rahmen der Studienbehandlung mit Fumarsäureestern wurde zunächst eine initiale wöchentlich Dosierung auf 3 x 1 (max. 6 x 1) Kapseln täglich gesteigert. Initial wurde in den ersten 30 Tagen in allen Therapiearmen zusätzlich mit Psorcutansalbe 2 x täglich, anfangs auch mit Salizylvaseline 10 % behandelt. Arztbesuche fanden in monatlichen Abständen statt und bei jedem Besuch wurden Blutdruckmessung und Routinelabor durchgeführt. Bei allen Nebenwirkungen wurde angenommen, dass zusätzliche Kontrollen nach Erstauftreten notwendig waren. Zum Teil wurden Arzneimittel zur Behandlung der Nebenwirkung Hypertonie erforderlich und in einigen Fällen stationäre Krankenhausbehandlungen (0,05 bis 1,5 Krankenhaustage über sechs Monate). Bei Therapieabbruch wurde angenommen, dass die Behandlung der restlichen Zeit mit einem anderen systemischen Immunsuppressivum zu 12,00 EURO Tageskosten durchgeführt wurde. Acitretin wurde initial mit 35 mg/Tag dosiert. Zusätzlich wurde in den ersten sieben Wochen dreimal wöchentlich eine UVB-Therapie durchgeführt. Nach acht Wochen in Kombination mit UVB-Therapie wurde die Dosierung auf 20 mg/Tag gesenkt. Eine statistische Analyse der Leistungsanspruchnahme und deren Kosten wurden nicht durchgeführt. Folgende Variablen wurden in einer Sensitivitätsanalyse variiert: Nebenwirkungsrate + 10 %, Response - 10 % und Abbruchrate + 5 %.

Ergebnisse

Die Wirksamkeit der Therapie mit Fumarsäureestern wurde in klinischen Studien an insgesamt 481 Patienten geprüft. Der Therapieeffekt über alle Studien betrug ca. 75 % Response (Remissionsrate) für Fumarsäureestern und < 30 % Response für die Kontrollen. In drei RCT wurde die Wirksamkeit gegen Placebo überprüft. Die Metaanalyse über zwei dieser RCT (n = 123) zur Wirksamkeit des Kombinationspräparats ergab eine mittlere Risikodifferenz von 0,48 (95 %-Konfidenzintervall: 0,32 bis 0,64). Die übrigen sechs Studien wurden mit anderen Kombinationen bzw. Fragestellungen oder als Langzeitstudie durchgeführt. Unterschiede zwischen den einzelnen klinischen Studien wurden von den Autoren keiner weiteren statistischen Analyse unterzogen. Darüber hinaus wurden weder eine ökonomische Studie noch eine Studie zur Lebensqualität identifiziert. Das gesundheitsökonomische Modell verwendete die gleichen Gesundheitseffekte (Remissionsrate) wie die klinischen Studien.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten (Wechsel von einem Gesundheitszustand in einen anderen) sind Tabelle 9: Übergangswahrscheinlichkeiten (Response und unerwünschte Arzneimittelwirkungen). zu entnehmen. Diese Übergangswahrscheinlichkeiten basierten auf der Literaturrecherche und der Klinikstudie. Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie deren Kosten finden sich in Tabelle 10: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und deren Kosten.

Über einen Zeitraum von sechs Monaten betragen die mittleren Therapiekosten bei Fumarsäureestern 1.984,59 EURO, bei Ciclosporin 3.184,33 EURO und 1.907,78 EURO bei Acitretin. Daraus ergab sich eine Kosteneffektivität von 2.771,77 EURO je Remission bei Fumarsäureestern, 4.257,12 EURO bei Ciclosporin und 3.219,89 EURO bei Acitretin. Die Autoren schlossen aufgrund dieser Ergebnisse auf eine Überlegenheit von Fumarsäureestern. Die Variationen in der Sensitivitätsanalyse zeigten keinen Einfluss auf die Überlegenheit von Fumarsäureestern gegenüber Ciclosporin.

Tabelle 9: Übergangswahrscheinlichkeiten (Response und unerwünschte Arzneimittelwirkungen).

| Variable | Wert in % |
|---|-----------|
| Response auch bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen | |
| Fumarsäureester (Modell) | 80 |
| Ciclosporin | 85 |
| Acitretin | 75 |
| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | |
| Fumarsäureester, davon | 70 |
| leicht (keine Therapie der Nebenwirkungen notwendig) | 55 |
| mittel (zusätzliche therapeutische Maßnahmen notwendig) | 30 |
| schwer (Therapieabbruch nach 30 Tagen) | 15 |
| Ciclosporin, davon | 40 |
| leicht (keine Therapie der Nebenwirkungen notwendig) | 50 |
| mittel (Therapie der Nebenwirkungen notwendig) | 20 |
| schwer (Therapieabbruch nach 30 Tagen) | 30 |
| Acitretin, davon | 70 |
| leicht (keine Therapie erforderlich) | 30 |
| mittel (zusätzliche therapeutische Maßnahmen notwendig) | 40 |
| schwer (Therapieabbruch nach 30 Tagen) | 30 |

Quelle: Augustin et al.¹¹

Tabelle 10: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und deren Kosten.

| Leistung | Inanspruchnahme | Kosten in EURO |
|---|------------------------------------|----------------------------------|
| Fumarsäureester initial, Steigerung 1 x 1 auf 3 x 1 täglich | initial: 21 Tage | 2,92 je Kapsel |
| Fumarsäureester, Steigerung von 1 x 1 auf 3 x 1 (max. 6 x 1) täglich | 159 Tage | 2,67 je Kapsel |
| Ciclosporin A 100 mg (Sandimmun®) | 180 Tage à 2 x 1 Kapsel | 7,78 je Kapsel |
| Acitretin 10 mg (Neotigason), Acitretin 25 mg (1 x 10 mg plus 1 x 25 mg täglich) | 180 Tage | 1,85 je Kapsel 4,07 je Kapsel |
| Psorcutan®-Salbe | Erste 30 Tage: 2 x täglich | Keine Angabe |
| Salizylvaseline 10 % | Keine Angabe | Keine Angabe |
| Arztbesuch (Einheitlicher Bewertungsmaßstab: Ziffer 1, Folgebesuch Ziffer 2) | 1 x monatlich | 0,04 je Punkt |
| Routinelabor | Bei Therapiestart | Keine Angabe |
| Arzneimittelmonitoring | Keine Angabe | Keine Angabe |
| Stationäre Behandlung (bei Nebenwirkungen) | 0,05 bis 1,5 Tage in sechs Monaten | 125,00 je Tag |
| UVB-Therapie (nur in Kombination mit Acitretin) | 3 x wöchentlich über sieben Wochen | Keine Angabe |
| Therapie bei Therapieversagen nach drei Monaten | Keine Angabe | Keine Angabe |
| Psorcutansalbe | Keine Angabe | Keine Angabe |
| Salizylvaseline | Nach Bedarf | Keine Angabe |
| Alternatives Systemtherapeutikum | Täglich | 12,00 je Tag |

UVB = Ultraviolettlicht B.

Quelle: Augustin et al.¹¹

Kommentar

Die Wahl der Vergleichsalternativen begründeten die Autoren nachvollziehbar, indem sie auf den Behandlungsstandard und die aktuelle Inanspruchnahme in Deutschland verwiesen. Die Autoren dokumentierten eine systematische Literaturrecherche zu Fumarsäureestern. Es fehlten jedoch Angaben, ob eine solche systematische Literaturrecherche auch zu den beiden alternativen Therapieformen stattfand. Hier muss eine ad hoc-Zusammenstellung der Wirksamkeiten, Nebenwirkungen und Therapieabbrüche angenommen werden. Die

Effektivitäten zu Fumarsäureestern wurden in einer Metaanalyse synthetisiert. Das Ergebnis zur Wirksamkeit aus der Metaanalyse wich von den verwendeten Modellparametern im Entscheidungsbaum ab. Die Auswirkungen von Differenzen in den Primärstudien wurden von den Autoren nicht erörtert.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kosten wurden in das Modell einbezogen, wenngleich sich nicht alle Kostenarten hinsichtlich der Inanspruchnahme, der Bewertung mit Preisen und Jahresbezug nachvollziehen ließen. Die Darstellung einer eigens für diese Wirtschaftlichkeitsanalyse durchgeführten Krankenhausstudie erfolgte nur anhand von Tabellen ohne weitere Erläuterungen. Über eine statistische Analyse der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und deren Preise wurde nicht berichtet. Die Studienergebnisse wurden weder mit anderen Wirtschaftlichkeitsanalysen verglichen noch fand eine Übertragung auf andere Settings statt. Da Ciclosporin im Vergleich zu Fumarsäureestern eine höhere Response und weniger Nebenwirkungen zeigte, fehlte in der Ergebnisdarstellung eine inkrementelle Analyse. Die Autoren diskutierten die Modelleinschränkungen nicht. So wurde nur ein Zeitraum von nur sechs Monaten analysiert, obgleich Psoriasis eine chronische Erkrankung ist. Auswirkungen und Folgen, wie beispielsweise Rückfälle, austerapierte Patienten usw. wurden nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde vom Hersteller in Auftrag gegeben und bis dato nicht publiziert.

6.4.2.3 Methotrexat

Der Wirkstoff Methotrexat ist dem Einsatz bei schwerer Psoriasis vorbehalten und wird i. m., i. v. oder oral in einer Dosis von 10 mg bis 25 mg wöchentlich verabreicht. Akut können an Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und nach längerer Applikation Knochenmarkdepression, Lungenfibrose, gastrointestinale Ulzerationen, Schädigungen von Leber und Niere auftreten. Daher sollten alle zwei Wochen Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerte von vor Therapiebeginn und nach Einnahme von 1,5 g Methotrexat sonographische Kontrollen sowie Leberbiopsien zum Ausschluss eines Leberschadens erfolgen. Zusätzlich sollte Folsäure substituiert werden. Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit, Einnahme von Retinoiden sowie PUVA. In der Literaturrecherche konnten drei gesundheitsökonomische Evaluationen identifiziert werden (siehe Anhang, Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.).

6.4.2.3.1 Chen et al.⁴¹

Chen S, Shaheen A, Garber A: Cost-effectiveness and cost-benefit analysis of using methotrexate vs Goeckerman therapy for psoriasis. A pilot study. In: Archives of dermatology 134 (1998) Nr. 12: S. 1602-1608⁴¹.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren ermittelten das Kosten-Nutzwert-Verhältnis und die Zahlungsbereitschaft für Methotrexat versus Goeckermann-Therapie (eine Kombination von UV und Teer, die bei längerer Anwendung karzinogen ist) zur Behandlung von leichter, mittlerer und schwerer Psoriasis. Die Behandlung erfolgte bei leichter, mittlerer und schwerer Psoriasis mit 7,5 mg, 12,5 mg und 30 mg Methotrexat pro Woche. Die Goeckermann-Therapie erfolgte ambulant an 20 Tagen über einen Zeitraum von vier Wochen. Als Vergleichsalternative wählten die Autoren den natürlichen Verlauf der Psoriasis ohne Behandlung. Die Studie war für ein ambulantes Setting in den USA konzipiert und nahm die Perspektive eines US-amerikanischen Kostenträgers ein.

Die klinischen Effektivitätsdaten wurden mit Hilfe einer Literaturrecherche zusammengestellt und basierten auf Studien, die zwischen 1966 und 1994 publiziert wurden. Die Kostendaten wurden aus Quellen der Jahre 1996 bis 1998 zusammengestellt. Das Preisjahr war nicht explizit angegeben. Die Kostenwirksamkeits- und Kosten-Nutzen-Analyse wurden mit einem entscheidungsanalytischen Modell für eine hypothetische Patientenkohorte durchgeführt.

Die Wirksamkeiten Methotrexat und Goeckermann-Therapie basierten auf einer Literaturrecherche. Die Autoren machten keine Angaben über die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche, durchsuchte Datenquellen, die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche, Kriterien zur Bewertung der gefundenen Treffer in Bezug auf Studienqualität, Relevanz und Zuverlässigkeit. Es wurden insgesamt acht klinische Studien eingeschlossen. Es fehlten Angaben darüber, wie die Studienergebnisse synthetisiert und ob Unterschiede analysiert wurden.

Die Autoren übernahmen aus den klinischen Studien für die Goeckermann-Therapie einen Therapieerfolg (Remissionsrate) von 90 % bei mittlerer bis schwerer Psoriasis und 100 % bei leichter Psoriasis. Bei Methotrexat in flüssiger als auch Tablettenform (jeweils zur oralen Einnahme) wurde ein Therapieerfolg von 62,5 % erwartet. In einer Entscheidungsbaumanalyse über einen Zeitraum von einem Jahr wurden mit den Erfolgsraten der einzelnen Therapieformen, den Nutzwerten und den Behandlungskosten die zu erwartenden Kosteneffektivitäts- bzw. die Kosten-Nutzen-Relation ermittelt.

Die Nutzwerte wurden mithilfe der Zahlungsbereitschaft und mit einer visuellen Analogskala (VAS) evaluiert. Drei Studiengruppen schätzten Nutzwerte: Betroffene mit Psoriasis (n = 15), Dermatologen der Stanford Universität (n = 16) und eine Bevölkerungsgruppe ohne Ärzte und Betroffene (n = 27). Die Werte der Bevölkerung nahmen eine mittlere Position zwischen den Patienten- und Dermatologenwerten ein.

Aufgrund der unterjährigen Modellierung wurden die Werte nicht diskontiert. Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie die Preise wurden nicht separat dargestellt. Die Kostenarten beinhalteten Hilfsmittel, Labortests, Arzneimittel, ärztliche Honorare und Krankenhauskosten. Die Leistungsanspruchnahme und Kostenschätzungen spiegelten die seinerzeitige Situation der entsprechenden Abteilungen der Stanford Universität wieder. Die Honorierung der ärztlichen und Krankenhausleistungen basierten auf dem Erstattungsniveau Medicare von 1996. Die Arzneimittelpreise waren dem Arzneimittelbuch 1998 entnommen. Indirekte Kosten wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. In der Sensitivitätsanalyse wurden die Therapieerfolge Methotrexat und Goeckermann-Therapie, die Kosten und die Nutzwerte variiert.

Ergebnisse

Die Gesamtkosten der Goeckermann-Therapie betragen 5.104 US-Dollar. Die Behandlung leichter, mittlerer und schwerer Psoriasis mit (flüssigem, orale Einnahme) Methotrexat kostete 2.366 US-Dollar (1.836 US-Dollar), 2.744 US-Dollar (1.861 US-Dollar) bzw. 3.311 US-Dollar (1.898 US-Dollar).

Die ermittelten Nutzwerte sind Tabelle 11: Durchschnittliche Nutzwerte gemäß visueller Analogskala (Minimum 0, Maximum 1). zu entnehmen. Die Zahlungsbereitschaft für schwere und leichte, schwere und mittlere Psoriasis unterschied sich statistisch signifikant, nicht jedoch zwischen mittlerer und leichter Psoriasis. Die Bewertungen der Dermatologen unterschieden sich statistisch signifikant von den übrigen.

Tabelle 11: Durchschnittliche Nutzwerte gemäß visueller Analogskala (Minimum 0, Maximum 1).

| | n | Schweregrad Psoriasis | | |
|--------------|-----------|-----------------------|--------|--------|
| | | Leicht | Mittel | Schwer |
| Patienten | 11 bis 13 | 0,74 | 0,55 | 0,44 |
| Dermatologen | 16 | 0,85 | 0,70 | 0,47 |
| Bevölkerung | 25 | 0,82 | 0,62 | 0,36 |

Quelle: Chen et al.⁴¹

Die Behandlungskosten überstiegen die Zahlungsbereitschaft aller befragten Studienteilnehmer mit Ausnahme der Behandlung schwerer Psoriasis mit Methotrexat aus Sicht der Gesellschaft und bei Methotrexat flüssig (orale Einnahme) zusätzlich auch aus Perspektive der Dermatologen. Die Kosteneffektivitäten der Goeckermann-Therapie sowie Methotrexat versus keine Therapie lagen unterhalb des Grenzwerts von 35.000 US-Dollar. Flüssiges Methotrexat dominierte (Überlegenheit im ökonomischen Sinn) Methotrexat in Tablettenform.

Beim Vergleich der inkrementellen Kosten je Quality adjusted life year (QALY) war die Goeckermann-Therapie im Vergleich zu flüssigem Methotrexat zur Behandlung leichter und mittlerer Psoriasis nicht kosteneffektiv mit Ausnahme der Bewertung der Patientengruppe sowie bei Behandlung schwerer Psoriasis (Tabelle 12: Inkrementelle Kosten je QALY in US-Dollar (Goeckermann-Therapie versus Methotrexat flüssig)). Tendenziell fielen die Therapieformen kosteneffektiver aus, wenn patientenbasierte Bewertungen berücksichtigt wurden. In der Sensitivitätsanalyse bewirkte eine Erhöhung der Remissionsrate der Goeckermann-Therapie auf 100 % keine Änderung der Kosteneffektivität. Bei Senkung der Remissionsrate Methotrexat auf 43 % im schlechtesten Fall änderten sich die Aussagen bezüglich der Kosteneffektivitäten nicht. Bei Annahme der bestmöglichen Remissionsrate Methotrexat (82 %), war die Goeckermann-Therapie nicht mehr kosteneffektiv. Die Modellergebnisse reagierten sensitiv auf Änderungen der Nutzwerte. Eine Senkung der Nutzwerte auf 75 % der Ausgangswerte ließ die Goeckermann-Therapie kosteneffektiv werden.

Tabelle 12: Inkrementelle Kosten je QALY in US-Dollar (Goeckermann-Therapie versus Methotrexat flüssig).

| | Schweregrad Psoriasis | | |
|--------------|-----------------------|--------|--------|
| | Leicht | Mittel | Schwer |
| Patienten | 31.710 | 29.145 | 27.872 |
| Dermatologen | 54.919 | 45.206 | 33.192 |
| Bevölkerung | 45.084 | 36.207 | 27.752 |

QALY = Quality adjusted life year
Quelle: Chen et al.⁴¹

Die Bewertungen gemäß Zahlungsbereitschaft und Nutzwerte führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Autoren vermuteten als Ursache die unvollkommene Bewertung der Nutzwerte durch Messung mit einer VAS. Ferner basierten die Kosten lediglich auf einer Kostenanalyse einer einzigen dermatologischen Einrichtung, obwohl sich die Kosten zwischen verschiedenen Einrichtungen unterscheiden könnten. Zudem wurde im Modell angenommen, dass bei leichter, mittlerer und schwerer Psoriasis bis zu 30 %, 30 % bis 60 % bzw. über 60 % der Hautoberfläche betroffen sind. In einigen Primärstudien lagen aber die entsprechenden Einstufungen des Krankheitsschweregrades bei bis zu 10 %, zwischen 10 % und 30 % bzw. über 30 % Beteiligung der Hautoberfläche vor. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen in der Dermatologie nützlich sind.

Kommentar

Die Auswahl der Therapiealternativen wurde von den Autoren nicht explizit begründet. Gemäß den Ergebnissen der Autoren, war die Goeckermann-Therapie kostenintensiver, aber auch effektiver als der Wirkstoff Methotrexat. Zudem dürfte der Einsatz dieser invasiven Therapien bei leichter Psoriasis therapeutisch nicht indiziert sein, so dass es auch in den USA anscheinend keine gängige Praxis darstellt. Die Therapiestrategien, insbesondere die Goeckermann-Therapie, wurden von den Autoren nicht beschrieben.

Den klinischen Outcomeparameter Remissionsrate entnahmen die Verfasser einer Literaturrecherche. Die Autoren machten keine Angaben darüber, ob sie eine systematische Recherche durchführten. Sie berichteten, dass Gebühren bzw. Honorare zur Bewertung der Kosten verwendet wurden.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderer Studien. Übertragungen der Resultate auf andere Settings wurden im Gegensatz zu Limitationen bzw. Diskrepanzen der Modellergebnisse nicht diskutiert. Eine Selektion bei der Darstellung der Ergebnisse war nicht auszuschließen. Die Modellkonstruktion bildete den chronischen Krankheitsverlauf nur unzureichend ab. So war beispielsweise das Auftreten von Nebenwirkungen und Rückfall nicht berücksichtigt.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über mögliche Interessenkonflikte.

6.4.2.3.2 Ellis et al.⁶⁹

Ellis C, Reiter K, Bandekar R, Fendrick A: Cost-effectiveness comparison of therapy for psoriasis with a methotrexate-based regimen versus a rotation regimen of modified cyclosporine and methotrexate. In: Journal of the American Academy of Dermatology 46 (2002) Nr. 2: S. 242-250⁶⁹.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten klinische und ökonomische Effekte einer Monotherapie Methotrexat versus Rotationstherapie bestehend aus Methotrexat und Ciclosporin zur Behandlung mittlerer und schwerer Psoriasis. Methotrexat wird in der Behandlung seit 40 Jahren eingesetzt und kann als Goldstandard angesehen werden. Jedoch verursacht Methotrexat mit zunehmender Dosierung schwerere Nebenwirkungen. Ziel der Behandlung mit Methotrexat ist daher nicht Abheilung, sondern die Erreichung eines akzeptablen Krankheitsniveaus. Die Behandlungsalternative Ciclosporin war zwar kostenintensiver, aber auch effektiver in der Behandlung von schwerer Psoriasis. Aufgrund der notwendigen hohen Dosierung und hiermit einhergehender Nebenwirkungen ist Ciclosporin nur bedingt zur Behandlung mittlerer Psoriasis geeignet. Weinstein und White³⁰⁸ schlugen daher eine Rotationstherapie mit jährlichem Wechsel der beiden Wirkstoffe alle ein bis zwei Jahre vor. Die Autoren nahmen die Perspektive eines US-amerikanischen Kostenträgers ein.

Die Studienpopulation war eine hypothetische Kohorte von Patienten mit mittlerer (80 % Anteil) und schwerer (20 % Anteil) Psoriasis und vorhergehendem Versagen der Lokalthherapie. Inwieweit die Studienkohorte der Zielpopulation entsprach, wurde von den Autoren nicht diskutiert.

Das Basisjahr der klinischen Outcomeparameter war nicht angegeben. Das Basisjahr der Preise war 1999 mit einer nicht von den Autoren quantifizierten Methodik angepasst.

Die Autoren berücksichtigten als Outcomeparameter klinische Verbesserungen, Erhalt des Krankheitsniveaus sowie Rückfall (siehe Tabelle 13: Übergangswahrscheinlichkeiten in % (Wechsel von einem Gesundheitszustand in einen anderen)). Sie machten keine Angaben über Studiendesign der Literaturrecherche, durchsuchte Datenquellen, die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche, Kriterien zur Bewertung der gefundenen Treffer in Bezug auf Studienqualität, Relevanz und Zuverlässigkeit der Primärstudien sowie Anzahl der eingeschlossenen Primärstudien. Es fehlten Angaben darüber, wie die Ergebnisse der Primärstudien synthetisiert bzw. mit Expertenschätzungen ergänzt und ob Unterschiede in den Primärstudien analysiert wurden. Die Autoren führten lediglich an, dass die Parameter bei Methotrexat nicht evidenzbasiert waren. Die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen betrug bei Methotrexat 7 % und bei Ciclosporin 5 %.

Tabelle 13: Übergangswahrscheinlichkeiten in % (Wechsel von einem Gesundheitszustand in einen anderen).

| Jahresanfang | Jahresende | Methotrexat | Ciclosporin |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Schwer | Schwer | 8 | 5 |
| | Mittel | 45 | 10 |
| | Leicht | 45 | 45 |
| | Symptomfrei | 2 | 40 |
| Mittel | Schwer | 1 | 1 |
| | Mittel | 10 | 3 |
| | Leicht | 85 | 36 |
| | Symptomfrei | 3 | 60 |
| Leicht | Schwer | 0 | 0 |
| | Mittel | 1 | 1 |
| | Leicht | 96 | 5 |
| | Symptomfrei | 3 | 94 |

Fortsetzung Tabelle 13: Übergangswahrscheinlichkeiten in % (Wechsel von einem Gesundheitszustand in einen anderen).

| | | | |
|-------------|-------------|----|----|
| Symptomfrei | Schwer | 0 | 0 |
| | Mittel | 0 | 0 |
| | Leicht | 79 | 10 |
| | Symptomfrei | 11 | 90 |

Quelle: Ellis et al.⁶⁹

In einem Markov-Modell wurden die Therapieerläufe über zehn Jahre mit einer Zykluslänge von einem Jahr modelliert. Die Therapieerfolge realisierten sich jeweils am Zyklusende. Therapieversagen war definiert als Nicht-Ansprechen auf die Therapie oder Verschlechterung des Krankheitsbilds unter Therapie sowie Therapieabbruch wegen schwerer Nebenwirkungen. Bei Therapieversagern wechselte der Patient zum anderen Wirkstoff und es wurde kein erneuter Behandlungsversuch mit dem ersten Wirkstoff unternommen. Versagte auch der zweite Wirkstoff, wechselte der Patient zur Escapetherapie (einer nicht weiter spezifizierten systemischen Therapie). Während der Escapetherapie konnte der Betroffenen das Krankheitsniveau aufrechterhalten, aber nicht verbessern. Ein Absetzen der Therapie führte zum Rückfall. In der gesundheitsökonomischen Analyse waren symptomfreie Jahre der zentrale Outcomeparameter. Alle direkten Kosten waren einer Publikation entnommen. Die Kosten der Escapetherapie waren basierend auf Behandlungskosten PUVA geschätzt. Die Anzahl Arztkontakte basierte auf der Kontaktintensität der American Medical Association 2001. Zu Beginn der Therapie mit Methotrexat wurde eine Leberbiopsie, zu Beginn der Therapie mit Ciclosporin eine Blutdruckmessung durchgeführt. Nebenwirkungen traten unter Methotrexat (Ciclosporin) in 20 % (30 %) der Fälle auf. Dann waren zwei weitere Arztkontakte sowie zwei (ein) Laborpanel notwendig. Insgesamt 10 % der Fälle von Nebenwirkungen unter Ciclosporin waren behandlungsbedürftig (Bluthochdruck). Eine Diskontierung der Kosten wurde von den Autoren nicht vorgenommen. Indirekte Kosten wurden nicht eingeschlossen. In der Sensitivitätsanalyse wurden einseitig die Kosten und verschiedene Übergangswahrscheinlichkeiten variiert.

Tabelle 14: Leistungsanspruchnahme und ihre Preise.

| Leistung | Kosten in US-Dollar | Inanspruchnahme |
|--|---------------------|---|
| Methotrexat, 10 bis 20 mg wöchentlich (inklusive DDD 1 mg Folat) | 40 | Pro Monat |
| Ciclosporin, DDD 250 mg | 300 | Pro Monat |
| Escapetherapie | 300 | Pro Monat |
| Bluttest (je Test) | 23 | 1 x bei Ciclosporin 12 x bei Methotrexat |
| Laborpanel | 175 | 12 x pro Jahr |
| Kreatinine | 100 | 1 x pro Jahr |
| Leberbiopsie (je Test) | 750 | Gemäß Richtlinie |
| Behandlung Bluthochdruck | 540 | Pro Jahr |
| Arztkontakte (Level 3) | 40 | 11 x pro Jahr |
| Arztkontakte (Level 4) | 75 | 1 x pro Jahr |
| Arztkontakte (Level 1) | 10 | (Messung Bluthochdruck) |

DDD = Daily Defined Dosis, definierte Tagesdosis.

Quelle: Ellis et al.⁶⁹

Ergebnisse

Unter der Methotrexatmonotherapie verlebten die Betroffenen in einem Zehn-Jahres-Zeitraum zwei Jahre symptomfrei und 6,5 Jahre mit leichter Psoriasis, unter der Rotationstherapie waren vier Jahre symptomfrei sowie vier Jahre mit leichter Psoriasis. Die Gesamtkosten über zehn Jahre betragen bei Methotrexat 33.000 US-Dollar und bei der Rotationstherapie 38.000 US-Dollar. Pro zusätzlichem symptomfreiem Jahr waren in der Rotationstherapie 2.700 US-Dollar aufzuwenden. Wenngleich Unterschiede zwischen beiden Therapiealternativen bestanden, machten die Behandlungskosten der Nebenwirkungen lediglich 2 % der Gesamtkosten aus. Die Kosten der Escapetherapie waren in der Rotationstherapie um 35 % niedriger als in der Monotherapie mit Methotrexat.

Die Senkung der Wirksamkeit von Ciclosporin auf das Niveau von Methotrexat bewirkte eine Erhöhung der Kosten auf 4.100 US-Dollar pro gewonnenem symptomfreiem Jahr. Sanken die Arzneimittelkosten Ciclosporin auf 100 US-Dollar je Monat, so waren die Behandlungskosten beider Therapiealternativen gleich hoch. Die Variationen der übrigen Kostenkategorien und der Abbruchraten bei Nebenwirkungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Kosteneffektivitätsverhältnis.

Aus den Ergebnissen folgerten die Autoren, dass die zusätzlichen Ausgaben für Ciclosporin möglicherweise eine im Vergleich mit anderen medizinischen Interventionen lohnende Investition war, zumal zwei zusätzliche symptomfreie Jahre für einen Patienten einen hohen Wert hätten. Der Vergleich der Ergebnisse mit denen von Chen et al.⁴¹, war schwierig, da die Kostenwirksamkeit lediglich über ein Jahr analysiert wurde. Die Behandlungskosten bei Methotrexat fielen bei Chen in ähnlicher Höhe an.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage unterlagen die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterschiedlichen Limitationen. Die Modellkonstruktion reflektierte nur vereinfacht das Verhalten der Patienten und behandelnden Ärzte. Im Gegensatz zum Modell erhielten Teilnehmer in manchen älteren Studien nicht 20 mg, sondern bis zu 50 mg Methotrexat die Woche oder wurden stationär behandelt bis sie symptomfrei waren. Durch die geringeren Arzneimittelkosten für Methotrexat könnte daher das Kosteneffektivitätsverhältnis für die Rotationstherapie schlechter ausfallen. Andererseits war die Wirksamkeit von Ciclosporin konservativ geschätzt. Einige Studien zeigten Remissionsraten bis zu 80 %. Ferner limitierten die fehlende Berücksichtigung indirekter Kosten und Lebensqualität die Modellergebnisse. Die Kosteneffektivität der Rotationstherapie fiel zu niedrig aus, da die zusätzliche symptomfreie Lebenszeit mit höherer Lebensqualität und niedrigeren indirekten Kosten verbunden ist.

Kommentar

Die Autoren begründeten die Wahl der Therapiealternative mit der Toxizität von Methotrexat, die eine Rotationsstrategie therapeutisch sinnvoll macht. Die Autoren gaben an, dass sie eine Literaturrecherche durchführten. Es war aber unklar, ob diese Literaturrecherche systematisch erfolgte und wie die Ergebnisse der Primärstudien synthetisiert wurden. Die Autoren diskutierten zudem nicht die Unterschiede in den Primärstudien. Alle bezüglich der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Inanspruchnahme der Leistungen und die der Preise wurden separat dargestellt. In der Sensitivitätsanalyse wurden die Leistungsanspruchnahme und Preise / Honorare nicht getrennt variiert. Obwohl der Zeithorizont zehn Jahre betrug, wurden die Kosten nicht diskontiert. Die Modellkonstruktion mit einem Zyklus von einem Jahr war eine starke Vereinfachung der tatsächlichen Gegebenheiten. Eine unterjährige Kosteneffektivität, beispielsweise mit symptomfreien Tagen, wäre zielführender. Die Autoren verglichen die Modellergebnisse mit denen einer anderen Studie. Die Übertragbarkeit auf andere Settings wurde nicht diskutiert. Die Ergebnisdarstellung war sehr knapp, die Diskussion der Limitation war jedoch umfassend.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch zweckungebundene Mittel der Firma Novartis sowie des Alumni Fund of the Department of Dermatology, University of Michigan Medical School, finanziert.

6.4.2.3.3 Opmeer et al.²³³

Opmeer B, Heydendael V, de Borgie C, Spuls P, Bossuyt P, Bos J et al.: Costs of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis: economic analysis in a randomized controlled comparison of methotrexate and cyclosporine. In: Archives of dermatology 140 (2004) Nr. 6: S. 685-690²³³.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen in einer Kosten-Minimierungs-Analyse Methotrexat und Ciclosporin zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis. Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation über 16 Wochen. Danach sollte zur Ermittlung der interventionsbezogenen Remissionsdauer auf eine weitere Psoriasis-Therapie verzichtet werden. Die beiden Therapiealternativen wurden ausgewählt, weil sie gängige Praxis in der systemischen Behandlung mittlerer und schwerer Psoriasis darstellten. Die Autoren wählten für die ökonomische Evaluation die gesellschaftliche Perspektive.

Die Studienteilnehmer in der Methotrexatgruppe (Ciclosporin-Gruppe) waren durchschnittlich 41,6 (38,3) Jahre alt und zu ca. einem Drittel weiblichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt des

Studienbeginns unterschieden sich die Interventions- und Kontrollgruppe nicht-signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht und der Werte im PASI bzw. SF-36. Angaben über weitere Patientenmerkmale, wie beispielsweise Krankheitsdauer, Vormedikation, soziografische Merkmale usw. fehlten. Die Studienteilnehmer waren weder mit Methotrexat noch mit Ciclosporin vorbehandelt. Die Autoren machten keine weiteren Angaben über die Art der Rekrutierung sowie Ein- und Ausschlusskriterien. Ob die Studiengruppe der Zielpopulation entsprach, wurde von den Autoren nicht diskutiert. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer für die klinische Studie fand zwischen Oktober 1998 und Juni 2000 in einem ambulanten niederländischen Setting statt. Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen wurde parallel zur klinischen Studie erfasst. Den Preisen lag das Jahr 1999 zugrunde. Alle EURO-Werte wurden mit dem Wechselkurs von 1 EURO = 1 US-Dollar per 31. Dezember 1999 umgerechnet, wenngleich die EURO-Umstellung erst 2002 durchgeführt wurde.

Die Autoren machten keine Angaben darüber, ob die Stichprobengröße vorab bestimmt und wie die Studienteilnehmer rekrutiert wurden. Ob das Studiendesign der Fragestellung angemessen war, entzieht sich einer Beurteilung. Die Verfasser verwiesen bezüglich der Wirksamkeit auf die Publikation der klinischen Studienergebnisse¹²⁶. Insgesamt wurden 43 Studienteilnehmer der Methotrexat- und 42 der Ciclosporin-Gruppe zugeteilt. Es fehlten Angaben darüber, wie viele Patienten eine Teilnahme ablehnten bzw. ausgeschlossen wurden, wie randomisiert wurde und ob die Ermittlung des Therapieerfolgs verblindet erfolgte. An die 16-wöchige Behandlungsphase der offensichtlichen RCT schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von 36 Wochen an. Insgesamt 13 Studienteilnehmer brachen die Studientherapie ab. Zwölf Studienteilnehmer aufgrund der veränderten Leberwerte unter Methotrexat und einer bei Ciclosporin aufgrund der veränderten Bilirubinwerte. Alle Studienteilnehmer waren in der Analyse entsprechend dem „Intention-to-Treat“-Ansatz eingeschlossen.

Die Leistungsanspruchnahme wurde bei den gleichen Studienteilnehmern prospektiv erhoben. Dazu wurde ein Registrierungssystem in den Patientenakten installiert, in dem die Inanspruchnahme von zusätzlichen Gesundheitsleistungen, Arbeitsunfähigkeitstage und persönlicher Zeitaufwand der Patienten erfasst wurden. Die Arzneimittelverordnungen der Komedikation und die Anzahl der UVB-Behandlungen wurden den Patientenakten entnommen. Die Leistungsanspruchnahme wurde um Studienprotokoll-bedingte Leistungen reduziert. Da keine Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe festzustellen war, wählten die Autoren die Kosten-Minimierungs-Analyse. Die Anzahl der fehlenden Daten war niedrig, so dass eine Verzerrung der Resultate ausgeschlossen werden konnte. Die Preise basierten auf der holländischen Pharmapreisliste, auf einer Leitlinienpreisliste bzw. Honorierungstarifen. Die Preise wurden jedoch von den Autoren nicht separat angegeben. Aufgrund des einjährigen Zeitrahmens war eine Diskontierung nicht notwendig. Die Kosten wurden als durchschnittliche Werte angegeben und nicht um die Inflation bereinigt. Von den Autoren wurden keine Kostenkategorien ausgeschlossen. Indirekte Kosten wurden in die Studie eingeschlossen und zwar auf Basis des Friktionskostenansatzes. Der Freizeitverlust wurde mit einem Verrechnungspreis basierend auf einem hypothetischen Einkommensverlust aus unbezahlten Aktivitäten bewertet. Unterschiede zwischen den Studiengruppen in der Inanspruchnahme wurden mittels nichtparametrischer Tests analysiert. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Preise für Ciclosporin und UVB-Therapie variiert.

Ergebnisse

Nach 16 Behandlungswochen zeigten die PASI-Werte in beiden Studiengruppen eine ähnliche Verbesserung. Der durchschnittliche PASI-Wert der Methotrexatgruppe verbesserte sich von 13,4 auf 5,0 und in der Ciclosporin-Gruppe von 14,0 auf 3,8. Adjustiert auf dem Ausgangswert erreichte die Ciclosporin-Gruppe einen um 1,3 PASI-Einheiten niedrigeren Wert ($p = 0,09$). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte im SF-36 in beiden Gruppen lediglich eine marginale Verbesserung. Insgesamt zwölf von 43 Studienteilnehmern brachen die Behandlung mit Methotrexat ab. Hier könnte die zusätzliche Gabe von Folaten die klinischen Ergebnisse bei minimalen Kosten verbessern. Die Autoren schlossen aus den klinischen Studienergebnissen,

dass sich die beiden systemischen Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht unterscheiden.

Die jährlichen Kosten je Studienteilnehmer sind Tabelle 15: Jährliche Kosten der Studienteilnehmer in US-Dollar. zu entnehmen. Die Anzahl der Arztbesuche war durch das Studienprotokoll vorgegeben, so dass sich kein Unterschied zwischen den Studiengruppen herausbilden konnte. Mit einem Anteil von knapp 30 % dominierte Ciclosporin die direkten medizinischen Kosten mit 890,00 EURO im Vergleich zu 16,00 EURO Arzneimittelkosten für Methotrexat. Während der Behandlungsphase unterschieden sich die Behandlungskosten der beiden Therapiegruppen signifikant ($p < 0,001$ Kolomogorov-Smirnov-Zweistichprobentest). Eine Preissenkung bei Ciclosporin würde die Kostenunterschiede eliminieren. Die Behandlung mit Methotrexat induzierte mit durchschnittlich drei zusätzlichen Arbeitsunfähigkeitstagen höhere indirekte Kosten. In der Nachbeobachtungszeit variierte die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und der Arzneimittelverbrauch auf individueller Patientenebene wenig zwischen den Gruppen ($p = 0,60$). Einige Studienteilnehmer hatten sehr hohe Kosten. Die Ciclosporin-Gruppe nahm mehr Lokalthérapeutika sowie UVB-Bestrahlungen in Anspruch und die Methotrexat-Gruppe besuchte häufiger eine Tagesklinik. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse wurden von den Autoren nicht dargestellt.

Tabelle 15: Jährliche Kosten der Studienteilnehmer in US-Dollar.

| Kosten | Methotrexat | Ciclosporin |
|----------------------------|--------------------|--------------------|
| Direkte medizinische | 2.688 | 3.349 |
| Direkte nicht-medizinische | 511 | 435 |
| Indirekte | 812 | 636 |
| Summe | 4.011 | 4.420 |

Quelle: Opmeer et al.²³³

Die Autoren stellten dar, dass die Wirksamkeiten der beiden Studienmedikationen gleichwertig waren und dass die Behandlungskosten nur wenig von den Arzneimittelpreisen der Studienmedikation beeinflusst wurden, sondern eher von der Inanspruchnahme sonstiger Therapien sowie deren Kosten. Daraus zogen sie den Schluss, dass ökonomische Argumente weder für die individuelle Therapieentscheidung noch für die Entwicklung von Leitlinien ausschlaggebend waren.

Kommentar

Die Wahl der Vergleichsalternativen war mit deren weit verbreiteten Einsatz in der Behandlungspraxis begründet. Das Studiendesign war der Fragestellung angemessen. Die Analyse zeigte, dass die Patientengruppen sich zu Studienbeginn nicht unterschieden. Zudem berücksichtigte die statistische Analyse mögliche Verzerrungen und störende Einflüsse. Die Studie zeigte, dass sich der klinische Nutzen der beiden Therapiealternativen nicht unterschied. Die ökonomische Analyse beschränkte sich daher auf eine Kosten-Minimierungs-Analyse. Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kosten und Kostenkategorien wurden in die Studie eingeschlossen, jedoch wurden Inanspruchnahme und Preise nicht getrennt ausgewiesen. Die statistische Analyse und die Sensitivitätsanalyse erstreckten sich nur auf einige wenige ausgewählte Preise sowie quantitativen Ressourcenverbrauch. Bis auf die Arzneimittelpreise wurden Gebühren von 1999 ohne detaillierte Quellenangaben zur näherungsweise Kostenkalkulation herangezogen. Die Ergebnisse wurden von den Autoren nicht selektiv dargestellt, jedoch wurden lediglich die klinischen Resultate mit denen aus anderen Studien verglichen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings wurde nicht diskutiert. Die Autoren legten einige Einschränkungen ihrer Studie dar. In der Studienmedikation wurden keine Folate eingesetzt, die die Wirksamkeit von Methotrexat verbessern. In der Nachbeobachtungsphase wurden 42 % der Studienteilnehmer erneut systemisch oder mit UVB therapiert. Unklar ist, ob die Folgetherapien aufgrund eines Rückfalls oder auf Patientenwunsch erfolgten. Als letztes führten die Autoren den Zeithorizont an, der mit einem Jahr für ein chronisches Krankheitsbild zu kurz war und daher Langzeitriskien der Therapie, Bequemlichkeit und Compliance nicht berücksichtigt werden konnte.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch finanzielle Mittel des Dutch Health Insurance Board, Niederlande, unterstützt.

6.4.2.4 Phototherapie

Die therapeutische Anwendung natürlicher Sonnenstrahlung (Heliotherapie) ist eine traditionell-medizinische dermatologische Therapieoption bei Psoriasis. Kombinierte Klima- / Lichttherapien in natürlicher Umgebung, wie die Heliotherapie auf den Kanarischen Inseln, oder zusätzlich kombiniert mit Solebädern, wie beispielsweise die Heliobalneotherapie in klimatherapeutischen Kurzentren an der Nord- und Ostsee oder am Toten Meer sind lange bekannt sind. Aus diesen Therapieformen leiteten sich die UV-Therapie sowie künstliche Solebadanwendungen in wohnortnahen ambulanten, stationären oder tertiären Therapieangeboten unter kontrollierten Bedingungen ab. Zu nennen sind die Monotherapie UVB ohne Photosensibilisator, die Photochemotherapie PUVA unter Einsatz von Photosensibilisatoren sowie die Balneo-Phototherapie.

Die technische Weiterentwicklung künstlicher Lichtquellen führte dazu, dass mittlerweile die neue Therapieform der 311-nm-Schmalbandtherapie die herkömmliche UVB-Breitbandtherapie aufgrund der besseren oder zumindest gleichen Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerer Erythemerzeugung weitgehend ablöste.

Die systemische orale Photochemotherapie mit Psoralen wurde 1974 entwickelt, die dann in den USA und Mitteleuropa zur Standardtherapie wurde. Davon zu unterscheiden ist die Bade-PUVA (auch Balneo-PUVA genannt) unter Verwendung von Trimethylpsoralen, die vor allem in den skandinavischen Ländern durchgeführt wird.

Die Balneo-Phototherapie ist eine Kombination aus einem Solebad mit hoher Salzkonzentration (Starksole) mit synchroner oder asynchroner (gleichzeitiger oder anschließender) UVB-Bestrahlung. Im Gegensatz zu im sekundären und tertiären Gesundheitsversorgungssystem erbrachten Leistungen ist die ambulante Leistung derzeit nicht im Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland enthalten. Dies gilt auch für die Bade-PUVA.

Bedenklich ist bei der Behandlung chronisch verlaufende Psoriasis die kumulative Strahlendosis. Durch Kombinationen wird daher eine Maximierung der Therapieeffekte und Minimierung der Folgeschäden angestrebt. Die Goeckermann-Therapie ist der erste bekannte Therapieansatz dieser Art. Lange bekannt ist auch das Ingram-Verfahren (Dithranol und UV). Die Kombinationen von Retinoiden mit der PUVA (RePUVA) sowie CAL und UV sind ebenfalls erfolgreich.

In der Literaturrecherche zur Phototherapie fanden sich 21 ökonomische Literaturtreffer, von denen sieben entscheidungsanalytische Informationen in Form gesundheitsökonomischer Evaluationen (siehe Anhang, Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.) enthielten. In fünf Studien wurde Phototherapie als Interventionstherapie und in zwei in der Kontrollgruppe analysiert.

6.4.2.4.1 Stern²⁸⁶

Stern R: The benefits, costs and risks of topical tar preparations in the treatment of psoriasis: considerations of cost effectiveness. In: Annals of the Academy of Medicine 17 (1988) Nr. 4: S. 473-476²⁸⁶.

Fragestellung und Methodik

Der Autor verglich die Kosteneffektivität der Monotherapie teerhaltiger Externa mit der ambulanten Monotherapie UVB-Phototherapie bzw. der Kombinationsbehandlung aus teerhaltigen Externa und UVB-Phototherapie (Goeckermann-Therapie). Nach seiner Auffassung bewährten sich teerhaltige Externa seit Jahrzehnten in der stationären Behandlung der Psoriasis. Die Monotherapie mit teerhaltigen Externa war klinisch weniger gut belegt als die Monotherapie UVB und schien auch ein geringeres Remissionspotential zu haben. Das

hauptsächliche Einsatzgebiet der teerhaltigen Externa war zudem in der Kombination mit UV-Bestrahlung zu sehen. Die Kosteneffektivität wurde aus Sicht eines Kostenträgers bewertet.

Die Studienpopulation umfasste eine hypothetische Kohorte von Psoriasispatienten, die vom Autor nicht weiter spezifiziert wurde. Inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entsprach (externe Validität) wurde ebenfalls nicht erörtert. Die ökonomische Studie bildete eine US-amerikanische ambulante als auch stationäre Versorgungssituation ab.

Die Schätzung der klinischen Wirksamkeit basierte auf Primärstudien, die zwischen 1973 und 1983 publiziert wurden. Sowohl der quantitative Ressourcenverbrauch als auch die Preise basierten auf Annahmen des Autors bzw. deren Erfahrungen, so dass diese eine Situation Mitte der 80er Jahre in den USA abbilden dürften. Die Wirksamkeiten der Primärstudien wurden narrativ kombiniert und Unterschiede zwischen den Primärstudien wurden nicht untersucht.

Die Literaturrecherche stellte der Autor auf Anzahl der Anwendungen zur Erreichung einer vollständigen Remission ab. Der Verfasser machte keine Angaben über die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche, durchsuchte Datenquellen, die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche, Kriterien zur Bewertung der gefundenen Treffer in Bezug auf Studienqualität, Relevanz und Zuverlässigkeit. Als Referenzen wurden neun Primärstudien angegeben.

In der ökonomischen Analyse wurde das Outcome in Form der erreichten Remission bewertet. Der quantitative Ressourcenverbrauch als auch die Preise basierten auf Annahmen des Autors bzw. seinen Erfahrungen und wurden lediglich übersichtsartig dokumentiert. Es war unklar, ob alle relevanten Kosten und Kostenkategorien in die Kosteneffektivitätsanalyse einbezogen wurden. Indirekte Kosten wurden lediglich quantifiziert und nicht in der Berechnung der Kosteneffektivität berücksichtigt. Die Kosteneffektivität wurde auf Basis von Durchschnittskosten berechnet. Angaben über das Basisjahr der Kosten fehlten in der Publikation. Aufgrund des unterjährigen Zeithorizonts war eine Diskontierung nicht notwendig. Die quantitativen Ressourcenverbräuche wurden weder in einer statistischen Analyse noch in einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Die Preise wurden variiert, indem der Autor eine Niedrig- und eine Hochpreissituation konstruierte. Zudem variierte der Autor die Remissionsdauer.

Ergebnisse

Der Autor fasste zusammen, dass die inkrementelle Wirksamkeit der teerhaltigen Externa gering war und die Anzahl der UVB-Therapien um höchstens 10 % reduzierte. Zudem fehlte es an klinischer Evidenz, ob teerhaltige Externa die Remissionsdauer verlängert. Die reinen Wirkstoffkosten der teerhaltigen Externa betragen abhängig von der Zubereitung und Anteil betroffener Hautoberfläche lediglich 0,50 US-Dollar bis 2,00 US-Dollar/Tag und waren damit von marginaler Entscheidungsrelevanz. Unangenehme Begleiterscheinungen der teerhaltigen Externa sind aber Geruch, Farbe, Hautverfärbungen und Verschmutzung der Kleidung, so dass viele Betroffene diese nicht zuhause anwenden möchten. Als Folge davon wurden Therapien mit teerhaltigen Externa regelmäßig stationär oder in speziellen Tageskliniken verabreicht. Die quantitativen Ressourcenverbräuche, die Preise und die Kosten je erreichter Remission sind Tabelle 16: Kosten je Remission in verschiedenen Versorgungssituationen. zu entnehmen. Die Kosten je Remission waren bei einer Goeckermann-Therapie in einer Tagesklinik selbst unter niedrigpreisigen Bedingungen immer noch dreimal mal höher als die einer ambulanten UVB-Therapie. Bei der stationären Goeckermann-Therapie machten die Kosten je Remission sogar das 13-fache der ambulanten UVB-Therapie aus. Ferner erläuterte der Autor, dass die indirekten Kosten die Kosteneffektivität der Goeckermann-Therapie noch ungünstiger ausfallen ließen. Die Variation des Preisniveaus änderte nicht das relative Verhältnis der drei Therapien zueinander. Nur eine extrem längere Remissionsdauer von über sechs Jahren (wofür keine klinische Evidenz vorliegt) konnte die schlechtere Kosteneffektivität der stationären Therapien ausgleichen.

Tabelle 16: Kosten je Remission in verschiedenen Versorgungssituationen.

| Versorgungssituation | Goeckermann- Therapie, stationär | Goeckermann- Therapie, Tagesklinik | Monotherapie UVB ambulant |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Kosten je Anwendung in US-Dollar | | | |
| Niedrig | 300 | 80 | 20 |
| Mittel | 500 | 160 | 35 |
| Hoch | 700 | 240 | 50 |
| Anzahl Anwendungen | 21 | 21 | 24 |
| Kosten je Remission in US-Dollar | | | |
| Niedrig | 6.300 | 1.680 | 480 |
| Mittel | 10.500 | 3.360 | 840 |
| Hoch | 14.700 | 5.040 | 1.200 |
| Reisekosten in US-Dollar | 10 | 273 | 144 |
| Arbeitsunfähigkeitstage | 15 | 20 | 3 |
| Freizeitverlust (in Tagen) | 6 | | |

UVB = Ultraviolettlicht B.

Quelle: Stern²⁸⁴

Der Autor schloss aus seinen Ergebnissen, dass die Anwendung von teerhaltigen Externa, wenn diese nicht zuhause, sondern in einer (Tages-)klinik angewendet werden, die Kosten ohne zusätzlichen klinischen Nutzen auf das 13-fache ansteigen ließ.

Kommentar

Die Wahl der Therapiealternativen wurde implizit mit dem Ziel der Analyse unterschiedlicher Therapiestrategien mit teerhaltigen Externa begründet. Es war unklar, ob der Autor auf die Analyse der Behandlung mittelschwerer oder schwerer Psoriasis abzielte. Der Verfasser gab keine Informationen darüber, ob eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Die Wirksamkeiten aus den Primärstudien wurden narrativ kombiniert. Unterschiedliche Remissionsraten in den Primärstudien wurden vom Autor weder untersucht noch im Modell berücksichtigt. Dem Modell lag implizit eine Remissionsrate von 100 % zugrunde. Es war nicht nachvollziehbar, ob alle für die Studienperspektive relevanten Kosten und Kostenkategorien berücksichtigt wurden. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise, die auf Annahmen basierten, wurden lediglich übersichtsartig separat dargestellt. Der quantitative Ressourcenverbrauch wurde weder in einer Sensitivitätsanalyse variiert noch einer statistischen Analyse unterzogen. Die Preise hingegen wurden in der Sensitivitätsanalyse variiert. Das Basisjahr der Preise wurde vom Autor nicht angegeben.

Der Autor verglich seine Ergebnisse nicht mit denen aus anderen Publikationen. Auch wurde eine Übertragung auf andere Versorgungssituationen nicht erörtert. Da vom Verfasser nicht erläutert wurde, wie sich die Studienpopulation von der Zielpopulation unterschieden, war unklar, ob sich die Studienergebnisse verallgemeinern ließen. Der Autor erörterte einige wenige Einschränkungen der Interpretation der ökonomischen Studienergebnisse. So berücksichtigte das Modell keine langfristigen Risiken, obwohl die zusätzliche Anwendung von teerhaltigen Externa mit einem höheren Langzeitschadenrisiko verbunden ist.

Interessenkonflikt

Der Autor machte keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt.

6.4.2.4.2 Shani et al.²⁷⁵

Shani J, Harari M, Hristakieva E, Seidl V, Bar-Giyora J: Dead-Sea climatotherapy versus other modalities of treatment for psoriasis: comparative cost-effectiveness. In: International journal of dermatology 38 (1999) Nr. 4: S. 252-262²⁷⁵.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen eine Klimatherapie am Toten Meer mit allen gängigen Behandlungsoptionen der Psoriasis in einem hypothetischen Patientenkollektiv. Die Klimatherapie umfasst einen vierwöchigen Aufenthalt am Toten Meer mit täglichem Sole- und Sonnenbad. Die

gesundheitsökonomische Evaluation nahm die Perspektive eines europäischen Kostenträgers ein.

Die Kosteneffektivitätsanalyse fokussierte eine hypothetische Kohorte europäischer Patienten mit schwerer Psoriasis, die ein tertiäres Setting in Israel in Anspruch nahmen. Angaben über die Merkmale der Studienteilnehmer fehlten in der Publikation. Inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entspricht, wurde ebenfalls nicht erörtert. Die Wirksamkeiten basieren auf Primärstudien, die zwischen 1974 und 1997 publiziert wurden. Die Behandlungskosten der Vergleichsalternativen sind drei ökonomischen Studien entnommen, ergänzt mit eigenen Daten. Die Inanspruchnahme der Leistungen und Preise der Klimatherapie beziehen sich aller Wahrscheinlichkeit auf die Jahre 1998 / 1999.

Als klinisches Outcome erfassten die Autoren Therapiedauer, Erfolgsrate und durchschnittliche Remissionsdauer. Sie machen keine Angaben über die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche, durchsuchte Datenquellen, die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche, Kriterien zur Bewertung der gefundenen Treffer in Bezug auf Studienqualität, Relevanz und Zuverlässigkeit. Insgesamt wurden Ergebnisse aus 43 klinischen Primärstudien narrativ zusammengefasst. Unterschiede zwischen den Primärstudien wurden nicht erörtert.

In der Kosteneffektivitätsanalyse ermittelten die Autoren Kosten je symptomfreier Woche. Die Behandlungskosten wurden auf Basis von drei ökonomischen Studien sowie eigener Erfahrungen geschätzt und mit einer nicht angegebenen Inflationsrate korrigiert. Es war unklar, welche Kosten und Kostenkategorien in den Behandlungskosten enthalten sind. Indirekte Kosten wurden nicht berücksichtigt. Alle Kosten wurden in US-Dollar umgerechnet. Zudem waren in der Publikation weder eine statistische Analyse noch eine Sensitivitätsanalyse dokumentiert.

Ergebnisse

Die Autoren errechneten aus Behandlungskosten sowie Remissionsdauer ohne Berücksichtigung der Erfolgsrate die Relation Kosten je symptomfreier Woche. Die Ergebnisse der Literaturrecherche, Behandlungskosten und Kosteneffektivitäten sind Tabelle 17: Behandlungsdauer, Abheilungsrate, Remission und Behandlungskosten. zu entnehmen. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurde die Tabelle um eine Spalte mit Kosten je symptomfreiem Jahr ergänzt. Die Kosten je Behandlung wurden auf ein Jahr mit 52 Wochen hochgerechnet und die Remissionsrate korrigiert entsprechend der Formel $\text{Behandlungskosten} \cdot 52 / (\text{Remissionsrate} \cdot \text{Remissionsdauer})$.

Die Therapiealternativen Methotrexat, Klimatherapie am Toten Meer, UVB plus Dithranol sowie topische Kortikosteroide weisen eine ähnlich günstige Kosteneffektivität auf. Auf den nachrangigen Positionen folgen PUVA, Balneo-Phototherapie, UVB, Ingram-Therapie, ambulante Goeckermann-Therapie, Ciclosporin 5 mg und Etratinat. Mit der Heliotherapie wurde der Schwellenwert in Höhe von 30.000 US-Dollar je symptomfreies Jahr überschritten. Die Schlusslichter in Bezug auf die Kosteneffektivität bildeten Ciclosporin 3 mg und 1,5 mg sowie die stationäre Goeckermann-Therapie.

Tabelle 17: Behandlungsdauer, Abheilungsrate, Remission und Behandlungskosten.

| Therapie | Remissionsrate in % | Behandlungsdauer in Wochen | Dauer der Remission in Wochen | Behandlungskosten in US-Dollar | Kosten je symptomfreier Woche in US-Dollar | Kosten je symptomfreies Jahr *) in US-Dollar |
|---------------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|--|
| Methotrexat | 84 | 8 | 24 | 1.730 | 72 | 4.462 |
| Klimatherapie am Toten Meer | 87 | 4 | 28 | 2.300 | 82 | 4.910 |
| UVB-Therapie plus Dithranol | 86 | 11 | 32 | 2.630 | 82 | 4.969 |
| Topische Kortikosteroide | 45 | 20 | 24 | 1.500 | 63 | 7.222 |
| PUVA | 85 | 7,6 | 25 | 3.260 | 130 | 7.977 |
| Balneo-Phototherapie | 83 | 6 | 25 | 3.380 | 135 | 8.470 |
| UVB 280 bis 350 nm Therapie | 87 | 8,1 | 14 | 2.460 | 176 | 10.502 |
| UVB 311 nm Therapie | 89 | 4,4 | 12 | 2.460 | 205 | 11.978 |
| Ingram | 58 | 4 | 14 | 2.400 | 171 | 15.369 |
| Goeckermann-Therapie, ambulant | 94 | 6 | 14 | 4.900 | 350 | 19.362 |
| Ciclosporin 5 mg | 81 | 16 | 27 | 8.310 | 308 | 19.759 |
| Etretinat | 82 | 24 | 8 | 2.500 | 313 | 19.817 |
| Heliotherapie | 86 | 5 | 12 | 6.000 | 500 | 30.233 |
| Ciclosporin 3 mg | 57 | 20 | 18 | 8.000 | 444 | 40.546 |
| Goeckermann-Therapie, stationär | 78 | 9 | 18 | 14.000 | 778 | 51.852 |
| Ciclosporin 1,5 mg | 21 | 20 | 8 | 7.700 | 963 | 238.333 |

*) Nicht in Originalpublikation, Ergänzung durch die HTA-Autoren.

PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A. UVB = Ultraviolettlicht B.

Quelle: Shani et al.²⁷⁵

Die Autoren zogen aus ihren Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die Klimatherapie am Toten Meer die kosteneffektivste Behandlung der Psoriasis war und zugleich die am wenigsten invasivste. Was jedoch fehlt war eine Behandlung der Psoriasis in einer Zwei-Phasen-Strategie. Die erste Phase zielt auf eine Abheilung der Hautläsionen ab und die zweite auf Erhaltung des erreichten Hautzustands sowie Vermeidung eines Rückfalls.

Kommentar

Eine Begründung der Behandlungsalternativenwahl war implizit gegeben, da die Autoren alle verfügbaren Optionen in die Analyse einschlossen. Es fehlten in der Publikation Angaben darüber, ob eine systematische und sorgfältige Literaturrecherche durchgeführt wurde, um die relevante Literatur zu identifizieren und Verzerrungen zu vermeiden. Die Autoren kombinierten die Wirksamkeiten aus den Primärstudien narrativ ohne Fallzahlunterschiede zu berücksichtigen. Effektivitätsunterschiede zwischen den Primärstudien wurden von den Verfassern nicht diskutiert.

Es war unklar, welche Kosten und Kostenkategorien in den Behandlungskosten enthalten waren. Dadurch leidet die Zuverlässigkeit der Ergebnisinterpretation beträchtlich. Ferner waren in der Publikation weder eine statistische Analyse noch eine Sensitivitätsanalyse dokumentiert. Der quantitative Ressourcenverbrauch und seine Preise wurden von den Autoren weder separat dargestellt, noch einer statistischen Analyse oder einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, so dass die Zuverlässigkeit der Ergebnisinterpretation zusätzlich geschwächt wurde. Die Währungsumrechnung wurde nicht entsprechend der zugrunde liegenden Versorgungssituation vorgenommen. Alle Kosten wurden in US-Dollar umgerechnet, obgleich die Analyse laut Angaben der Autoren für eine europäische Versorgungssituation erstellt wurde. Das Basisjahr der Preise wurde von den Autoren nicht explizit benannt.

Sie verglichen die Ergebnisse nicht mit denen aus anderen Publikationen. Auch die Übertragbarkeit der Resultate auf andere Versorgungssituationen wurde von den Autoren nicht erörtert. Die Ergebnisdarstellung erfolgte selektiv. Es war unklar, ob die Schlussfolgerungen sich verallgemeinern lassen, zumal Limitationen der Ergebnisinterpretation von den Autoren nicht

diskutiert wurden. Die Ergebnisdarstellung war offensichtlich subjektiv und lässt einen Interessenkonflikt vermuten.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt. Aufgrund der Adressangaben sind jedoch Interessenkonflikte anzunehmen.

6.4.2.4.3 de Rie et al.⁶⁰

de Rie M, de Hoop D, Jonsson L, Bakkers E, Sorensen M: Pharmacoeconomic evaluation of calcipotriol (Daivonex / Dovonex) and UVB phototherapy in the treatment of psoriasis: a Markov model for The Netherlands. In: Dermatology 202 (2001) Nr. 1: S. 38-43⁶⁰.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen in einer Kosten-Minimierungs-Analyse die Behandlungsoptionen einer Kombination topischen CAL mit Breitband-UVB-Bestrahlung (2 x / Woche) mit einer Breitband UVB-Bestrahlung (3 x / Woche) in Kombination mit Basistherapeutika. Die Gabe von CAL reduziert die Anzahl der notwendigen UVB-Bestrahlungen, so dass gegebenenfalls die eingesparten UVB-Bestrahlungen die Kosten der CAL-Gabe überkompensieren. Die gesundheitsökonomische Evaluation nahm die gesamtgesellschaftliche Perspektive der Niederlande ein.

An der klinischen Studie nahmen kanadische Patienten mit mittlerer bis schwerer Psoriasis teil. Die Wirtschaftlichkeitsanalyse zielte auf eine hypothetische Patientenkohorte mit mittlerer bis schwerer Psoriasis ab, die von den Autoren nicht weiter spezifiziert wurde. Inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entspricht wurde ebenfalls nicht erörtert. Es fehlten in der Publikation Angaben darüber, wann die Effektivitäten und quantitativen Ressourcenverbräuche in der klinischen Studie erhoben wurden. Den Preisen wurde 1999, den indirekten Kosten 1996 zugrunde gelegt. Die Studie modelliert ein ambulantes Setting in den Niederlanden.

Die klinische Effektivität basierte auf einer einzelnen randomisierten, multizentrischen klinischen Studie mit 164 Studienteilnehmern. Weitere Informationen über die Stichprobenbildung können aus der Originalpublikation entnommen werden²⁵¹. Ausgeschlossen wurden Studienteilnehmer, die bei Therapieversagen oder Rückfall zusätzliche Behandlungen der Psoriasis erhielten. Die Autoren machten keine Angaben über die Anzahl ausgeschlossener Studienteilnehmer, Studienabbrecher sowie die Handhabung unvollständiger Daten. Ferner fehlten Angaben darüber, inwieweit sich die Teilnehmer der beiden Studienarme bezüglich Alter, Geschlecht und Krankheitsprogression unterschieden. Die UVB-Bestrahlung erfolgte über einen Zeitraum von maximal zwölf Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von ebenfalls zwölf Wochen. Die Bewertung der Behandlungsergebnisse erfolgte doppelblind, d. h. weder Untersucher noch Studienteilnehmer hatten Informationen über die Studienarmzugehörigkeit.

Die Autoren demonstrierten, dass beide Behandlungsalternativen eine ähnliche klinische Effektivität zeigen, so dass sie eine Kosten-Minimierungs-Analyse durchführen. Die jeweiligen Gesamtkosten werden mit einem Markov-Modell über einen Gesamtzeitraum von 20 Wochen ohne Angaben der Zykluslänge berechnet. Die Berechnungen führte Stockholm Health Economics Consulting mit Hilfe der Software DATA 3.5 der Firma Treeage durch.

Initial erhielten die hypothetischen Studienteilnehmer zunächst die Therapie der ersten Wahl (UVB plus CAL oder UVB plus Basistherapeutika). Bei Rückfall erhielten die Studienteilnehmer erneut UVB-Bestrahlungen. Führt eine UVB-Bestrahlung nicht innerhalb von zwölf Wochen zum Therapieerfolg, erhielten die Studienteilnehmer gemäß einer Konsensusgruppe PUVA (maximal acht Wochen pro Therapiezyklus) als Therapie der zweiten Wahl. Die Preise waren der Literatur entnommen. Der Zeitaufwand für nicht-häusliche Bestrahlungen und An- und Abfahrt wurde in den direkten Kosten zu 100 % als verlorene Arbeitszeit berücksichtigt. Die Preise für die Lokalthherapeutika wurden einer offiziellen niederländischen Arzneimittelliste entnommen. In einer einfachen Sensitivitätsanalyse bildeten die Autoren bei fünf Inputvariablen je ein „Best“- und „Worst-Case“-Szenario.

Ergebnisse

Die CAL-Gruppe benötigte durchschnittlich (Median) lediglich zwölf Bestrahlungen um ihren PASI-Wert um 80 % zu senken, während die Kontrollgruppe 19 Bestrahlungen brauchte. Auch die kumulative Strahlendosis war in der CAL-Gruppe niedriger (Median 1,570 versus 5,430 mJ/cm²). Nach zwölf Wochen befanden sich 44 % (59 %) der CAL-Gruppe (Kontrollgruppe) in der Remissionsphase. Die neben der Wirksamkeit der Therapie der ersten Wahl war auch die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Anzahl Bestrahlungen und Lokaltherapeutika) direkt der klinischen Studie entnommen (Tabelle 18: Quantitativer Ressourcenverbrauch und Preise (NL, 1999)). Die Übergangswahrscheinlichkeiten von der Initialtherapie in die Remissionsphase, zum Therapieversagen und Rückfallhäufigkeit waren lediglich grafisch dargestellt.

Tabelle 18: Quantitativer Ressourcenverbrauch und Preise (NL, 1999).

| | Preis in EURO *) | Quantitativer Ressourcenverbrauch |
|---|---------------------|---|
| UVB-Therapie (je Termin) | 8,67 | Calcipotriolgruppe: zwölf Termine Kontrollgruppe: 19 Termine |
| Calcipotriol (inklusive 6 % MwSt.) | 0,38 je g | 51,8 g |
| Basistherapeutika (inklusive 6 % MwSt.) | 0,054 je g | 51,1 g |
| Heim-UVB-Therapie (pro Woche) | 70,34 | 10 % der Patienten |
| PUVA (pro Woche) | 16,86 | Acht Wochen |
| Abwesenheit von der Arbeit | 14,93 pro h | 110 Minuten je Termin |

NL = Niederlande. PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A. UVB = Ultraviolettlicht B.
Quelle: de Rie et al.⁶⁰

Die erwarteten Gesamtkosten für einen Zeitraum von 20 Wochen beliefen sich im CAL-Arm auf 1.175,90 EURO und im Kontrollarm auf 1.212,14 EURO. Die UVB-Anwendungen fallen im CAL-Arm um 320,67 EURO niedriger aus als im Kontrollarm. Durch Verbrauch von CAL und eine verstärkte Inanspruchnahme der Sekundärtherapie PUVA wurde davon jedoch der Hauptteil der Kosteneinsparungen wieder aufgezehrt.

In der Sensitivitätsanalyse reagierte der Basisfall sehr sensitiv auf die Variation des Preises für UVB-Bestrahlungstermine, für PUVA und Basistherapeutika. Je höher der Preis je UVB-Bestrahlungstermin oder Basistherapeutika war und je niedriger der Preis für PUVA, desto günstiger fielen die Gesamtkosten für die Kombination mit CAL aus. Gemäß einer Compliance-studie erhielten 10 % der niederländischen Patienten mit Psoriasis die notwendige Ausstattung für eine häusliche UVB-Bestrahlung. Häusliche Bestrahlung und Verlängerungen des Zeithorizonts nivellieren tendenziell den Unterschied zwischen beiden Behandlungsalternativen. Die Preise zeigten sich damit die Schlüsselparameter im ökonomischen Modell.

Aus den Ergebnissen schlossen die Autoren, dass CAL in Kombination mit UVB eine kostenneutrale Alternative ist. Zusätzliche Vorteile liegen auf Seiten der Betroffenen, da die Kombinationsbehandlung CAL und UVB nicht nur weniger zeitaufwändig, sondern das aufgrund einer geringeren Strahlendosis auch das Risiko von Hautkrebs und -alterung niedriger ist.

Kommentar

Die Wahl der Vergleichsalternative wurde von den Autoren mit der klinischen Äquivalenz der beiden Behandlungsalternativen begründet, wobei sich die Kombinationstherapie durch eine geringere, d. h. hautverträglichere Strahlendosis auszeichnet. Die Effektivitätsdaten basierten auf einer randomisierten, multizentrischen, klinischen Studie, die der Studienfrage angemessen war. Angaben über die Repräsentativität der Studiengruppe und Äquivalenz der beiden Studiengruppen fehlten. Obwohl es sich um ein RCT handelte, war nicht eindeutig nachvollziehbar, ob die Effektivität für alle Studienteilnehmer oder exklusive Studienabbrecher ermittelt wurde. Aufgrund der klinischen Äquivalenz der beiden Behandlungsalternativen, verglich die ökonomische Analyse lediglich die Kosten. Alle Kostenkategorien und -arten wurden in die Analyse eingeschlossen und getrennt nach quantitativen Ressourcenverbräuchen und Preisen dargestellt. Es wurde weder eine statistische Analyse noch eine Sensitivitätsanalyse der quantitativen Ressourcenverbräuche durchgeführt. Dieses limitiert die Interpretation der Ergebnisse der Kostenminimierungsanalyse. Die Preise hingegen wurden

einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Aufgrund des unterjährigen Zeithorizonts war eine Diskontierung nicht notwendig. Das Basisjahr der direkten Kosten unterschied sich vom Basisjahr der indirekten. Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse nicht mit denen aus anderen Wirtschaftlichkeitsanalysen. Die Übertragbarkeit der Resultate auf andere Settings und auf die Zielgruppe sowie Limitationen der Wirtschaftlichkeitsanalyse wurden von den Autoren nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Die gesundheitsökonomische Evaluation wurde von Leo Pharmaceutical Products finanziert.

6.4.2.4.4 Hartmann et al.¹²²

Hartmann M, Prins M, Swinkels O, Severens J, De Boo Th, van der Wilt G et al.: Cost-effectiveness analysis of a psoriasis care instruction programme with dithranol compared with UVB phototherapy and inpatient dithranol treatment. In: British Journal of Dermatology 147 (2002) Nr. 3: S. 538-544¹²².

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen die Wirtschaftlichkeit von drei Therapiealternativen für Patienten mit mittlerer bis schwerer Psoriasis (Dithranol Minutentherapie, UVB und stationäre Therapie mit Dithranol). In der Dithranolminutentherapie über maximal acht Wochen erfolgte die ambulante Behandlung der Studienteilnehmer in einer Tagesklinik zweimal in der Woche mit 0,1 % bis 5 %-Dithranolcreme, die nach 15 bis 45 Minuten wieder abgewaschen wurde. An den übrigen fünf Wochentagen wandten die Studienteilnehmer die Dithranolcreme zuhause selbst an. Die Bestrahlung mit UVB erfolgte in den teilnehmenden Zentren ebenfalls in einem ambulanten Setting über einen Zeitraum von maximal zwölf Wochen. In der stationären Therapie über maximal acht Wochen wurde 0,05 % bis 5,0 % Dithranol in Vaseline auf die Haut aufgebracht und verblieb dort 24 Stunden. Die Auswahl der Vergleichstherapien UVB und stationäre Therapie mit Dithranol erfolgte entsprechend der gängigen Praxis. In der Kostenwirksamkeitsanalyse wurde die gesellschaftliche Perspektive eingenommen, indem direkte medizinische Behandlungskosten, Kosten, die den Studienteilnehmern entstanden, und indirekte Kosten (Fehlen am Arbeitsplatz) berücksichtigt wurden.

Die klinische Studie schloss 238 Patienten ein, davon 160 Männer und 78 Frauen mit einem durchschnittlichem Alter von 46,7 (+ / - 14,3) Jahren. Der Schweregrad der Studienteilnehmer wurde mit Hilfe des PASI-Werts erfasst. Der durchschnittliche Ausgangswert der Studiengruppe lag bei 15,3 (SD 6,9). 100 Studienteilnehmer wurden der Minutentherapie Dithranol, 78 der UVB-Gruppe und 60 der stationären Behandlung Dithranol zugeordnet. Angaben über Ein- und Ausschlusskriterien, Begründungen für die unterschiedliche Belegung der Therapiegruppen und Repräsentativität der Studienteilnehmer in Bezug auf Indikation und Leistungsanspruchnahme wurden in der Publikation nicht dokumentiert. Die Studie wurde in den Niederlanden durchgeführt und verglich zwei ambulante mit einer stationären Therapiealternative.

Im Zeitraum April 1996 bis Dezember 1999 wurden in der Einzelstudie sowohl die klinische Wirksamkeit als auch der Ressourcenverbrauch parallel ermittelt. Nach erfolgreicher Initialtherapie wurden die Studienteilnehmer jeweils ein Jahr lang bzw. bis zum Rückfall monatlich untersucht. Das Basisjahr der Preise war 1998.

Die Autoren machten keine Angaben darüber, ob eine Berechnung der Stichprobengröße stattfand, noch beschrieben sie die Stichprobenbildung. Das offene, multizentrische RCT wurde in zwei außeruniversitären Tageszentren und vier universitären Zentren mit einer Tagespflegeeinrichtung in den Niederlanden durchgeführt. Insgesamt schloss die Studie 238 von 250 Patienten ein. Die Randomisierung, die Zuordnung zu einer der drei Gruppen, erfolgte mit verschlossenen Umschlägen.

Die Wirksamkeit wurde auf der Basis der ITT (Intention-to-treat) für 216 Patienten berechnet, indem die klinische Ansprechrate, d. h. Verbesserung um mindestens 90 % ausgehend vom Ausgangsbefund bzw. die Anzahl symptomfreier Tage in der Nachbeobachtungszeit ermittelt wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug bis zu einem Jahr. Insgesamt 13 Patienten brachen

während der Therapie vorzeitig ab und 16 Patienten konnten nicht nachbeobachtet werden. Über die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen und eine Verblindung der Bewertung machten die Autoren keine Angaben.

Die Kosten wurden separat nach Mengen und Preisen dargestellt. Die Kostenkategorien sind Dithranol, UVB-Bestrahlung, Betreuungszeit im Tageszentrum, Konsultationen, Arztkontakte mit Allgemeinmedizinern, Hautärzten sowie anderen Spezialisten, häusliche Pflege (Pflegedienst und Angehörige), Fahrtkosten und übrige Ausgaben, wie beispielsweise neue Kleidung und nicht-verschreibungspflichtige Arzneien. Die Quantitäten wurden direkt in der Studie erhoben, indem die Krankenschwestern entsprechende Formulare bzw. die Studienteilnehmer in der Nachbeobachtungszeit Tagebücher führten. Die Preise wurden von den beteiligten Krankenhäusern und Tagespflegestätten übernommen. Für die Tagespflegestätten konnten keine Fixkosten veranschlagt werden; Für die Kliniken wurden die Fixkosten prozentual aufgeschlagen. Indirekte Kosten wurden ebenfalls eingeschlossen, indem die Abwesenheit von der Arbeit mit dem durchschnittlichen nationalen Stundenlohn bewertet wurde. Alle Preise wurden von der Währung Holländischer Gulden (DFL) in EURO mit einem Umrechnungskurs von 1 EURO = 2,2 DFL umgerechnet.

Fehlende Ressourcenverbräuche wurden mit Durchschnittswerten ersetzt. Studienteilnehmer mit einer extrem hohen Anzahl an fehlenden Dokumentationswerten (die oberen 5 %) wurden von der Wirtschaftlichkeitsanalyse ausgeschlossen. Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr war eine Diskontierung nicht erforderlich.

Ergebnisse

Die primären Studienergebnisse wurden von den Prüfarzten in Form der Ansprechrates und der Anzahl symptomfreier Tage nach erfolgreicher Initialtherapie bis zum Rückfall quantifiziert. Die Ansprechrates auf die Initialtherapie betrug 57 % in der Gruppe Minutentherapie, 57 % in der UVB-Gruppe und 85 % in der stationären Behandlungsgruppe mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden ersten Gruppen und der stationären Gruppe. Die symptomfreien Tage betragen in der Gruppe Minutentherapie durchschnittlich 160 Tage (Median: 119, Bandbreite: 0 bis 357), in der UVB-Gruppe 136 Tage (Median: 81, Bandbreite: 0 bis 226) und in der stationären Behandlungsgruppe 241 Tage (Median: 241, Bandbreite: 99 bis 350) (siehe Tabelle 19: Primäre Studienergebnisse.). Die Anzahl symptomfreier Tage war in der UVB-Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der stationären Behandlungsgruppe. Weitere Details zu den primären Studienergebnissen sind einer separaten Publikation zu entnehmen²⁹¹.

Tabelle 19: Primäre Studienergebnisse.

| Studiengruppe | Kurzkontakt | UVB-Therapie | Stationär |
|---------------------------|-------------|--------------|-----------|
| Fallzahl (n) | 100 | 78 | 60 |
| Remissionsrate in % | 57 | 57 | 85 |
| Anzahl symptomfreier Tage | | | |
| Mittlerer Durchschnitt | 160 | 136 | 241 |
| Median | 119 | 81 | 241 |

UVB = Ultraviolettlicht B.
Quelle: Hartmann et al.¹²²

Die durchschnittlichen Kosten der Initialtherapie betragen durchschnittlich je Studienteilnehmer 1.641 EURO in der Gruppe der Minutentherapie, 1.258 EURO in der UVB-Gruppe und 7.706 EURO in der stationären Behandlungsgruppe. Inklusive der Ressourcenverbräuche während der symptomfreien Tage und nach Rückfall ergaben sich je Studienteilnehmer durchschnittliche Gesamtkosten in Höhe von 1.776 EURO für die Gruppe Minutentherapie, 1.273 EURO für die UVB-Gruppe und 7.964 EURO bei der stationären Gruppe. Darin sind indirekte Kosten in Höhe von 594 EURO in der Gruppe Minutentherapie, 321 EURO in der UVB-Gruppe und 796 EURO in der stationären Behandlungsgruppe enthalten (siehe Tabelle 20: Ressourcenverbräuche und deren Kosten.).

Um einer Verbesserung der Remissionsrate zu erreichen, müssen für die stationäre Behandlung 6.065 EURO mehr aufgewendet werden als in der Kurzkontaktgruppe, um eine um

28%-Punkte höhere Ansprechrate zu erreichen. Die Kosten der Gruppe Minutentherapie unterschieden sich statistisch nicht signifikant von denen der UVB-Gruppe (Wilcoxon Test), wengleich erstere in einer Kosten-Minimierungs-Analyse teurer ausfällt. Die Kosteneffektivitäten in Bezug auf die Anzahl symptomfreier Tage unterschieden sich zwischen den drei Gruppen statistisch nicht signifikant. In der Kosten-Minimierungs-Analyse war die Gruppe Minutentherapie teurer als die UVB-Gruppe, aber kostengünstiger als die Behandlung der stationären Gruppe.

Tabelle 20: Ressourcenverbräuche und deren Kosten.

| | Preis je Einheit | Studiengruppe Kurzkontakt Behandlung n = 94 | Studien- gruppe UVB *) Behandlung n = 70 | Studien- gruppe stationäre Behandlung n = 52 |
|--|---|--|--|--|
| Durchschnittlicher quantitativer Ressourcenverbrauch je Studienteilnehmer | | | | |
| Dithranol (je 40 g) | 4,19 EURO - 9,06 EURO | - | - | 22 |
| Krankenhaustage | 179 | - | - | 35 |
| UVB-Bestrahlungen | 19 EURO plus 12 EURO je 10 min UVB-Behandlung | - | 29 | - |
| Kontakte Tagesklinik | 19 EURO | 20 | - | - |
| Ambulante Arztkontakte | 16 EURO bis 59 EURO | 10 | 3 | 18 |
| Arbeitszeit in Stunden | 18 EURO/Stunde | 34 (n = 75) | 18 (n = 58) | 48 (n = 20) |
| Unbezahlte Arbeitszeit in Stunden | | 9 | 10 | 60 |
| Freizeit in Stunden | | 75 | 56 | 0 |
| Durchschnittliche Kosten je Studienteilnehmer je Behandlungsphase in EURO | | | | |
| Initialtherapie | | 1.641 | 1.258 | 7.706 |
| In Clearance-Phasen | Pro Monat | 19 | 5 | 25 |
| Nach Rückfall | Pro Monat | 264 | 219 | 220 |
| Total | | 1.776 | 1.273 | 7.964 |
| Davon indirekte Kosten | | 594 | 321 | 796 |

UVB = Ultraviolettlicht B.
Quelle: Hartmann et al.¹²²

In einer einseitigen Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der geschätzten Kosteneffektivitäten getestet. Nachfolgende Kostenkategorien wurden variiert: Hautarztkontakte, UVB-Preise, Kurzkontakt Behandlung und Hospitalisierung. Es wurden jeweils die niedrigsten und höchsten Werte für Gebühren, Kosten in Lehrkliniken und allgemeinen Kliniken angesetzt. Der Einfluss der Preise auf die durchschnittlichen Gesamtkosten je Studienteilnehmer war begrenzt. Mit dem „Bootstrapping“-Verfahren wurden in 1.000 Stichproben aus den Originaldaten die inkrementelle Kosteneffektivitäten neu berechnet. Der Vergleich ICER der symptomfreien Tage in der Minutentherapie versus stationäre Behandlung ergab, dass in 75 % der Fälle der Gruppe Minutentherapie zwar höhere Kosten, aber auch mehr symptomfreie Tage erreicht wurden. Der Vergleich Minutentherapie versus UVB ergab, dass in 19 % der Fälle die Gruppe Minutentherapie weniger symptomfreie Tage bei höheren Kosten aufwies.

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass die Minutentherapie Dithranol gegebenenfalls eine Alternative zur stationären Therapie mit Dithranol ist. Aufgrund der höheren Therapiekosten war jedoch die Minutentherapie Dithranol nicht die erste Wahl im Vergleich zur UVB-Therapie.

Kommentar

Obwohl nicht ausdrücklich eine Begründung für die Wahl der alternativen Therapien gegeben wurde, repräsentierten diese offensichtlich die gegenwärtige Praxis in den Niederlanden, die mit Deutschland vergleichbar sein könnte. Das Studiendesign war in Bezug auf die Fragestellung angemessen gestaltet, da die Kostenwirksamkeitsanalyse auf einem RCT basierte. Es war unklar, inwieweit die Studienteilnehmer die Zielpopulation bzw. die Zielpopulation die

Psoriasispatienten repräsentierten. Die statistische Analyse der Wirksamkeiten trug Verzerrungen und Störvariablen weitgehend Rechnung.

Alle relevanten Kostenkategorien waren entsprechend der Studienperspektive in der Analyse eingeschlossen. Zudem wurden die Quantitäten und die Preise separat dokumentiert. Die Umrechnung von der Landeswährung auf Euro sowie die Anpassung an das Basisjahr 1998 erfolgten ebenfalls adäquat. Soweit erkennbar lagen den Kosten die tatsächlichen Kosten zugrunde. Aufgrund in der Publikation fehlender Angaben kann nicht beurteilt werden, ob die Gemeinkosten im ausreichenden Maß einbezogen wurden. Eine statistische Analyse der Ressourcenverbräuche wurde nicht vorgenommen. In der Sensitivitätsanalyse wurden die Quantitäten und Preise mit Hilfe des „Bootstrapping“-Verfahrens kombiniert, die Preise wurden zusätzlich in einer einseitigen Sensitivitätsanalyse untersucht. Die Autoren verglichen die Studienergebnisse nicht mit denen aus anderen Studien. Eine Verallgemeinerung bzw. Übertragung der Studienresultate auf andere Settings wurde von den Verfassern nicht diskutiert. Die Ergebnisdarstellung war selektiert, da beispielsweise die mit der Initialtherapie erreichten PASI-Werte fehlten. Die Schlussfolgerungen limitierten die Autoren nicht auf die Gruppe der Studienteilnehmer. Auch wurden weitere Einschränkungen der Studie nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über einen möglichen Interessenkonflikt.

6.4.2.4.5 Mavena¹⁹⁰

Mavena AG (Hrsg.): Aufnahme der standardisierten, kontrollierten ambulanten Balneo-Phototherapie in die Pflichtleistungskatalog (KLV) der Krankenkassen für die Behandlung mittelschwerer und schwerer Psoriasis. 2002¹⁹⁰.

Fragestellung und Methodik

Ziel der Analyse war ein Vergleich einer standardisierten, kontrollierten, ambulanten Balneo-Phototherapie (drei- bis fünfmal wöchentlich ca. 15 Minuten 15 % Mg-reiches Solebad und anschließender Schmalband UVB 311 nm Lichtbestrahlung) mit PUVA (systemisches Psoralen plus UVA 320 bis 400 nm Lichtbestrahlung) in einer hypothetischen Kohorte. Die gesundheitsökonomische Evaluation wurde zur Begründung eines Antrags auf Kostenerstattung im Rahmen des Schweizer Pflichtleistungskatalogs der Krankenkassen erstellt. Die PUVA-Therapie wurde als Vergleichsalternative gewählt, da dieser Behandlungsansatz der Balneo-Phototherapie sehr ähnlich und weit verbreitet ist. Implizit wurde in der Analyse die Perspektive der Kostenträger, d. h. der Krankenkassen eingenommen.

Die Wirksamkeitsdaten wurden einer einarmigen klinischen Anwendungsbeobachtung entnommen, die in einem einzelnen Studienzentrum durchgeführt wurde. Die Studiengruppe umfasste 327 Betroffene mit mittlerer bis schwerer, unkontrolliert verlaufender Psoriasis mit 328 symptomatischen Episoden. Von den Studienteilnehmern waren 56 % Männer und 44 % Frauen. Die Hauttypen I / II waren mit 4 %, Hauttyp III mit 46 % und Hauttypen IV / V mit 50 % vertreten. Alle Patienten benutzten Basistherapeutika (Pflegecremes usw.). Zusätzlich verwendeten 25 % der Studiengruppe begleitend Kortikosteroide sowie 56 % andere lokale und systemische Therapien zur Behandlung der Psoriasis. Vor Therapiebeginn wurde der Krankheitsschweregrad ermittelt. Der durchschnittliche PASI-Wert betrug 15,2. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die von niedergelassenen Ärzten zu diesem Therapiezentrum überwiesen wurden. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien gaben die Autoren nicht an. Die Studiengruppe entsprach der Zielpopulation, Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, wenngleich die nicht randomisierte, klinische Anwendungsbeobachtung in einem ambulanten Setting in Deutschland stattfand. Es fehlten in der Publikation Angaben darüber, ob die Repräsentativität und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Schweizer Verhältnisse geprüft wurde. Eine nachträgliche Stichprobengrößenbestimmung ergab bei n = 327 Studienteilnehmern eine PASI-Abweichung nach abgeschlossener ambulanter Balneo-Phototherapie von 2,035 Prozentpunkten im 95 %-CI bei einer SD von 18,8. Im Studienzeitraum wurden

offensichtlich alle unabhängig voneinander eingewiesenen Patienten mit mittlerer bis schwerer Psoriasis in die Studie eingeschlossen.

Die Erhebung der Wirksamkeitsdaten und Ressourcenverbräuche (Anzahl der Anwendungen) fand zwischen Januar 1999 und April 2001 statt. Eine Nachbeobachtung der Patienten insbesondere bezüglich einer Veränderung des Krankheitsbildes erfolgte nicht. Die Preise und Honorare bildeten jedoch die Schweizer Situation von 2003 ab und wurden in Schweizer Franken (CHF) angegeben. Die Ressourcenverbräuche und Preise wurden in der Publikation weder einer deskriptiven noch einer analytischen statistischen Analyse unterzogen. Auch Angaben über die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse fehlten.

Bei allen Studienteilnehmern mit abgeschlossener Balneo-Phototherapie wurde der Behandlungserfolg erfasst. Kriterien dafür, wann eine ambulante Balneo-Phototherapie als abgeschlossen galt, gaben die Autoren nicht an. Einige Studienteilnehmer unterbrachen zwischenzeitlich ihre ambulante Balneo-Phototherapie. Eine Unterbrechung von länger als 31 Tagen wurde als neuer Therapieversuch interpretiert ($n = 1$). Insgesamt 13 Patienten hatten bereits Vorerfahrungen mit der Balneo-Phototherapie, die aber mehr als 31 Tage zurücklagen. Die Autoren führten an, dass die beiden Therapiealternativen, ambulante Balneo-Phototherapie und PUVA, die gleiche Wirksamkeit zeigen, so dass sie in einer Kosten-Minimierungs-Analyse lediglich die direkten medizinischen Kosten verglichen. Die Kosten für die ambulanten Therapiealternativen wurden separat nach Mengen und Preisen dargestellt. Die Kosten einer Anwendung der Balneo-Phototherapie in einer Behandlungseinrichtung wurden von den Autoren aus den gesamten Betriebskosten eines Jahrs unter 90 % Auslastung ohne Angabe eines Basisjahrs ermittelt. Ausgenommen die Balneo-Phototherapie basierten alle quantitativen Ressourcenverbräuche auf Annahmen. Die Preise für ärztlichen Leistungen basierten auf TARMED (Einzelleistungstarif, der für sämtliche in der Schweiz erbrachten ambulanten ärztlichen Leistungen Gültigkeit hat) mit einem Tax-Punktwert in Höhe von 1,00 CHF. Weitere Quellen für die Preise wurden nicht angegeben. Indirekte Kosten im gesundheitsökonomischen Sinn (Abwesenheit vom Arbeitsplatz) berechneten die Autoren nicht. Stattdessen wurde angeführt, dass die sekundären Krankheiten einer PUVA die indirekten Kosten ausmachen, wie beispielsweise erhöhtes Hautkarzinomrisiko, schlechtere Lebensqualität infolge von Depressionen und Angst bzw. verlorene Arbeitstage infolge eines Rückfalls oder infolge von Depression. Eine Berechnung der von den Autoren anders definierten indirekten Kosten erfolgte nicht.

Ergebnisse

Alle Studienteilnehmer schlossen die ambulante Balneo-Phototherapie ohne Komplikationen ab und nahmen durchschnittlich 29,5 Anwendungen in Anspruch, d. h. pro Therapiewoche durchschnittlich 3,24 Anwendungen. Während der ersten zwölf Anwendungen unterbrachen 16 % der Teilnehmer die Therapie für mehr als fünf Tage. Die Studienteilnehmer konnten durch die ambulante Balneo-Phototherapie den PASI-Wert um 87,4 % (Median, 95 %-iges CI: 89,5, 85,9) reduzieren. 248 Patienten (76 %) erreichten mindestens eine 75 %-ige PASI-Reduktion, während 82 Studienteilnehmer (25 %) eine Verbesserung von 95 % oder mehr erreichten. Bei 32 Studienteilnehmern verschwanden die Krankheitssymptome vollständig. Bezüglich der Körperregionen erreichten alle Studienteilnehmer eine 100 %-ige Besserung am Körperstamm und an den Prädilektionsstellen eine mittlere Verbesserung von 87,5 % (Median). Die Autoren zogen aus den Ergebnissen den Schluss, dass die ambulante Balneo-Phototherapie eine wirksame und verträgliche Option für mittelschwere bis schwere Psoriasis ist, sowohl als Einzeltherapie als auch in Kombination mit anderen Behandlungsoptionen.

Die Kosten einer ambulanten PUVA bei 25 Anwendungen werden mit 1.874,56 CHF (siehe Tabelle 21: Kosten ambulante PUVA versus ambulante Balneo-Phototherapie.), die einer stationären PUVA in Höhe von 8.036 CHF (nur Therapie- und Arztkosten) und die Gesamtkosten einer stationären PUVA mit 18.000 CHF beziffert. Die Therapiekosten einer ambulanten Balneo-Phototherapie bei 25 Anwendungen betragen 2.801,27 CHF (siehe Tabelle 21: Kosten ambulante PUVA versus ambulante Balneo-Phototherapie.).

Tabelle 21: Kosten ambulante PUVA versus ambulante Balneo-Phototherapie.

| Leistungsbeschreibung | Anzahl | Preise in CHF | Kosten in CHF |
|--|--------|---------------|-----------------|
| Ambulante PUVA | | | |
| Untersuchung Facharzt | 2 | 47,79 | 95,58 |
| Bestimmung Erythemdosis | 1 | 23,90 | 23,90 |
| Photochemotherapie | 25 | 51,28 | 1.282,00 |
| Konsultationen Facharzt (10 min) | 4 | 35,52 | 142,08 |
| Psoraderm 5 (50 Tabletten) | 1 | 64,00 | 64,00 |
| Excipial U Lipolotion 500 ml | 2 | 51,00 | 102,00 |
| Betnovate Scalp Application 100 ml | 1 | 65,00 | 65,00 |
| Fortsetzung Tabelle 21 : Kosten ambulante PUVA versus ambulante Balneo-Phototherapie. | | | |
| Med. Sonnenbrille, Sonnencreme | | 100,00 | 100,00 |
| Summe ambulante PUVA | | | 1.874,56 |
| Ambulante Balneo-Phototherapie | | | |
| Untersuchung durch Facharzt | 2 | 47,79 | 95,58 |
| Bestimmung Erythemdosis | 1 | 23,90 | 23,90 |
| Ambulante Balneo-Phototherapie | 25 | 104,43 | 2.610,75 |
| Konsultationen Facharzt | 2 | 35,52 | 71,04 |
| Summe ambulante Balneo-Phototherapie | | | 2.801,27 |

CHF = Schweizer Franken. PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A.

Quelle: Mavens¹⁹⁰

Aus dem Vergleich der beiden Therapieformen in einem ambulanten Setting schlossen die Autoren, dass die Balneo-Phototherapie zu einer moderaten Kostenerhöhung führt (50 % = 924,04 CHF je Therapiezyklus). Im Vergleich mit PUVA in einem stationären Setting, bewirkt die Balneo-Phototherapie eine sechsfache Reduktion der Therapiekosten.

Kommentar

Die Wahl der Vergleichstherapie begründen die Autoren mit der Ähnlichkeit der beiden Therapieoptionen und damit, dass die PUVA weit verbreitet ist und gegenwärtig einen Behandlungsstandard darstellt. Es war aber unklar, ob die PUVA in der Schweiz üblicherweise wie in Deutschland im ambulanten oder stationären Setting durchgeführt wird. Die Wahl der Vergleichstherapie wird damit nicht der Fragestellung gerecht. Es bleibt weiterhin offen, ob a) das Solebad in der ambulanten Balneo-Phototherapie im Vergleich zur trockenen UVB-Bestrahlung und b) ob das Starksolebad im Vergleich mit einem Leitungswasserbad einen zusätzlichen Beitrag zur Wirksamkeit erbringt.

Die Wirksamkeit der ambulanten Balneo-Phototherapie basierte auf einer Anwendungsbeobachtung. Die Motivation für diese Vorgehensweise wurde nicht erläutert. Da die Rückfallquote in der klinischen Studie nicht erfasst wurde, fehlte ein wesentlicher Erfolgsparameter. Die Kosten-Minimierungs-Analyse erfordert ein vergleichendes Studiendesign, so dass die durchgeführte klinische Studie nicht diesen Anforderungen entsprach. Ob die Studienteilnehmer die Zielgruppe der Patienten mit mittlerer bis schwerer Psoriasis repräsentierten, war möglich, aber nicht sicher. Bei vielen Studienteilnehmern war der Krankheitsverlauf trotz Therapie (Kortikosteroide und andere Wirkstoffe) nicht unter Kontrolle, so dass die Studienklientel stärker betroffen sein dürfte, als durchschnittliche Patienten mit mittlerer bzw. schwerer Psoriasis. Die statistische Analyse der klinischen Wirksamkeit handhabte die möglichen Verzerrungen und Störvariablen angemessen. Die Autoren legten nicht offen, welche Quellen der Wirksamkeit der PUVA zugrunde lagen.

Da die Kosten aus der Perspektive der Krankenkassen analysiert wurden, fehlten Langzeit- bzw. Folgekosten, wie beispielsweise die Behandlung von Hautkarzinomen. Alle unmittelbar für die ambulante Balneo-Phototherapie und PUVA relevanten Kostenarten waren in die Analyse eingeschlossen und wurden getrennt nach Quantitäten und Preisen dargestellt. Eine statistische Analyse der Ressourcenverbräuche wurde nur für die ambulante Balneo-Phototherapie durchgeführt und nicht für eine PUVA. Eine Sensitivitätsanalyse fehlte gänzlich. Die Preise der ambulanten Balneo-Phototherapie reflektierten die betriebswirtschaftliche Situation des Herausgebers, d. h. eines einzelnen Therapiezentrum für ambulante Balneo-Phototherapie. Die übrigen Preisangaben basierten auf unterschiedlichen Quellen. Eine Sensitivitätsanalyse der Preise wurde nicht durchgeführt. Eine Diskontierung der Kosten war

nicht notwendig, da der Zeithorizont weniger als zwölf Monate betrug. Zur Bewertung der ärztlichen Leistungen wurden näherungsweise Honorare herangezogen. Als Basisjahr für die Preise wurde 2003 angegeben.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse nicht mit denen aus anderen Studien, noch wurden die Übertragbarkeit auf andere Settings oder Limitationen diskutiert. Die Resultatspräsentation war sehr kurz, so dass eine Ergebnisselektion nicht auszuschließen ist. Verwirrend waren die von den Autoren angeführten Vergleiche hinsichtlich der Versorgungssituation der Gesundheitsleistung PUVA; wahlweise wurde mit einem stationären bzw. mit einem ambulanten Setting argumentiert.

Aufgrund der aufgeführten Lücken und fehlenden Angaben war die vorliegende gesundheitsökonomische Evaluation als Entscheidungsgrundlage nicht valide.

Interessenkonflikt

Herausgeber der Kosten-Minimierungs-Analyse war die Firma Mavena (Inhaberin: Cytos Biotechnology AG, Zürich-Schlieren), Betreiber von Therapiezentren für Balneo-Phototherapie. Die Analyse wurde bis dato noch nicht publiziert.

6.4.2.5 Retinoide, systemisch

Systemische Retinoide eignen sich besonders bei pustulösen, arthropathischen und erythrodermischen Verläufen der Psoriasis. Es werden 0,1 mg/kg bis 1 mg/kg Körpergewicht über bis zu zwölf Wochen verabreicht. Eine Kombination mit PUVA (RePUVA) ist sehr gut möglich, da die Wirkung der UV-Therapie durch die Retinoide verstärkt wird. Der Einsatz ist kontraindiziert bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, in der Stillzeit und bei Diabetes mellitus. Alle vier Wochen müssen Blutbild, Leber- und Fettwerte kontrolliert werden. An Nebenwirkungen sind vor allem Xerosis cutis, Pruritus, temporäres Effluvium, Osteoporose, Muskel- und Gelenkschmerzen und größere UV-Empfindlichkeit zu berücksichtigen. In der Literaturrecherche fanden sich drei gesundheitsökonomische Evaluationen (siehe Anhang, Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.), die jedoch in anderen Kapiteln bewertet werden.

6.4.2.6 Topisches Vitamin D3

Vitamin D3 hemmt die Proliferation verschiedener Zellarten und fördert gleichzeitig ihre Differenzierung. Die Vitamin-D3-Analoga wie Calcitriol, CAL und Tacalcitol lassen sich gut mit topischen Kortikosteroiden kombinieren, um die Ansprechrate zu erhöhen. Sie werden ein- bis zweimal täglich aufgetragen. Beim Auftragen auf mehr als 30 % der Körperfläche kann es zu einer Hypercalcämie kommen. Allgemein können Hautreizungen auftreten.

In der Literaturrecherche fanden sich vier gesundheitsökonomische Evaluationen zu topischen Vitamin-D3-Analoga (siehe Anhang, Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.).

6.4.2.6.1 Harrington¹²¹

Harrington C: Cost-effectiveness analysis of calcipotriol ointment and 'short-contact' dithranol in treating mild-to-moderate psoriasis. In: The British journal of medical economics 8 (1995): S. 27-32¹²¹.

Fragestellung und Methodik

Der Autor analysierte retrospektiv die Behandlungskosten britischer Studienteilnehmer (n = 275) eines multizentrischen RCT zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Psoriasis. Die Interventionsgruppe mit 138 Patienten erhielten CAL und die Kontrollgruppe mit 137 Patienten erhielt Dithranol. Die Studienteilnehmer enthielten entweder CAL zweimal täglich aufgetragen (bis zu 100 g die Woche) oder Minutentherapie Dithranol. Therapienaive Studienteilnehmer starteten mit einer Dithranolkonzentration von 0,1 % und steigerten wöchentlich auf 0,25 %, 0,5 %, 1 % bis 2 %. Der quantitative Verbrauch wurde von den Prüfarzten bestimmt. Therapieerfahrene Studienteilnehmer begannen mit einer höheren Konzentration. Es war unklar, wie lange die Studienteilnehmer behandelt wurden. Die Studienperspektive war die des britischen National Health Systems in einem primärärztlichen Setting.

Die beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der soziografischen Merkmale, Krankheitsdauer, Schweregrad und Vorbehandlung. Inwieweit die Studiengruppe der Zielpopulation entsprach, wurde vom Autor nicht diskutiert. Sowohl die Wirksamkeit als auch die Kosten wurden bei den gleichen Studienteilnehmern erfasst.

Es war unklar, ob vorab die Stichprobengröße bestimmt wurde, zumal die ökonomischen Effekte lediglich bei britischen Studienteilnehmern analysiert wurden. Es fehlten auch die übrigen Details, wie beispielsweise Studiendesign, Randomisierung, Anzahl Studienabbrecher, Verblindung, Störvariablen usw. Der Autor verweist auf die Publikation der klinischen Studienergebnisse¹⁷.

Der klinische Therapieerfolg wurden von den Prüfarzten sowie den Patienten quantifiziert und wie folgt dokumentiert: Remission, deutliche Verbesserung, leichte Verbesserung, keine Veränderung und Verschlechterung. Des Weiteren bewerteten die Studienteilnehmer die Zufriedenheit der Behandlung mit sehr gut, gut, annehmbar, schlecht und sehr schlecht.

Ergebnisse

Die Interventionsgruppe hatte eine signifikant höhere Abheilungsrate (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,0001$) und eine bessere Akzeptanz (siehe Tabelle 22: Wirksamkeit Calcipotriol versus Minutentherapie Dithranol.). Die Bandlungskosten betragen in der Interventionsgruppe durchschnittlich 100 UK-Pfund je Patient und 36 UK-Pfund in der Kontrollgruppe. Aus Tabelle 22: Wirksamkeit Calcipotriol versus Minutentherapie Dithranol. ist ersichtlich wie viel Arzneimittelkosten aufzuwenden sind, um eine Abheilung bzw. zumindest eine deutliche Verbesserung zu erreichen. Um eine Remission zu erreichen, war 275 UK-Pfund für Dithranol aufzuwenden, aber nur 187 UK-Pfund für CAL. Das Mindestniveau deutliche Verbesserung war mit ähnlich hohen Arzneimittelausgaben zu erreichen (163 UK-Pfund für CAL bzw. 165 UK-Pfund für Dithranol). Analog verhielt es sich mit der Patientenzufriedenheit.

Tabelle 22: Wirksamkeit Calcipotriol versus Minutentherapie Dithranol.

| | Anzahl | | Kosten in UK-Pfund | |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|-----------|
| | Calcipotriol (n = 138) | Dithranol (n = 137) | Calcipotriol | Dithranol |
| Deutliche Verbesserung oder Abheilung | 85 | 30 | 163 | 165 |
| Abheilung | 74 | 18 | 187 | 275 |
| Gute oder sehr gute Zufriedenheit | 91 | 33 | 152 | 150 |
| Sehr gute Zufriedenheit | 79 | 20 | 175 | 248 |

Quelle: Harrington¹²¹

Der Autor schloss aus den Ergebnissen, dass CAL im direkten Vergleich zu Dithranol kosteneffektiver war und zukünftig in die Behandlung leichter bis mittlerer Psoriasis einbezogen werden sollte. Die Studienergebnisse waren jedoch nach den Ausführungen des Autors vorsichtig zu interpretieren. Kritisch zu bewerten war das retrospektive ökonomische Studiendesign. Zudem war die Klassifikation des klinischen Outcomeparameters Abheilung, deutliche Verbesserung, leichte Verbesserung, keine Veränderung und Verschlechterung willkürlicher Natur, die nicht allgemein akzeptiert ist. Eine Verzerrung war durch die alleinige Auswertung der britischen Studienteilnehmer nicht auszuschließen. Die Kosten wiederum waren mit dem Fokus auf Arzneimittelkosten sehr eng gefasst. Hier sind zwischen den beiden Studienarmen Unterschiede zu vermuten in Bezug auf Arztkontakte usw.

Kommentar

Der Autor gab keine explizite Begründung für die Wahl der Vergleichsalternativen. Auch entsprechen die Monotherapien CAL als auch Dithranol bei schwerer Psoriasis zumindest in Deutschland nicht den Behandlungsstandards. Da die ökonomische parallel zur klinischen Studie erfolgte, war die Vergleichsalternative determiniert. Das Studiendesign war der Studienfrage angemessen, wenngleich weitere Therapiealternativen für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Psoriasis bestanden. Es blieb offen, inwieweit die Studienstichprobe der Zielpopulation entsprach. Obwohl eine klinische Studie durchgeführt wurde, war unklar, ob Studienabbrecher in die Auswertung eingeschlossen wurden oder nicht. Die Messung des

Outcomes erfolgte direkt mit der Wirksamkeitsanalyse. Diese Vorgehensweise wurde nicht begründet.

Die Kosteneffektivitätsanalyse erfolgte aus Sicht des Kostenträgers NHS, ließ aber wichtige Kostenkategorien außen vor, wie beispielsweise Komedikation, ambulante und stationäre Versorgung. Dadurch war unklar, wie sich die direkten Kosten insgesamt darstellten. Zudem wurden weder quantitative Ressourcenverbräuche und Preise angegeben noch eine statistische Analyse durchgeführt.

Der Autor verglich die Ergebnisse nicht mit denen anderer Studien und diskutierte die Übertragbarkeit auf andere Settings nicht. Die Studienergebnisse waren selektiv dargestellt. Limitationen wurden vom Autor diskutiert.

Interessenkonflikt

Der Autor machte keine Angaben über einen möglichen Interessenkonflikt.

6.4.2.6.2 Oh et al.²¹⁸

Oh I, Gupta A, Einarson T, Maerov P, Shear N: Calcipotriol in the Treatment of Psoriasis of Limited Severity: Pharmacoeconomic Evaluation. In: Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 2 (1997) Nr. 1: S. 7-15²¹⁸.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen in einem entscheidungsanalytischen Modell topisches CAL mit mittelstark wirkendem Kortikosteroid BMV 0,1 %, stark wirkendem Kortikosteroiden Fluocinonide 0,05 % und Betamethasondipropionat (BMD) sowie extra stark wirkendem Kortikosteroid Clobetasolpropionat (CLO) in der Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis in unterschiedlichen Therapiestrategien.

In der Analyse wurde die Perspektive eines Kostenträgers eingenommen. Die Studienpopulation war eine hypothetische Kohorte von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis. Die Studie modellierte eine primärärztliche Versorgungssituation in Kanada. Die Wirksamkeiten waren einer Literaturrecherche entnommen, ergänzt mit Schätzungen eines Expertenpanels (n = 5).

Zur Modellierung wurden drei Modelle aufgestellt mit einem Zeithorizont von sechs Wochen bzw. einem Jahr. Letzterer Zeithorizont war ausreichend, um die wichtigsten klinischen Outcomeparameter, insbesondere Therapieerfolg, Therapieversagen und Rückfall abzubilden. Das kurzfristige Modell stellte lediglich die Monotherapie von CAL, BMD, BMV und Fluocinonid über sechs Wochen dar. Im zweiten Modell über zwölf Monate mit Rückfallrisiko wurde als Primärtherapie BMV eingesetzt und als Sekundärtherapie entweder CLO oder CAL. Bei Versagen der Sekundärtherapie erhielten die Betroffenen eine UVB-Phototherapie. Bei Therapieerfolg reduzierte sich die Initialdosierung auf 75 %. Das Risiko Rückfall realisierte sich im Modell jeweils drei Monate nach Therapieerfolg. Im dritten Modell wurde als Primärtherapie entweder Fluocinonid, Bethamethasondipropionate oder CAL eingesetzt und als Sekundärtherapie CLO. Bei Versagen der Sekundärtherapie wurde ebenfalls UVB-Phototherapie eingesetzt.

Die Wirksamkeitsdaten waren der Literatur entnommen. Der Therapieerfolg war definiert als Remission der Psoriasis oder mindestens merkliche Symptomverbesserung nach sechs Wochen. Zur Bestimmung der Wirksamkeiten wurde eine Literaturrecherche über den Zeitraum 1976 bis Dezember 1994 durchgeführt. Eingeschlossen wurden englischsprachige Publikationen zu klinischen Studien, die anhand der bibliografischen Angaben identifiziert werden konnten. Drei Gutachter selektierten die Literaturtreffer. Die Recherche wurde von einem Expertenpanel ergänzt. Ausgeschlossen wurden Publikationen wegen fehlender Effektivitätsraten oder unzureichend definiertem klinischen Erfolg. Ferner wurden Studien ausgeschlossen, die sich nicht auf leichte oder mittelschwere Psoriasis vom Plaquetyp bzw. Psoriasis vulgaris bezogen. Von 161 Literaturtreffern verblieben 31 Publikationen.

Alle direkten Kosten wurden in die Analyse eingeschlossen. Indirekte Kosten wurden nicht berücksichtigt. Die Arzneimittelpreise basieren auf dem Ontario Arzneimittelindex 1995, der

Preis CAL auf Herstellerangaben, Kosten für UVB auf der Gebührenliste für ärztliche Leistungen 1992 des kanadischen Ministeriums für Gesundheit und PUVA auf Literaturangaben. Die verbrauchten Mengen der Lokaltherapeutika basieren auf Richtgrößen des Arzneimittelindex bzw. Konsensusgruppe. Die Leistungsanspruchnahme, insbesondere bei Therapieversagern beruht auf Expertenkonsensus. Die Anzahl der Arztkontakte und die Inanspruchnahme von stationären Leistungen wurden von den Autoren nicht spezifiziert. Das Basisjahr der Kosten in kanadischen Dollar war 1995. Zur Ermittlung der Nutzwerte wurden von den Autoren 30 Betroffene mit Psoriasis mit Hilfe des „Standard-Gamble“-Verfahrens befragt.

In der Sensitivitätsanalyse wurden die Schlüsselparameter gemäß den 95 %-CI aus den Metaanalyse variiert und ihr Einfluss auf die Gesamtkosten untersucht. Der Schwellenwert war immer dann erreicht, wenn die Entscheidung zu Gunsten einer anderen Alternative getroffen werden musste. Gemäß der Definition der Autoren reagierte das Modell robust, wenn der jeweilige Parameter innerhalb der Schwellenwerte lag.

Ergebnisse

Die im Modell verwendeten klinischen Outcomeparameter sind Tabelle 23: Outcomeparameter der verschiedenen Wirkstoffe. zu entnehmen, die Inanspruchnahme und die Preise Tabelle 24: Verbrauch von Lokaltherapeutika und ihre Preise. Die Studienteilnehmer bewerteten Nutzwerte des Gesundheitszustands akute Psoriasis für einen Jahreszeitraum, Therapieversagen und Rückfall mit jeweils 0,88 auf einer Skala von 0 bis 1 sowie Therapieerfolg mit 0,91. Nebenwirkungen bewirken Abschläge von 0,016 (bei BMV), 0,032 (bei BMD und CLO) sowie 0,018 bei CAL.

Tabelle 23: Outcomeparameter der verschiedenen Wirkstoffe.

| | Therapieerfolg in % | 95 % Konfidenzintervall |
|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| Betamethasondipropionat | 0,777 | 0,678 - 0,876 |
| Betamethasonvalerate | 0,427 | 0,252 - 0,581 |
| Calcipotriol | 0,804 | 0,699 - 0,909 |
| Clobetasol | 0,920 | 0,862 - 0,978 |
| Fluocinonid | 0,758 | 0,681 - 0,835 |
| UVB-Therapie | 0,900 | |

Fortsetzung Tabelle 23: Outcomeparameter der verschiedenen Wirkstoffe.

| | Rückfall nach drei Monaten in % | |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Betamethasondipropionat | 0,50 | |
| Betamethasonvalerat | 0,50 | |
| Calcipotriol | 0,25 | |
| Clobetasol | 0,50 | |
| Fluocinonid | 0,50 | |
| UVB-Therapie | Keine Angabe | |
| Nebenwirkungen in % | | |
| Fluocinonid | 20 | Athropie |
| Betamethasondipropionat, Clobetasol | 40 | Athropie |
| Calcipotriol | Keine Angabe | Hautirritationen |

UVB = Ultraviolettlicht B.

Quelle: Oh et al.²¹⁸

Tabelle 24: Verbrauch von Lokaltherapeutika und ihre Preise.

| | Initialer sechs Wochenverbrauch | Verbrauch in Erhaltungstherapie je Monat | Preis je g in CAN-Dollar | Apothekengebühr in CAN-Dollar | Kosten in CAN-Dollar |
|--------------------------|---------------------------------|--|--------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Betamethasondipropionate | 360 g | 180 g | 0,5188 | 4 x 6,11 | - |
| Betamethasonvalerat | 360 g | 180 g | 0,0249 | 4 x 6,11 | - |
| Calcipotriol | 270 g | 136 g | 0,6767 | 3 x 6,11 | - |
| Clobetasol | 100 g | ./. | 0,4396 | 1 x 6,11 | - |
| Fluocinonid | 360 g | 180 g | 0,4820 | 4 x 6,11 | - |
| UVB-Therapie | - | - | - | - | 276,00 |
| PUVA | - | - | - | - | 3.647,00 |

PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A. UVB = Ultraviolettlicht B.

Quelle: Oh et al.²¹⁸

In der kurzfristigen Monotherapie über sechs Wochen (erstes Modell) dominierte CAL die Therapiealternativen Fluocinonid und BMD. Im Vergleich zu BMV waren für eine zusätzliche Abheilung mit CAL Kosten in Höhe von 414 CAN-Dollar zu erwarten. Die Strategie BMV plus zwei Wochen CLO als Sekundärtherapie waren die kostengünstigste Alternative und dominiert BMV plus vier Wochen CLO bzw. sechs Wochen CLO. Die Therapiestrategie BMV plus CAL erbringt einen höheren QALY-Wert, jedoch zu höheren Kosten. Das inkrementelle Kosten / QALY-Verhältnis lag mit 37.755 CAN-Dollar über der Zahlungsbereitschaft der befragten Personen. Das Expertenpanel betonte, dass Rückfälle bei vielen Psoriasispatienten mehrfach wiederkehren oder dass die Patienten auf BMV nicht ansprechen oder resistent werden. In diesen Fällen war ein Therapiewechsel zu Fluocinonid, BMV bzw. CAL angezeigt. Die Fluocinonid-Primärtherapiestrategie war am kostengünstigsten. Mit CAL konnte ein höherer QALY-Wert zu akzeptablen inkrementellen Kosten je QALY in Höhe von 7.258 CAN-Dollar (96 CAN-Dollar) im Vergleich zu Fluocinonid (BMD) erreicht werden.

Die Modellparameter wurden in einer einseitigen Sensitivitätsanalyse variiert. CAL dominierte alle Therapiestrategien mit Therapiekosten in Höhe von 951 CAN-Dollar und den höchsten QALY in Höhe von 0,8165, wenn statt der Dosierung 45 g CAL 30,6 g CAL je Woche angenommen wurde. Dieser Verbrauch entsprach dem Durchschnitt der Studien von Poyner et al.²⁴⁵, Ramsay et al.²⁵⁰ und Mortensen et al.²⁰⁴. Zudem reagiert das Modell sensitiv auf eine Nutzwertveränderung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Fluocinonid in Form einer Anpassung an das Niveau von CAL. In diesem Fall war die Fluocinonidstrategie dominant. Alle übrigen Variationen haben keinen Einfluss auf die Schlussfolgerungen der Autoren.

Kommentar

Die Wahl der Vergleichsalternativen war mit deren weit verbreiteten Einsatz in der täglichen Versorgungspraxis begründet. Der Einsatz von systemischen Therapiealternativen wird jedoch von den Autoren weder diskutiert noch ausgeschlossen. Die Autoren gaben an, dass sie eine systematische Literaturrecherche durchführten. Die Darstellung der Methodik und Ausführung war angemessen. Die Synthese der Effektivitäten erfolgte mit einer Metaanalyse. Wirksamkeitsunterschiede in den Primärstudien wurden von den Verfassern nicht diskutiert. Einige Wirksamkeitsdaten (Effektivität UVB, Rückfall bei BMD, CAL und Fluocinonid) wurden von einem Expertenpanel bestehend aus fünf Dermatologen geschätzt. Weder die Auswahl der Panelmitglieder noch die Schätzmethode wurde von den Autoren erläutert. Inwieweit die Schätzungen mittels einer Sensitivitätsanalyse untersucht wurden, war aus den Ausführungen nicht eindeutig ersichtlich. Die Nutzwerte der unterschiedlichen klinischen Endpunkte basieren auf Interviews (n = 30) mit der „Standard-Gamble“-Methodik. Die Autoren machen keine Angaben darüber, ob die Studienpopulation der Zielpopulation entspricht. Die ermittelten Nutzwerte werden in der Sensitivitätsanalyse variiert.

Alle bezüglich der Perspektive relevanten Kostenkategorien wurden in die Analyse einbezogen mit Ausnahme der Behandlung von Nebenwirkungen sowie stationären Leistungen, die gegebenenfalls bei Versagen der Primär- oder Sekundärtherapie erforderlich wird. Auch war nicht erkennbar wie PUVA im Modell berücksichtigt wurde. Die Inanspruchnahme von Leistungen sowie Kosten wurden nur für die Lokaltherapie separat dargestellt. Unterschiede zwischen den Therapiealternativen hinsichtlich Arztkontakten, Laborleistungen usw. wurden von den Autoren nicht berücksichtigt. Aus den Ausführungen der Autoren war nicht ersichtlich, inwieweit die Leistungsanspruchnahme mit Ausnahmen von CAL in der Sensitivitätsanalyse untersucht wurde. Dies limitiert die Interpretation der Ergebnisse der Modellierung. Die Preissetzung war nicht Gegenstand einer statistischen Analyse oder Sensitivitätsanalyse. Aufgrund des Zeithorizonts von zwölf Monaten war eine Diskontierung nicht notwendig.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderer Studien. Auch wurde die Übertragung auf andere Settings nicht diskutiert. Die Ergebnisdarstellung war jedoch nicht selektiv, aber Einschränkungen des Modells werden von den Autoren nicht fokussiert. So war beispielsweise eine Krankheitsprogression der Psoriasis im Modell nicht vorgesehen, und ein Rückfall kann sich nur nach drei Monaten realisieren. Des Weiteren wird angenommen, dass

die Wirksamkeit beim erneuten Einsatz eines Wirkstoffs die gleiche war wie beim initialen Einsatz.

Interessenkonflikt

Die Publikation wurde mit einer finanziellen Zuwendung des Unternehmens Leo Laboratories Canada Ltd. unterstützt.

6.4.2.6.3 Ashcroft et al.⁸

Ashcroft DM, Li W, Williams HC, Griffiths CE: Cost-effectiveness analysis of topical calcipotriol versus short-contact dithranol. In the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. In: PharmacoEconomics 18 (2000) Nr. 5: S. 469-476⁸.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen in einer Kostenminimierungsanalyse über drei Monate bzw. in einer Kostenwirksamkeitsanalyse über zwölf Monate die Verwendung topischen angewendeten CAL mit der Minutentherapie unter Anwendung von Dithranol zur Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis. CAL wie auch Dithranol werden häufig zur Behandlung von Psoriasis verschrieben. In der allgemeinen Praxis wird Dithranol vorwiegend in der Kurzkontakttherapie eingesetzt.

In der Analyse wurde die Perspektive eines Kostenträgers eingenommen, britische National Health Service (NHS). Die Studienpopulation war eine hypothetische Kohorte von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis. Die Studie modellierte eine primärärztliche Versorgungssituation in UK. Die Wirksamkeiten und die Leistungsanspruchnahme wurden aus Daten der Jahre 1997 bis 1998 ermittelt. Den Preisdaten lag das Basisjahr 2000 zugrunde.

Die Wirksamkeitsdaten waren der Literatur entnommen (zwei klinische Studien). Zur Modellierung wurden zwei Modelle aufgestellt. Ein kurzfristiges Modell über drei Monate verwendete ausschließlich Primärdaten der klinischen Studien. Das Langzeitmodell modellierte die Wirksamkeit mit Annahmen über ein Jahr mit einer Zykluslänge von zwölf Wochen.

Als Ergebnisparameter wurden der Literatur Therapieerfolg und Rückfallraten bei der Behandlung mit topischem CAL und Dithranol entnommen. Als Therapieerfolg wurde gewertet, wenn Betroffene eine merkliche Verbesserung oder eine Abheilung der Psoriasis erreichten gemessen auf einer fünfstufigen Skala (Abheilung, merkliche Verbesserung, Verbesserung, keine Änderung und Verschlechterung des Krankheitsbilds). Der Therapieerfolg basierte auf einer randomisierten, kontrollierten, klinischen Einzelstudie (n = 306). Ergebnisse zur Rückfallrate lagen nur in der Publikationsart Kurzzusammenfassung vor (n = 171). Die Autoren machten keine Angaben über die Methodik der Literaturrecherche, durchsuchte Datenquellen, Methodik der Bewertung der Literaturtreffer sowie dafür verwendete Qualitätskriterien. Im entscheidungsanalytischen Modell wurden lediglich Daten aus zwei Primärstudien verwendet. Beim topischen CAL war ein Therapieerfolg bei 60,8 % der Behandlungen, bei Dithranol bei 49,6 % der Behandlungen zu erwarten. Die Rückfallquote betrug nach drei Monaten bei CAL 80,6 % und bei Dithranol 57,6 %. Die Rückfallquote war nicht entsprechend des Zeitablaufs gestaffelt. Im Langzeitmodell erhielten Therapieversager als Sekundärtherapie das jeweils andere Lokalthapeutikum. Es wurde von den Autoren analysiert, welche Therapiestrategie in Bezug auf das Primärtherapeutikum günstiger war. Ferner wurde angenommen, dass die Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe unabhängig von der Vorbehandlung der Betroffenen war. So profitierten im Modell Responder bei Therapie eines Rückfalls mit dem gleichen Lokalthapeutikum nicht stärker als therapienaive Patienten. Im kurzfristigen Modell war der Erfolgsparameter der Therapieerfolg, im langfristigen Modell die Anzahl symptomfreier Tage.

Die Kosten für Arztkontakte und Apothekengebühr wurden im Modell nicht berücksichtigt, da sie in beiden Studienarmen in gleicher Höhe anfielen. Eine Diskontierung war aufgrund des Analysezeitraums von maximal einem Jahr nicht notwendig. Die Quantitäten und Preise wurden separat dargestellt. Die Anwendung von CAL erfolgte zweimal, Dithranol einmal täglich, so dass angenommen wurde, dass die durchschnittlich verbrauchte Menge Creme bei CAL mit 34,2 g doppelt so hoch war als bei Dithranol. Für einen Dreimonatsverbrauch von CAL

(Dithranol) war 96,03 UK-Pfund (31,35 UK-Pfund) zu veranschlagen. Die Erwartungswerte der Behandlungskosten je Therapiestrategie wurden mit dem Modell berechnet. Die Leistungsanspruchnahme war dem monatlichen Index für medizinische Leistungen von 2000 entnommen. Eine statistische Analyse der Kosten war in der Publikation nicht dokumentiert. Indirekte Kosten wurden im Modell nicht berücksichtigt. In der Einweg-Sensitivitätsanalyse variierten die Autoren die Wirksamkeits- und Kostenangaben mit Werten aus der Literatur.

Ergebnisse

Im kurzfristigen Modell war das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis von CAL 577,50 UK-Pfund, d. h. für einen zusätzlichen Responder waren 577,50 UK-Pfund aufzuwenden. Eine höhere Erfolgsrate veränderte das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis nur wenig. Eine höhere Wirksamkeit von 78,4 % bei CAL senkte die Kosten je Responder auf 224,58 UK-Pfund. Umgekehrt resultierten aus einer höheren Wirksamkeit von 54,2 % bei Dithranol Mehrkosten von 980,00 UK-Pfund je Responder. Auch eine Erhöhung der Wirkstoffpreise veränderte das Kosteneffektivitätsverhältnis kaum.

Aus dem langfristigen Modell ergaben sich 116,32 erwartete symptomfreie Tage für CAL und 114,28 für Dithranol. Nach zwölf Monaten realisierten in beiden Therapiestrategien 64,9 % der Patienten einen Therapieerfolg, wobei 126,25 UK-Pfund für Dithranol und 164,91 UK-Pfund für CAL aufzuwenden waren. Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis für die Primärtherapie CAL war 19,93 UK-Pfund je gewonnenem symptomfreiem Tag. Für das langfristige Modell fehlten Angaben über eine Sensitivitätsanalyse.

Das entscheidungsanalytische Modell zeigte, dass der Vorteil einer höheren Wirksamkeit bei CAL durch einen schnelleren zu erwartenden Rückfall wieder aufgezehrt wurde. Langfristig gesehen bestand zwischen beiden Therapiestrategien kein Unterschied in der Wirksamkeit. Der Preisunterschied der beiden Lokaltherapeutika führte jedoch dazu, dass CAL dominiert wurde. Aus den Ergebnissen schlossen die Autoren, dass die Kurzkontakttherapie mit Dithranol als Primärtherapie zur Behandlung von leicht bis mittelschwerer Psoriasis kosteneffektiver war als die mit CAL. CAL könnte als Sekundärtherapie kosteneffektiv sein. Die Ergebnisse zeigten an, dass eine selektive Kurztherapie mit Dithranol die Kosten dämpft.

Kommentar

Die Wahl der Therapiealternativen wurde von den Autoren mit deren weit verbreiteten Anwendung begründet. Es finden jedoch in der Praxis noch weitere Lokaltherapeutika bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis Anwendung, die für die vorliegende Wirtschaftlichkeitsanalyse relevant sind.

Eine systematische Literatursuche wurde nicht durchgeführt, so dass die Erfolgsparameter lediglich auf den Ergebnissen narrativ recherchierter einzelner Studien beruhten. Zusätzlich limitierten Annahmen der Autoren die Generalisierbarkeit der Modellergebnisse. Die verwendeten Erfolgsparameter schienen der Wirtschaftlichkeitsanalyse angemessen.

Alle gemäß der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien waren berücksichtigt und die Leistungsanspruchnahme und ihre Kosten wurden separat dargestellt. Der Ausschluss einiger Kostenkategorien dürfte die Modellergebnisse nicht beeinflussen. Unter einer anderen Studienperspektive – wie auch die Autoren anführten – ergäbe sich bei Berücksichtigung indirekter und intangibler Kosten möglicherweise eine andere Kosteneffektivität.

Das langfristige Modell wurde nicht ausreichend beschrieben; es fehlen beispielsweise Angaben zur Zykluslänge. Die Stabilität der Modellergebnisse wurde in einer Sensitivitätsanalyse nur für das kurzfristige Modell bestätigt. Für das langfristige Modell fehlte eine Sensitivitätsanalyse. Der Verbrauch an Lokaltherapeutika war einer Einzelstudie entnommen. Angaben über statistische Analysen der Ressourcenverbräuche fehlten. Weder der mengenmäßige Verbrauch an Lokaltherapeutika noch die Schlüsselparameter Abheilung und Rückfall wurden in der Sensitivitätsanalyse variiert. Die Therapieerfolgsraten basierten auf Einzelstudien und Annahmen, so dass die externe Validität der Modellergebnisse begrenzt war. Wie von den Autoren erörtert, sollten Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie die Präferenzen der Betroffenen einbezogen werden.

Die Autoren diskutierten die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Praxis und Einschränkungen der entscheidungsanalytischen Analyse. Zudem verglichen die Autoren ihre Ergebnisse mit denen einer früheren Publikation.

Interessenkonflikt

Der Erstautor erhielt Forschungsmittel vom Unternehmen Boots Healthcare International.

6.4.2.7 Biologics (Eterncept, Efazulimab, Infliximab, Alefacept)

Biologics sind gentechnisch hergestellte Proteine, deren therapeutische Wirkung sich aus der Hemmung oder Förderung der Aktivität natürlich vorkommender Substanzen herrührt. Diese neuen Wirkstoffe können nur parenteral verabreicht werden, da sie die Passage durch den Magen und Darmtrakt nicht überstehen.

In der Literaturrecherche fanden sich acht ökonomische Treffer, von denen zwei in den gesundheitsökonomischen Bewertungen eingeschlossen wurden (siehe Anhang, Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.). Bei der Arbeit von Jeynes-Ellis¹³⁹ handelt es sich um eine Eingabe für ein Technology Appraisal beim NICE. Für das britische Verfahren des Technology Appraisal zur Bewertung neuer als auch etablierter Verfahren ist es charakteristisch, dass die Auswertung der Evidenz (Assessment) von der Bewertung der Evidenz (Appraisal) getrennt erfolgt mit dem Ziel der Erstellung eines Technology Appraisal Guidance. Die Publikationen der NICE Technology Guidances für Efalizumab und Etanercept zur Behandlung der Psoriasis¹⁴³ sowie Etanercept und Infliximab für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis¹⁴⁴ sind geplant.

6.4.2.7.1 Feldman et al.⁸¹

Feldman S, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J: Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 4 (2003) Nr. 9: S. 1525-1533⁸¹.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen die Kosten je Remission der Therapiealternativen Etanercept, Alefacept und Infliximab mit Methotrexat, UVB, PUVA, Acetretin und Ciclosporin. Die neuen Biologics wurden mit den herkömmlichen Therapieoptionen aus Perspektive eines Kostenträgers verglichen.

Die Studienpopulation umfasste eine hypothetische Kohorte Patienten mit schwerer Psoriasis. Die Autoren grenzten entsprechend der betroffenen Hautoberfläche leichte von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ab. War mehr als 10 % der Hautoberfläche betroffen, lag mittlere bis schwere Psoriasis vor oder es waren Handflächen oder Fußsohlen betroffen, die eine systemische Behandlung erforderten. Weitere Patientenmerkmale wurden nicht definiert. Zudem wurde nicht erörtert, inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entsprach. In der Analyse wurde eine ambulante Versorgungssituation in den USA bewertet.

Die klinischen Effektivitätsdaten wurden mit Hilfe einer Literaturrecherche zusammengestellt und basierten auf Studien, die zwischen 2000 und 2003 publiziert wurden. Die Kostendaten wurden der Arzneimittelpreisliste 2002 (Drugs Topic Red Book) sowie der Medicare-Laborleistungen-Gebührenliste 2002 entnommen. Die Kostenwirksamkeitsanalyse wurde mit einem Schätzmodell über einen Zeitraum von zwölf Monaten durchgeführt.

Die Wirksamkeiten basierten auf einer Literaturrecherche. Die Autoren werteten eine PASI-Verbesserung von 75 % als klinischen Erfolg. Angaben über Verfahren der Literaturrecherche, durchsuchte Datenquellen, die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche, Kriterien zur Bewertung der gefundenen Treffer in Bezug auf Studienqualität, Relevanz und Zuverlässigkeit fehlten. Es wurden insgesamt fünf Primärstudien sowie ein HTA-Bericht eingeschlossen. Es fehlten Angaben darüber, wie die Studienergebnisse synthetisiert und ob Unterschiede analysiert wurden.

In der ökonomischen Analyse wurde als klinisches Outcome die Remissionsrate der einzelnen Monotherapien zugrunde gelegt. Kombinierte Therapieverfahren, wie beispielsweise RePUVA, wurden von den Autoren nicht berücksichtigt. Die direkten Kosten wurden getrennt nach verbrauchten Ressourcen und Preisen dargestellt. Die quantitativen Ressourcenverbräuche

wurden anhand von publizierten Therapieleitlinien sowie Herstellerangaben geschätzt. Die Honorierung der Leberbiopsie basierte auf der Medicare-Erstattung 2003 eines einzelnen Universitätskrankenhauses.

In einer einseitigen Sensitivitätsanalyse wurden die Dosierungen von Etanercept und Infliximab, sowie die Verabreichungsform von Alefacept variiert.

Ergebnisse

Die Behandlungsdauer, die geschätzten Remissionsraten und die -dauer der jeweiligen Therapieoptionen sind Tabelle 25: Geschätzte Remission der Behandlung schwerer Psoriasis (PASI75), die entsprechenden quantitativen Ressourcenverbräuche sind Tabelle 26: Schätzung der jährlichen quantitativen Ressourcenverbräuche. und die Arzneimittelpreise sowie die Honorierung der ärztlichen und Laborleistungen sind Tabelle 27: Arzneimittelpreise und Honorare. zu entnehmen.

Tabelle 25: Geschätzte Remission der Behandlung schwerer Psoriasis (PASI75).

| Therapie | Behandlungsdauer | Remissionsrate in % | Remissionsdauer |
|--------------|--|---------------------|--|
| UVB-Therapie | 2,3 Monate, insgesamt 30 Behandlungen | 70 | 9,7 Monate |
| PUVA | 2,3 Monate, insgesamt 30 Behandlungen | 80 | 9,7 Monate |
| Methotrexat | Nicht angegeben | 30 | Nicht angegeben |
| Ciclosporin | Nicht angegeben | | |
| Acitretin | Nicht angegeben | 30 | Nicht angegeben |
| Etanercept | Je 2 Injektionen wöchentlich | 47 | Dauertherapie |
| Infliximab | Sechs Infusionen im Jahr | 80 | Dauertherapie |
| Alefacept | Drei Monate lang je eine Injektion wöchentlich | 40 | 3,5 Monate nach erstem Behandlungszyklus, 7,0 Monate nach Folgebehandlungszyklen |

PASI75 = Psoriasis Area and Severity Index Score 75 % Verbesserung. PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung.

UVA = Ultraviolettlicht A. UVB = Ultraviolettlicht B.

Quelle: Feldman et al.⁸¹

Tabelle 26: Schätzung der jährlichen quantitativen Ressourcenverbräuche.

| Therapie | Dosierung | Arztbesuche | Laborleistungen | Übriger Verbrauch |
|-------------|----------------------------|-------------|--|-------------------------------------|
| Methotrexat | 10 mg wöchentlich | 8 | Je 8 x Leberfunktionstest, Stoffwechselfdiagnostik | Biopsie alle drei Jahre |
| Methotrexat | 15 mg wöchentlich | 8 | | Biopsie alle zwei Jahre |
| Methotrexat | 20 mg wöchentlich | 8 | | Biopsie alle 1,5 Jahre |
| Acitretin | 25 mg täglich | 8 | Je 4 x Leberfunktionstest, Lipide | - |
| Ciclosporin | 240 mg täglich | 8 | Je 8 x Stoffwechselfdiagnostik, großes Blutbild, Magnesium, Lipide | - |
| Ciclosporin | 400 mg täglich | 8 | | |
| Etanercept | 25 mg 2 x wöchentlich | 8 | 1 x Tuberkulosehauttest | - |
| Etanercept | 50 mg 2 x wöchentlich | 8 | | |
| Infliximab | 400 mg | 6 | 1 x Tuberkulosehauttest | 1 x Röntgen Brust, sechs Infusionen |
| Infliximab | 800 mg | 6 | | 18 Infusionen |
| Alefacept | 18 Injektionen 15 mg i. m. | 6 | 18 x CD4-Anzahl | |
| Alefacept | 18 Infusionen 7,5 mg i. v. | 6 | 18 x CD4-Anzahl | |
| PUVA | 30 Behandlungen | 4 | - | 30 x 40 mg Methosalen |

CD = Cluster of Type 4. i. m. = Intramuskulär. i. v. = intravenös. *PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung.

UVA = Ultraviolettlicht A.

Quelle: Feldman et al.⁸¹

Tabelle 27: Arzneimittelpreise und Honorare.

| Arzneimittel | Preis / Honorar in US-Dollar |
|--|------------------------------|
| Methotrexat (je mg) | 0,51 |
| Acitretin (je mg) | 0,49 |
| Ciclosporin (je mg) | 0,06 |
| Etanercept SQ | 6,23 |
| Infliximab | 6,91 |
| Alefacept 15 mg i.m. | 67,67 |
| Alefacept 7,5 mg i.v. | 93,33 |
| Methosalen (je mg) | 0,68 |
| Ärztliche Leistungen / Laborleistungen | |
| Arztbesuch | 47 |
| Kontakt Krankenschwester | 19 |
| Kleines Blutbild | 12 |
| Großes Blutbild | 15 |
| Leberfunktionstest | 15 |
| Lipide | 19 |
| Stoffwechselfdiagnostik | 16 |
| Vollständige Stoffwechselfdiagnostik | 20 |
| Magnesiumtest | 13 |
| Anzahl Helferzellen CD4 | 89 |
| Tuberkulose Hauttest | 9 |
| Röntgen Brust | 31 |
| Leberbiopsie | 650 |
| Infusion (eine Stunde) | 40 |
| Infusion (< eine Stunde) | 19 |
| UVB-Therapie | 47 |
| PUVA | 53 |

CD4 = Cluster of differentiation Type 4. i. m. = intramuskulär. i. v. = intravenös. PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A, UVB = Ultraviolettlicht B.
Quelle: Feldman et al.⁸¹

Wie aus Tabelle 28: Schätzung der Kosteneffektivität. ersichtlich, ermittelten die Autoren im ersten Schritt die jährlichen Behandlungskosten der Monotherapien. Anschließend kalkulierten sie die Kosteneffektivität, d. h. Kosten je PASI75. Die Therapieoptionen UVB, PUVA und Methotrexat 10 mg waren mit 5.100 US-Dollar, 5.700 US-Dollar und 5.400 US-Dollar am kosteneffektivsten. Es folgten Ciclosporin und Acitretin mit 14.200 US-Dollar und 17.300 US-Dollar. Die neuen Biologics waren am wenigsten kosteneffektiv. Aufgrund der im Vergleich mit den übrigen Biologics hohen Remissionsrate schnitt Infliximab am besten ab. In der Sensitivitätsanalyse änderte sich die Rangfolge der Monotherapien in Bezug auf deren Kosteneffektivitäten nicht.

Tabelle 28: Schätzung der Kosteneffektivität.

| Monotherapie | Kosten pro Jahr in US-Dollar | Kosten je PASI75 in US-Dollar |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| UVB-Therapie | 3.600 | 5.100 |
| PUVA | 4.600 | 5.700 |
| Methotrexat 10 bis 20 mg | 1.600 | 5.400 |
| Ciclosporin 240 bis 400 mg | 6.500 bis 10.000 | 14.200 |
| Acitretin | 10.000 | 17.300 |
| Etanercept 25 bis 50 mg | 16.900 bis 33.000 | 35.900 |
| Infliximab 400 bis 800 mg | 18.000 | 22.500 |
| Alefacept i. m. / i. v. | 16.000 bis 20.000 | 40.600 |

i. m. = intramuskulär. i. v. = intravenös. PASI75 = Psoriasis Area and Severity Index Score 75 % Verbesserung.
PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A. UVB = Ultraviolettlicht B.
Quelle: Feldman et al.⁸¹

Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die neuen Biologics das Spektrum der Behandlungsoptionen für Psoriasis-erkrankte um effektive und relativ nebenwirkungsarme Therapieoptionen erweiterte, die jedoch teurer als die herkömmlichen Therapieformen waren. Aufgrund dieser Entwicklung werden zukünftig pharmakoökonomische Argumente in den Fokus der Diskussion treten. Die Autoren formulierten nachfolgende Empfehlungen für die Primär-, Sekundär- und Tertiärtherapie schwerer Psoriasis.

UVB bietet aufgrund der günstigen Kosteneffektivität als Primärtherapie die sicherste Therapieform des Psoriasismanagements, wenngleich es für die Betroffenen u. U. sehr zeitaufwändig sein kann. Letzteres könnte mit einem Gerät für die private Anwendung zuhause vermieden werden. Weiterhin würden eine angemessene Leistungshonorierung und der Wegfall von Zuzahlungen die Inanspruchnahme fördern sowie Kosten auf Seiten der Kostenträger reduzieren. Falls vermutet werden kann, dass Patienten auf die Monotherapie UVB nicht ansprechen, besteht die Option als Primärtherapie noch die Kombinationstherapie nach Goeckermann oder die Kombination aus UVB und systemischen Retinoide zur Verfügung. Da Psoriasis-Arthritis nicht mit UVB behandelt werden kann, ist bei dieser Diagnose immer eine systemische Therapie erforderlich.

Von den herkömmlichen Therapieoptionen stehen sekundär die effektiven Behandlungsoptionen Methotrexat und PUVA zur Verfügung. Während die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen den Einsatz von Methotrexat begrenzen, schränken die langfristigen Nebenwirkungen den Einsatz der PUVA zeitlich ein. Die neuen Biologics bieten hier eine effektive und nebenwirkungsarme Alternative zur Sekundärtherapie jedoch zu erheblich höheren Kosten. Wegen der nierentoxischen Wirkung sind Ciclosporin und wegen des schmalen therapeutischen Fensters Hydroxyurea nur als Tertiärtherapeutika einsetzbar. Ciclosporin ist eine angemessene Behandlungsform zur kurzfristigen Anwendung in einer akuten Krankheitsphase mit anschließendem Wechsel auf eine andere Langzeittherapie.

Kommentar

Die Autoren gaben keine explizite Begründung zur Auswahl der Therapiealternativen. Diese bildeten jedoch die aktuelle Versorgungssituation in den USA ab. Die verschiedenen Kombinationstherapien (Goeckermann, Ingram, RePUVA usw.) wurden ausgeschlossen. Gänzlich fehlen die Therapieoptionen Fumarate, Hydroxyurea und Balneo-Phototherapie. Durch das eingeschränkte Therapiespektrum war die Interpretation der Ergebnisse stark eingeschränkt. Es fehlten Angaben darüber, ob eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Die Selektion und Schätzung der Wirksamkeiten erfolgte in narrativer Weise, ohne dass diese vom Leser nachvollzogen werden konnten. Unterschiede der Wirksamkeiten aus den Primärstudien wurden von den Verfassern nicht diskutiert. Das klinische Outcome wurde direkt aus den Primärstudien eruiert. Diese Vorgehensweise wurde von den Autoren nicht begründet. Lediglich für die Perspektive der Kostenträger wurden alle Kosten und Kostenkategorien in die Schätzung einbezogen. Entgegen den Angaben der Autoren wurden die indirekten Kosten nicht berücksichtigt. Die Behandlungskosten seltener Komplikationen wurden ausgeschlossen. Hieraus könnten sich Verzerrungen ergeben, die aber dennoch vernachlässigbar erscheinen. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise / Honorare wurden separat dargestellt. In der Sensitivitätsanalyse wurden die Ressourcenverbräuche variiert. Die Bandbreite der Variationen erscheint angemessen. Die Preise bzw. Honorare wurden in der Sensitivitätsanalyse nicht variiert. Da die Schätzung nur über einen Zeitraum von zwölf Monaten reicht, war eine Diskontierung nicht notwendig. Anstelle von realen Kosten wurden in der Schätzung Gebühren in angemessener Weise und zeitnah verwendet.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse mit denen aus anderen Publikationen. Die Übertragbarkeit auf andere Versorgungssituationen wurde hingegen nicht erörtert. Einige Einschränkungen der Ergebnisinterpretation wurden von den Verfassern diskutiert. Sie führten beispielsweise an, dass das Kriterium Wirksamkeit in den Primärstudien nicht einheitlich definiert war. Ferner bildeten die Kosten nicht die aktuelle tatsächliche Inanspruchnahme von Leistungen ab und berücksichtigten nicht seltene Komplikationen während der Therapie, wie beispielsweise schwere Infektionen oder eine gegebenenfalls erforderliche Lebertransplantation.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt.

6.4.2.7.2 Jeynes-Ellis et al.¹³⁹

Jeynes-Ellis A: An Appraisal Submission for the National Institute for Clinical Excellence. Etanercept (ENBREL) to establish the clinical and cost effectiveness of the use of etanercept for the treatment of psoriasis. Wyeth Pharmaceuticals, Hrsg. (2004)¹³⁹.

Fragestellung und Methodik

Der Autor verglich in einer Kosten-Nutzwert-Analyse Etanercept mit Placebo. Unter Placebo waren Lokalthérapeutika zur Behandlung der Psoriasis zulässig. Etanercept wurde in der Dosierung 25 mg oder 50 mg jeweils zweimal wöchentlich angewendet. Bei allen Studienteilnehmern, die nach zwölf Wochen einen PASI50 oder besser erzielten, wurde die Behandlung mit Etanercept mit 25 mg zweimal wöchentlich fortgesetzt (kontinuierliche Therapie). Bei den übrigen Studienteilnehmern wurde, wie bei Studienabbrechern, Etanercept abgesetzt und die Behandlung mit Lokalthérapeutika fortgesetzt. Die Auswahl der Therapiealternativen folgte dem Studienprotokoll der Primärstudien. In der Analyse wurde die Perspektive des Kostenträgers NHS bzw. Personal Social Services eingenommen.

Die hypothetische Studienkohorte umfasste Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die im Rahmen der Analyse in verschiedene Referenzfälle aufgeteilt wurden. In den Primärstudien wurden Patienten älter als 18 Jahre mit chronischer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Bei Studienbeginn war bei allen Studienteilnehmern mehr als 10 % der Hautoberfläche betroffen und der PASI-Wert betrug mindestens 10. Durchschnittlich war zu Studienbeginn bei den Studienteilnehmern 28,7 % der Hautoberfläche betroffen, der PASI-Wert betrug im Mittel 18,7 und die Krankheitsdauer belief sich durchschnittlich auf 19,7 Jahre. Vor Studienbeginn hatten 83 % der Studienteilnehmer Therapieerfahrungen mit systemischer Therapie oder Phototherapie, 89 % mit topischen Kortikosteroiden, 46 % mit UVB, 29 % mit PUVA, 14 % mit Ciclosporin und 36 % mit Methotrexat. Angaben über den Anteil Therapieversagern wurden nicht gemacht. Die ökonomische Studie modelliert eine primärärztliche Versorgungssituation in Großbritannien.

Zwei Primärstudien wurden in 2003 publiziert, die dritte ist zur Publikation eingereicht. Der Ressourcenverbrauch ist den Primärstudien entnommen. Das Basisjahr der Kosten wurde vom Autor nicht angegeben.

Die klinischen Daten sind drei Primärstudien entnommen, deren Daten gepoolt wurden. Es fehlen in der ökonomischen Publikation Informationen darüber, ob die Stichprobengröße vorab bestimmt wurde, wie die Stichprobenbildung stattfand, wie viele Probanden eine Teilnahme ablehnten bzw. vorab ausgeschlossen wurden. Bezüglich detaillierter Informationen kann auf die Primärpublikationen verwiesen werden^{108, 174}. Insgesamt nahmen 1.187 Studienteilnehmer teil, davon 415 (358) in der Interventionsgruppe Etanercept 25 mg (50 mg) und 414 in der Kontrollgruppe. Ein Studienarm mit einer suboptimalen Dosierung von Etanercept 25 mg einmal wöchentlich mit 160 Studienteilnehmern wurde nicht berücksichtigt. Die Primärstudien wurden als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien durchgeführt. Es fehlen Angaben darüber, wie viele Studienzentren teilnahmen oder wie die Randomisierung durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden verblindet erhoben. Die Studiendauer betrug zwölf Wochen gefolgt von einer 24-wöchigen „Open-Label“-Behandlungsperiode. Von 652 Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis der Interventionsbehandlung erhielten, brachen 12 % ab. Die klinischen Studienergebnisse wurden auf der Basis von ITT ermittelt. Neben der Analyse der Remissionsraten wurden die Nebenwirkungen erfasst, der PASI, der DLQI und der EQ-5D. Zu Studienbeginn unterschieden sich die beiden Interventionsgruppen und die Kontrollgruppe nur marginal. Das durchschnittliche Alter betrug 45,4 Jahre, 65 % der Studienteilnehmer waren männlich, das durchschnittliche Gewicht betrug 91 kg, die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 19,7 Jahre und der durchschnittliche PASI-Wert betrug 18,77. Als primären ökonomischen Erfolg wählte der Autor den Nutzwert“ QALY. Die klinischen Ergebnisse gingen mit den Remissionsraten nach zwölf bzw. 24 Wochen (gemessen mit DLQI, PASI und EQ-5D) in die ökonomische Analyse ein.

Die Kosten umfassten die Arzneimittelkosten sowie zusätzliche Arztbesuche zum Zwecke der Arzneimittelverabreichung, Arzneimittel-Monitoring und zur Behandlung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen. Das allgemeine Monitoring der Psoriasis war in allen Therapiearmen gleich und die Kosten der topischen Therapeutika haben nur eine sehr geringe Kostenwirkung, so dass diese außen vor gelassen wurden. Die quantitativen Ressourcenverbräuche wurden den Primärstudien entnommen und mit Annahmen ergänzt. Die Preise entnahm der Autor den NHS-Referenzkosten. Indirekte Kosten wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten-Nutzwert-Analyse wurde über einen Zeitraum von acht Behandlungszyklen mit je zwölf Wochen Länge modelliert. Daraus ergab sich ein Zeitraum von knapp zwei Jahren. In einer Sensitivitätsanalyse wird die Intervention so variiert, dass alle Teilnehmer der Interventionsgruppe Etanercept 25 mg zweimal wöchentlich erhalten. Wurde nach zwölf Wochen einen PASI50 oder besser erzielt, wurde Etanercept 25 mg zweimal wöchentlich fortgesetzt (diskontinuierliche Therapie).

Ergebnisse

Aus Tabelle 29: Remissionsstatus nach zwölf bzw. 24 Wochen. ist der Remissionsstatus der drei Subgruppen zu entnehmen. Im Therapiearm Etanercept 50 mg wurden im ersten Therapiezyklus 2 x wöchentlich 50 mg und nach Ansprechen auf die Therapie im zweiten Therapiezyklus 2 x wöchentlich 25 mg verabreicht. Zusätzlich wurde der Therapieverlauf modelliert (siehe Tabelle 29: Remissionsstatus nach zwölf bzw. 24 Wochen.). Nach zwölf Wochen erreichten 49 % der Studienteilnehmer der Interventionsgruppe Etanercept 50 mg und nur 3 % der Kontrollgruppe PASI75 ($p < 0,0001$, zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel Test). Nach 24 Wochen erreichten 76 % der Studienteilnehmer der Interventionsgruppe Etanercept 50 mg und nur 12 % der Kontrollgruppe PASI75. ($p < 0,0001$, zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel Test). Es konnten keine Unterschiede bezüglich des Nebenwirkungs- und Infektionsspektrums zwischen den Studiengruppen festgestellt werden. Nach Absetzen der Behandlung in der Interventionstherapie hielt die Remission durchschnittlich zwölf Wochen (Median) an. Ein Reboundeffekt konnte nicht beobachtet werden. Die Abbrecherquote im zweiten Therapiezyklus wurde für die nachfolgenden Zyklen übernommen (Annahme).

Tabelle 29: Remissionsstatus nach zwölf bzw. 24 Wochen.

| Behandlung | Woche: | Placebo | | Etanercept 25 mg | | Etanercept 50 mg | |
|------------|-----------|---------|------|------------------|------|------------------|------|
| | | 12 | 24 | 12 | 24 | 12 | 24 |
| Ja | PASI75 | 0,00 | 0,00 | 0,33 | 0,45 | 0,49 | 0,54 |
| Nein | PASI75 | 0,03 | 0,05 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,04 |
| Ja | PASI50-75 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,21 | 0,26 | 0,18 |
| Nein | PASI50-75 | 0,08 | 0,07 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | 0,00 |
| Ja | < PASI50 | 0,00 | 0,00 | 0,32 | 0,18 | 0,22 | 0,18 |
| Nein | < PASI50 | 0,88 | 0,87 | 0,06 | 0,12 | 0,03 | 0,07 |

PASI75 = Psoriasis Area and Severity Index Score 75 % Verbesserung. PASI50-75 = Psoriasis Area and Severity Index Score Verbesserung zwischen 50 % und 75 %. PASI50 = Psoriasis Area and Severity Index Score 50 % Verbesserung.

Quelle: Jaynes-Ellis¹³⁹

Tabelle 30: Übergang im Therapieverlauf (von Woche 12 auf Woche 24).

| | | Woche 24 | | | Keine Behandlung | | |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Woche 12 | Behandlung | PASI75 | PASI50-75 | < PASI50 | PASI75 | PASI50-75 | < PASI50 |
| PASI75 | | 0,875 | 0,000 | 0,063 | 0,063 | 0,000 | 0,000 |
| PASI50-75 | | 0,542 | 0,250 | 0,125 | 0,042 | 0,042 | 0,000 |
| < PASI50 | | 0,231 | 0,308 | 0,308 | 0,000 | 0,000 | 0,154 |

PASI75 = Psoriasis Area and Severity Index Score 75 % Verbesserung. PASI50-75 = Psoriasis Area and Severity Index Score Verbesserung zwischen 50 % und 75 %. PASI50 = Psoriasis Area and Severity Index Score 50 % Verbesserung.

Quelle: Jaynes-Ellis¹³⁹

Der Zusammenhang zwischen DLQI und PASI war nicht sehr stark, so dass der Autor den DLQI in EQ-5D-Nutzwerte überführte. Die Kalkulation ergab, dass die Senkung des DLQI um einen Punkt mit einem Gewinn von 0,0248 QALY gleichzusetzen ist.

Die durchschnittlichen quantitativen Ressourcenverbräuche und ihre Preise sowie die sich daraus ergebenden Kosten je Patient sind Tabelle 31: Erwartete Behandlungskosten je Studienteilnehmer (Zeitraum: zwölf Wochen). zu entnehmen. Es wurde angenommen, dass die initiale Arzneimittelverordnung in einer dermatologischen Klinik und während eines Behandlungszyklus vier weitere Arztkontakte stattfinden. Bei der Kontrollgruppe wurde angenommen, dass diese einmal während zwölf Wochen den Arzt aufsucht. Die Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde den Primärstudien entnommen.

Tabelle 31: Erwartete Behandlungskosten je Studienteilnehmer (Zeitraum: zwölf Wochen).

| Therapie | | Anzahl Einheiten | Preis je Einheit in UK-Pfund | Kosten pro Patient in UK-Pfund |
|------------------|------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 25 mg Etanercept | Arzneimittel | 22,9 | 89,38 | 2.043 |
| | Initialer Klinikbesuch | 1 | 76,40 | 76 |
| | Arzt Folgebesuche | 4 | 54,53 | 218 |
| | Behandlung UAW | | - | 15 |
| | Summe | | | 2.352 |
| 50 mg Etanercept | Arzneimittel | 46,5 | 89,38 | 4.160 |
| | Initialer Klinikbesuch | 1 | 76,40 | 76 |
| | Arzt Folgebesuche | 4 | 54,53 | 218 |
| | Behandlung UAW | | | 9 |
| | Summe | | | 4.464 |
| Placebo | Arzneimittel | 0 | 89,38 | 0 |
| | Initialer Klinikbesuch | 0 | 54,53 | 0 |
| | Arzt Folgebesuche | 1 | 54,53 | 55 |
| | Behandlung UAW | | | 18 |
| | Summe | | | 72 |

UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Quelle: Jaynes-Ellis¹³⁹

Die inkrementellen Kosten je gewonnenen QALY korrelieren stark mit dem DLQI-Ausgangswert zu Studienbeginn, da Studienteilnehmer mit einem DLQI > 15 am stärksten von der Intervention profitieren. Die erwarteten inkrementellen Kosten je QALY waren in diesen Referenzfällen mit 25.926 UK-Pfund (kontinuierliche Therapie) bzw. 24.299 UK-Pfund (diskontinuierliche Therapie) am kosteneffektivsten. Bei allen übrigen Referenzfällen lagen die zu erwartenden Kosten je gewonnenen QALY deutlich über dem Schwellenwert von 30.000 UK-Pfund und damit jenseits des von den Autoren angenommenen Schwellenwerts der Zahlungsbereitschaft.

Kommentar

Der Autor wählte die Therapiealternative Placebo entsprechend dem Studienprotokoll der Primärstudien, um die Differenz zu keiner Therapie zu analysieren. Unter Placebo waren jedoch topische Therapeutika zugelassen, so dass nicht ein Vergleich zu Placebo, sondern ein Vergleich zu topischer Therapie stattfand. Das klinische Studiendesign war der Fragestellung angemessen. Inwieweit die Studienteilnehmer die Zielpopulation repräsentierten wurde vom Autor nicht diskutiert. Zu Studienbeginn unterschieden sich Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der relevanten persönlichen und Krankheitsmerkmale nicht. Die statistische Analyse der klinischen Studienergebnisse berücksichtigte potentielle Verzerrungen und Einflussfaktoren. Die Nutzwerte wurden mithilfe von Lebensqualitätsdaten (DLQI) aus den Primärstudien sowie einer separaten, nicht-publizierten Befragung von Psoriasispatienten modelliert. Inwieweit diese Vorgehensweise angemessen war, kann nicht beurteilt werden.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden das allgemeine Monitoring der Psoriasis sowie Lokaltherapeutika, da sich die Studiengruppen darin nicht unterscheiden. Die quantitative Ressourcenverbräuche und ihre Preise wurden getrennt dargestellt. Bezüglich der quantitativen Ressourcenverbräuche wurde weder eine statistische noch eine Sensitivitätsanalyse dokumentiert. Dieses schränkt die Interpretation der ökonomischen Modellergebnisse ein. Die Preise wurden einer NHS-Referenzliste ohne Angabe des Basisjahrs entnommen, aber nicht in der Sensitivitätsanalyse variiert.

Die Modellierung folgte in den ersten beiden Zyklen der Initialtherapie akribisch den Primärstudien. Der Therapiestrategie und der klinischen Wirksamkeit des längeren Zeitrahmens der sechs folgenden Zyklen widmete der Autor nur unzureichend Aufmerksamkeit. So bildet das Modell lediglich den Zeitrahmen eines chronischen Krankheitsverlaufs (zwei Jahre) ab, nicht jedoch die Struktur einer langfristigen Therapiestrategie. Auch eine Sensitivitätsanalyse sollte sich dieser Aspekte verstärkt annehmen.

Der Autor konnte mangels weiterer publizierter ökonomischer Evaluationen keine Vergleiche anstellen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Versorgungssituationen und Einschränkungen bei der Interpretation der Studienergebnisse wurde nicht erörtert.

Interessenkonflikt

Die ökonomische Analyse zur Einreichung beim NICE wurde vom Hersteller erstellt und bis dato nicht publiziert.

6.4.3 Zusammenfassende Diskussion der ökonomischen Ergebnisse

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus den identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen zur Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis wird stark durch die Tatsache eingeschränkt, dass bis auf eine Ausnahme alle Studien nicht auf ein deutsches Setting ausgerichtet waren. Wenngleich das Verhältnis der einzelnen Interventionsgruppen zu den jeweiligen Kontrollgruppen davon weniger berührt sein dürfte.

Das Therapiemanagement der mittelschweren bis schweren Psoriasis kann sich aufgrund des Nebenwirkungsspektrums und des chronischen Krankheitsverlaufs nicht auf eine einzelne Therapieform stützen. Vielmehr ist ein strategisches Therapiekonzept angezeigt. Therapieechsel sind insbesondere dann erforderlich, wenn die Betroffenen nicht ausreichend auf eine bestimmte Therapie ansprechen, es zu einem Therapieversagen kommt, Kontraindikationen bestehen oder Nebenwirkungen den Einsatz bestimmter Therapien limitieren. Dementsprechend verglichen alle gesundheitsökonomischen Evaluationen mit einer Ausnahme eine Intervention mit einer oder gar mehreren Therapiealternativen. Leider ist der aktuelle Zeitbezug (klinische und ökonomische Daten nicht älter als fünf Jahre) nur bei vier der insgesamt 15 eingeschlossenen Publikationen gegeben. Interessenkonflikte konnten nur bei einer gesundheitsökonomischen Evaluation ausgeschlossen werden. Der Stellenwert der Interessenkonflikte ist jedoch auch vor dem Hintergrund zu bewerten, dass außer bei öffentlichen, aus Steuermitteln finanzierten Studien Interessenkonflikte regelmäßig nicht auszuschließen sind. Hinsichtlich der Methodik und der Verwendung von Primär- und Sekundärdaten gaben die eingeschlossenen Publikationen ein stark gemischtes Bild. Kritisch zu beurteilen ist zudem, dass die ökonomischen Endpunkte häufig auf Remissionsraten abstellten und somit die Remissionsdauer bzw. die Rückfallquoten außen vor ließen.

Die gesundheitsökonomischen Evaluationen zu **Ciclosporin** zeichnen sich durch einen aktuellen Zeitbezug aus. Außer bei den Autoren Opmeer et al.²³³ sind jedoch Interessenkonflikte nicht auszuschließen. Lediglich eine gesundheitsökonomische Evaluation nimmt eine deutsche Studienperspektive ein. Die methodische Vorgehensweise ist bei den Publikationen Opmeer et al.²³³ und Hakkaart-van Roijen et al.¹¹⁶ am qualitativ hochwertigsten einzustufen.

Vorbehaltlich der erläuterten Restriktionen lassen sich die nachfolgenden Aussagen bezüglich der Kosteneffektivität verschiedener Phototherapie-Varianten machen:

Augustin et al.¹¹ schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Ciclosporin mit einer Kosteneffektivität von 4.257,12 EURO je Remission den Fumaraten unterlegen ist.

Hakkaart-van Roijen et al.¹¹⁶ zogen aus ihren Ergebnissen den Schluss, dass die Kosteneffektivität der schrittweisen Reduzierung des Ciclosporin günstiger ist als das abrupte Absetzen. Somit bestätigen aus Sicht der Autoren die ökonomischen Argumente das therapeutisch sinnvolle Vorgehen des schrittweisen Absetzens.

Opmeer et al.²³³ kamen aufgrund ihrer Resultate der Kosten-Minimierungs-Analyse zu der Folgerung, dass sich die Behandlungskosten einer Therapiestrategie mit Ciclosporin nur wenig

von Methotrexat unterschieden und die Behandlungskosten insgesamt stark vom Einsatz weiterer Psoriasismedikation während als auch im Follow-Up abhängen.

Gemäß Ellis et al.⁶⁹ waren im Vergleich zur Monotherapie Methotrexat in der Rotationstherapie Methotrexat und Ciclosporin je zusätzlichem symptomfreien Jahr 2.700 US-Dollar aufzuwenden, so dass letztere vorzuziehen ist.

Die Kosteneffektivitätsanalyse Augustin et al.¹¹ ist zu **Fumaraten** die einzige im Rahmen der Literaturrecherche identifizierte gesundheitsökonomische Evaluation und zudem speziell für Deutschland konzipiert. Ferner ist die Studie aktuell und methodisch zufrieden stellend durchgeführt, wenngleich es noch an einer Publikation mangelt und ein Interessenkonflikt nicht ausgeschlossen werden kann.

Es ergab sich bei Fumaraten eine Kosteneffektivität von 2.771,77 EURO je Remission, 4.257,12 EURO bei Ciclosporin und 3.219,89 EURO bei Acitretin. Die Autoren schlossen aufgrund dieser Ergebnisse auf eine Überlegenheit der Fumarate gegenüber Ciclosporin und systemischen Retinoiden.

Bis auf Shani et al.²⁷⁵ bilden alle Kosteneffektivitätsanalysen zu **Methotrexat** eine aktuelle Situation ab, aber keine deutsche Versorgungssituation. Interessenkonflikte können nur bei Opmeer et al.²³³ ausgeschlossen werden. Die Berechnung der Kosteneffektivitätsquotienten ist laut den Autoren Opmeer et al.²³³ sowie Feldman et al.⁸¹ methodisch gut durchgeführt.

Vorbehaltlich der erläuterten Restriktionen lassen sich nachfolgenden Aussagen bezüglich der Kosteneffektivität von Methotrexat treffen:

In der Kosten-Minimierungs-Analyse von Opmeer et al.²³³ schnitt Methotrexat über einen Zeitraum von zwölf Monaten (4.011 US-Dollar) mit etwas geringen Kosten als Ciclosporin (4.420 US-Dollar) ab.

Feldman et al.⁸¹ schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Methotrexat mit einer Kosteneffektivität von 5.400 US-Dollar je PASI75 neben UVB und PUVA die kosteneffektive Therapieoption ist. Jedoch begrenzen die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen den Einsatz, so dass Methotrexat der Sekundärtherapie vorbehalten ist.

Bei Chen et al.⁴¹ überstiegen die Behandlungskosten die Zahlungsbereitschaft aller befragten Studienteilnehmer mit Ausnahme der Behandlung schwerer Psoriasis mit Methotrexat aus Sicht der Gesellschaft und bei Methotrexat flüssig zusätzlich auch aus Perspektive der Dermatologen. Bei einem Grenzwert von 35.000 US-Dollar waren die Goeckermann-Therapie und Methotrexat versus „keine Therapie“ kosteneffektiv. Flüssiges Methotrexat dominierte Methotrexat in Tablettenform.

Bei Ellis et al.⁶⁹ betragen die Behandlungskosten über zehn Jahre bei Monotherapie Methotrexat 33.000 US-Dollar und bei der Rotationstherapie aus Methotrexat und Ciclosporin 38.000 US-Dollar. Je zusätzlichem symptomfreiem Jahr waren in der Rotationstherapie (Methotrexat und Ciclosporin) 2.700 US-Dollar aufzuwenden. Die Kosten der Escapetherapie waren in der Rotationstherapie um 35 % niedriger als in der Monotherapie Methotrexat.

Bis auf wenige Ausnahmen, wie beispielsweise die Bade-PUVA, wurden die unterschiedlichen Therapievarianten der **Phototherapie** in den eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Evaluationen bewertet. Limitierend ist bei der Interpretation der ökonomischen Ergebnisse, dass die Objektivität einiger Autoren (Shani et al.²⁷⁵ und Mavens¹⁹⁰) aufgrund von Interessenkonflikten zurückhaltend zu beurteilen ist. Die eingeschlossenen Publikationen zur Phototherapie stellen relativ aktuelle ökonomische Situationen dar, denn bis auf die Publikationen von Stern²⁸⁶ und Shani et al.²⁷⁵ beziehen sich die Autoren auf das Basisjahr 1998 / 1999. Die Perspektive der deutschen Versorgungssituation wird in keiner Publikation fokussiert. Stern²⁸⁶ und Chen et al.⁴¹ nahmen die Perspektive US-amerikanischer Kostenträger ein. Shani et al.²⁷⁵ bildete gemäß der Autoren ein europäisches, de Rie et al.⁶⁰ und Hartmann et al.¹²² ein niederländisches und Mavens¹⁹⁰ ein Schweizer Versorgungssetting ab.

Auch hinsichtlich der Methodik der gesundheitsökonomischen Evaluationen unterliegen den Publikationen Einschränkungen in der Ergebnisinterpretation. Die Daten zur Wirksamkeit,

quantitativen Ressourcenverbrauch und Preisen basierten in den Publikationen Stern²⁸⁶, Shani et al.²⁷⁵, Chen et al.⁴¹ und Mavena¹⁹⁰ (hinsichtlich PUVA) auf schwach dokumentierten Literaturrecherchen bzw. Annahmen. Bei der Publikation von Mavena¹⁹⁰ basierten die Aussagen zur Wirksamkeit der Intervention auf einer Anwendungsbeobachtung und eine Publikation erfolgte bis dato nicht. Am verlässlichsten sind demzufolge die Ergebnisse der Autoren de Rie et al.⁶⁰ und Hartmann et al.¹²², deren verwendete Inputdaten zur Wirksamkeit und quantitativen Ressourcenverbräuche auf RCT basierten.

Vorbehaltlich der erläuterten Restriktionen lassen sich nachfolgenden Aussagen bezüglich der Kosteneffektivität verschiedener Phototherapievarianten machen:

Stern²⁸⁶ schloss aus seinen Ergebnissen, dass in der Goeckermann-Therapie aus der zusätzlichen Anwendung von teerhaltigen Externa der Nutzen in Form einer reduzierten Anzahl von UVB-Bestrahlungen nicht die zusätzlichen Kosten einer dann notwendig werdenden stationären Behandlung aufwiegen. Dementsprechend ist die Monotherapie UVB kosteneffektiver als die Kombinationsbehandlung teerhaltiger Externa und UVB.

Hartmann et al.¹²² zog aus den Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die Monotherapie UVB die Therapie erster Wahl ist. Als Therapie der zweiten Wahl ist die ambulante Minutentherapie Dithranol eine attraktive Alternative zur stationären Dithranoltherapie.

Der Autor de Rie et al.⁶⁰ kam aufgrund der Resultate zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie ambulantes UVB plus CAL eine kostenneutrale Alternative im Vergleich zur Monotherapie UVB ist mit zusätzlichen Vorteilen für den Patienten (weniger Zeitaufwand und geringere Strahlendosis).

Feldman et al.⁸¹ schloss aus den Ergebnissen, dass die Therapieoptionen UVB, PUVA und Methotrexat 10mg mit 5.100 US-Dollar, 5.700 US-Dollar und 5.400 US-Dollar Kosten je PASI75 am kosteneffektivsten waren. Es folgten Ciclosporin und Acitretin mit 14.200 US-Dollar und 17.300 US-Dollar Kosten je PASI75. Die neuen Biologics waren am wenigsten kosteneffektiv. Die Autoren formulierten aus den Ergebnissen Empfehlungen für die Primär-, Sekundär- und Tertiärtherapie schwerer Psoriasis.

Aus der Publikation von Mavena¹⁹⁰ lässt sich folgern, dass die ambulante PUVA im Vergleich zur ambulanten Balneo-Phototherapie kostenminimal ist unter der Annahme einer vergleichbaren Wirksamkeit beider Therapieformen.

Keine der vier eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Evaluationen zu **topischen Vitamin D** bildeten eine deutsche Perspektive ab, zwei Evaluationen sind aktuell. Die Berechnungen der Kosteneffektivitäten sind methodisch gut durchgeführt, aber es können Interessenkonflikte nicht ausgeschlossen werden.

Vorbehaltlich der erläuterten Restriktionen lassen sich nachfolgenden Aussagen bezüglich der Kosteneffektivität verschiedener Phototherapievarianten machen:

Harrington et al.¹²¹ schloss aus den Ergebnissen, dass CAL im direkten Vergleich zu ambulanten Minutentherapie Dithranol kosteneffektiver ist und zukünftig in die Behandlung leichter bis mittlerer Psoriasis einbezogen werden sollte.

Aus ihren Ergebnissen ihrer Kosten-Minimierungs-Analyse zogen Ashcroft et al.⁸ den Schluss, dass die ambulante Minutentherapie Dithranol als Primärtherapie zur Behandlung von leicht bis mittelschwerer Psoriasis kosteneffektiver ist als CAL.

Gemäß Oh et al.²¹⁸ dominierte CAL in der sechswöchigen Monotherapie die Therapiealternativen Fluocinonide und BMD. Im Vergleich zu BMV waren für eine zusätzliche Remission mit CAL Kosten in Höhe von 414 CAN-Dollar zu erwarten. Im langfristigen Modell (über zwölf Monate) erbringt die Primärtherapiestrategie BMV plus CAL einen höheren QALY-Wert, jedoch zu höheren Kosten, so das inkrementelle Kosten / QALY-Verhältnis mit 37.755 CAN-Dollar über der Zahlungsbereitschaft lag. Die Fluocinonide-Primärtherapiestrategie war am kostengünstigsten, jedoch konnte mit CAL ein höherer QALY-Wert zu akzeptablen inkrementellen Kosten je QALY in Höhe von 7.258 CAN-Dollar (96 CAN-Dollar) im Vergleich zu Fluocinonide (BMD) erreicht werden.

Wie bereits erläutert, schlossen die Autoren de Rie et al.⁶⁰ aus den Ergebnissen, dass die Kombinationstherapie ambulantes UVB plus CAL eine kostenneutrale Alternative im Vergleich zur Monotherapie UVB ist mit zusätzlichen Vorteilen für den Patienten (weniger Zeitaufwand und geringere Strahlendosis).

Die beiden eingeschlossenen Publikationen zu **Biologics** sind sehr aktuell, bilden aber keine deutsche Perspektive ab. Feldman et al.⁸¹ fokussierte in seiner Analyse ein US-amerikanisches Setting und Jeynes-Ellis¹³⁹ ein NHS-Setting. Interessenkonflikte können nicht ausgeschlossen werden und die Studie von Jeynes-Ellis¹³⁹ wurde nicht publiziert. Die Daten zur Wirksamkeit, quantitativen Ressourcenverbrauch und Preisen basierte in der Publikationen von Feldman et al.⁸¹ auf einer nicht ausreichend dokumentierten Literaturrecherche.

Vorbehaltlich der erläuterten Restriktionen lassen sich nachfolgenden Aussagen bezüglich der Kosteneffektivität der Biologics machen:

Feldman et al.⁸¹ schlossen aus den Ergebnissen, dass die neuen Biologics im Vergleich zur herkömmlichen Therapie mit einer Kosteneffektivität zwischen 22.500 US-Dollar und 40.600 US-Dollar je PASI75 am wenigsten kosteneffektiv war. Dennoch bieten die neuen Biologics gemäß den Autoren eine effektive und nebenwirkungsarme Alternative zur Sekundärtherapie, jedoch zu erheblich höheren Kosten.

In der Analyse von Jeynes-Ellis¹³⁹ profitieren Studienteilnehmer mit einem DLQI > 15 am stärksten von der Therapie mit Etanercept und die inkrementellen Kosten je QALY lagen in dieser Gruppe bei ca. 26.000 UK-Pfund. Bei allen übrigen Studienteilnehmern lagen die Kosten je gewonnenen QALY deutlich über dem Schwellenwert von 30.000 UK-Pfund und damit jenseits der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland die Wirkstoffkosten Etanercept um das 1,5-fache über denen in der Publikation Jeynes-Ellis¹³⁹ liegen, liegt das ICER von Etanercept in Deutschland jenseits der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft.

Die oben beschriebenen Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluationen lassen sich durch Kombination in Form eines Algorithmus strukturieren (siehe Tabelle 32: Algorithmus der Psoriasisstherapie aus gesundheitsökonomischer Sicht.). Die Zeichen > (<) kennzeichnen jeweils, welche der Therapien vorzuziehen sind. So bedeutet UVB > UVB plus teerhaltige Externa, dass die Mono- der Kombinationstherapie aus UVB und teerhaltigen Externa vorzuziehen ist. Zudem sind die Therapienennungen in den oberen Zeilen der nachfolgenden zu präferieren.

Der Algorithmus aus gesundheitsökonomischer Sicht entspricht weitgehend der Vorgehensweise im Therapiemanagement in der medizinischen Praxis. Die Therapieoptionen UVB, UVB plus CAL und PUVA sind offensichtlich gleichwertig und dominieren Balneo-Phototherapie, UVB plus teerhaltige Externa und die Minutentherapie Dithranol. Das Verhältnis der Monotherapie CAL zur Minutentherapie Dithranol ist ambivalent. Methotrexat ist gleichwertig mit UVB und PUVA und dominiert UVB plus teerhaltige Externa sowie Ciclosporin. Die Fumarate dominieren Ciclosporin und Acitretin. Leider wurde das Verhältnis der Fumarate zu Methotrexat nicht analysiert. Die Biologics sind in den gesundheitsökonomischen Evaluationen am wenigsten kosteneffektiv, so dass sie den Status Ultima Ratio einnehmen.

Tabelle 32: Algorithmus der Psoriasis-Therapie aus gesundheitsökonomischer Sicht.

| Rang (absteigend) | Kosteneffektivität / Anmerkungen |
|--|---|
| UVB -Therapie > ambulante Minutentherapie Dithranol | |
| UVB-Therapie ~ UVB-Therapie plus Calcipotriol ⁶⁰ | |
| UVB-Therapie > UVB-Therapie plus teerhaltige Externa ²⁸⁶ | |
| UVB-Therapie > Biologics ⁸¹ | |
| UVB-Therapie ~ Methotrexat ⁸¹ | UVB-Therapie: 5.100 US-Dollar je PASI75 |
| UVB-Therapie ~ PUVA ⁸¹ | UVB-Therapie : 5.100 US-Dollar je PASI75 |
| PUVA > Biologics ⁸¹ | PUVA: 5.700 US-Dollar je PASI75 |
| PUVA ~ UVB Therapie ⁸¹ | PUVA: 5.700 US-Dollar je PASI75 |
| ambulante PUVA > ambulante Balneo-Phototherapie ¹⁹⁰ | Behandlungskosten PUVA: 1.874,56 CHF Balneo-Phototherapie: 2.801,57 CHF |
| Calcipotriol > ambulante Minutentherapie Dithranol ¹²¹ | Widersprüchliches Ergebnis |
| Calcipotriol < Minutentherapie Dithranol ⁸ | Widersprüchliches Ergebnis |
| Calcipotriol plus UVB-Therapie ~ UVB-Therapie ⁶⁰ | |
| Methotrexat ~ UVB-Therapie ⁸¹ | Methotrexat: 5.400 US-Dollar je PASI75 |
| Methotrexat ~ PUVA ⁸¹ | Methotrexat: 5.400 US-Dollar je PASI75 |
| Methotrexat > UVB-Therapie plus teerhaltige Externa ⁴¹ | |
| Methotrexat > Ciclosporin ²³³ | Behandlungskosten Methotrexat (Ciclosporin): 4.011 US-Dollar (4.420 US-Dollar jährlich) |
| Methotrexat > Biologics ⁸¹ | Methotrexat: 5.400 US-Dollar je PASI75 |
| Fumarate > Ciclosporin ¹¹ | Fumarate: 2.771,77 EURO je Remission |
| Fumarate > Acitretin ¹¹ | Fumarate: 2.771,77 EURO je Remission |
| Ciclosporin < Methotrexat ²³³ | Behandlungskosten Methotrexat (Ciclosporin): 4.011 US-Dollar (4.420 US-Dollar) jährlich |
| Ciclosporin ~ Methotrexat ²³³ | Behandlungskosten äquivalent |
| Ciclosporin < Fumarate ¹¹ | Ciclosporin: 4.257,12 EURO je Remission |
| Ciclosporin > Biologics ⁸¹ | Ciclosporin: 14.200 US-Dollar je PASI75 |
| Acitretin > Biologics ⁸¹ | Acitretin: 17.300 US-Dollar je PASI75 |
| Acitretin < Fumarate ¹¹ | Acitretin: 3.219,89 EURO je Remission |
| Systemische Therapien > Biologics ⁸¹ | Biologics: 22.500 US-Dollar bis 40.600 US-Dollar je PASI75 |
| Ergänzende Erkenntnisse: | |
| Schrittweises Absetzen Ciclosporin > abruptes Absetzen ¹¹⁶ | |
| Ambulante Minutentherapie Dithranol > stationäres Dithranol ¹²² | |
| Rotationstherapie Methotrexat und Ciclosporin ist kosteneffektiv ⁶⁹ | Rotationstherapie Methotrexat und Ciclosporin: 2.700 US-Dollar je symptomfreies Jahr |

CHF = Schweizer Franken. PASI75 = Psoriasis Area and Severity Index Score 75 % Verbesserung. PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVB = Ultraviolettlicht B.

6.4.4 Schlussfolgerungen

Wie im Therapiemanagement der mittelschweren bis schweren Psoriasis in der medizinischen Praxis weist auch die ökonomische Bewertung den Weg eines strategischen Therapiekonzepts. Ist aus medizinischer Sicht nach einer Primärtherapie ein Wechsel erforderlich, stehen aus ökonomischer Sicht nachrangige sekundäre und danach tertiäre Therapieoptionen zur Verfügung. Dabei entspricht die Rangfolge der Primär-, Sekundär- und Tertiärtherapien weitgehend dem Algorithmus der medizinischen Praxis.

Inwieweit sich dieser gesundheitsökonomische Algorithmus vor dem Hintergrund der Betrachtung eines langfristigen Zeithorizonts verändert, blieb im Rahmen dieses HTA-Berichts ungeklärt. Eine zukünftige Forschungsfrage wird daher die Bewertung von Remissionsdauer und Rückfallquoten im Rahmen der Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis sein. Auch die Berücksichtigung eines kombinierten Outcomes, verbesserten Hautbild als auch

Rückgangs der Symptomatik gleichzeitigen Psoriasis-Arthritis, ist eine zukünftige Herausforderung.

6.5 Ethische Bewertung / Juristische Betrachtungen

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wurde von den Autoren keine Bewertung ethisch und juristisch relevanter Aspekte vorgenommen, da die systematische Literaturrecherche keine relevanten Treffer ergab.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildung 1: Therapieverfahren bei Psoriasis..... | 16 |
| Abbildung 2: Kosteneffektivitäten (Kosten je Remission)..... | 151 |
| Abbildung 3: Struktur der privaten Ausgaben bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. | 155 |

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 1: Definition Schweregrade der Psoriasis..... | 15 |
| Tabelle 2: Verordnungsprofil Psoriasismedikation in Deutschland. | 18 |
| Tabelle 3: Krankheitskosten der Psoriasis 2002 nach Altersgruppen in Mio. EURO..... | 19 |
| Tabelle 4: Trefferquote der DIMDI-Datenbankrecherche 1999 bis Juni 2004: | 22 |
| Tabelle 5: „Mismatch“ bzw. Ausschluss aufgrund definierter Ausschlusskriterien..... | 22 |
| Tabelle 6: Andere Biologics / Zytokine. | 44 |
| Tabelle 7: Gesundheitsökonomische Evaluationen Psoriasis..... | 49 |
| Tabelle 8: Kosten pro Studienteilnehmer. | 51 |
| Tabelle 9: Übergangswahrscheinlichkeiten (Response und unerwünschte Arzneimittelwirkungen). | 54 |
| Tabelle 10: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und deren Kosten..... | 54 |
| Tabelle 11: Durchschnittliche Nutzwerte gemäß visueller Analogskala (Minimum 0, Maximum 1)..... | 56 |
| Tabelle 12: Inkrementelle Kosten je QALY in US-Dollar (Goeckermann-Therapie versus Methotrexat flüssig). | 57 |
| Tabelle 13: Übergangswahrscheinlichkeiten in % (Wechsel von einem Gesundheitszustand in einen anderen)..... | 58 |
| Tabelle 14: Leistungsanspruchnahme und ihre Preise. | 59 |
| Tabelle 15: Jährliche Kosten der Studienteilnehmer in US-Dollar. | 62 |
| Tabelle 16: Kosten je Remission in verschiedenen Versorgungssituationen. | 65 |
| Tabelle 17: Behandlungsdauer, Abheilungsrate, Remission und Behandlungskosten..... | 67 |
| Tabelle 18: Quantitativer Ressourcenverbrauch und Preise (NL, 1999)...... | 69 |
| Tabelle 19: Primäre Studienergebnisse. | 71 |
| Tabelle 20: Ressourcenverbräuche und deren Kosten. | 72 |
| Tabelle 21: Kosten ambulante PUVA versus ambulante Balneo-Phototherapie. | 75 |
| Tabelle 22: Wirksamkeit Calcipotriol versus Minutentherapie Dithranol. | 77 |
| Tabelle 23: Outcomeparameter der verschiedenen Wirkstoffe..... | 79 |
| Tabelle 24: Verbrauch von Lokalthérapeutika und ihre Preise. | 79 |
| Tabelle 25: Geschätzte Remission der Behandlung schwerer Psoriasis (PASI75). | 84 |
| Tabelle 26: Schätzung der jährlichen quantitativen Ressourcenverbräuche. | 84 |
| Tabelle 27: Arzneimittelpreise und Honorare. | 85 |
| Tabelle 28: Schätzung der Kosteneffektivität. | 85 |
| Tabelle 29: Remissionsstatus nach zwölf bzw. 24 Wochen..... | 88 |
| Tabelle 30: Übergang im Therapieverlauf (von Woche 12 auf Woche 24). | 88 |
| Tabelle 31: Erwartete Behandlungskosten je Studienteilnehmer (Zeitraum: zwölf Wochen). | 89 |
| Tabelle 32: Algorithmus der Psoriasisbehandlung aus gesundheitsökonomischer Sicht..... | 94 |
| Tabelle 33: Elektronische Suchstrategie. | 105 |
| Tabelle 34: Kontaktierte Pharmaunternehmen..... | 107 |
| Tabelle 35: Eingeschlossene klinische Literatur. | 108 |
| Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur. | 123 |
| Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur. | 124 |
| Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen. | 127 |
| Tabelle 39: Wirksamkeiten der systemischen Therapiealternativen. | 138 |
| Tabelle 40: Erwartete Behandlungskosten der vier Therapiealternativen. | 138 |
| Tabelle 41: Jährliche Behandlungskosten italienischer Psoriasispatienten..... | 140 |
| Tabelle 42: Behandlungskosten Psoriasis (USA, 1997). | 141 |
| Tabelle 43: Ergebnisparameter der Studiengruppe. | 142 |
| Tabelle 44: Schätzung der direkten und indirekten Kosten..... | 144 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 45: Durchschnittliche Kosten der Behandlung von Psoriasis (geschätzt) | 146 |
| Tabelle 46: Ergebnisse | 149 |
| Tabelle 47: Studienergebnisse im Vergleich der drei Subgruppen A, B und C. | 154 |
| Tabelle 48: Intensität der PUVA-Anwendungen..... | 156 |

7.3 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| µg | Mikrogramm |
| ® | Eingetragenes Markenzeichen |
| 8-MOP | 8-methosypsoralen |
| ACD2058g | (Studiennummer) |
| ACD2243g | (Studiennummer) |
| AISP | Associazione Italiana di Sociologia Professionale |
| ANA | Antinukleäre Antikörper |
| Anti-dsDNS | Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure |
| AUC | Area under curve |
| BMD | Betamethasondipropionat |
| BMV | Betamethasonvalerat |
| BSA | (Psoriatic) Body Surface Area |
| BV | Betamethasonvalerat |
| bzw. | beziehungsweise |
| Ca | Kalzium |
| CAL | Calcipotriol |
| CAN\$ | Kanadische Dollar |
| CD11a | LFA-1 integrin alphaL |
| CD4+ | Cluster of Differentation Type 4 positiv |
| CD8+ | Cluster of Differentation Type 8 positiv |
| CHF | Schweizer Franken |
| CHMP | Committee for Medical Product for Human Use |
| CI = KI | Konfidenzintervall |
| CLO | Clobetasol |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| DDD | Daily Defined Dosis, definierte Tagesdosis |
| DDG | Deutsche Dermatologische Gesellschaft |
| DFL | Holländische Gulden |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DLQI | Dermatology Life Quality Index |
| DM | Deutsche Mark |
| DPB | Deutscher Psoriasis Bund e. V. |
| DQOLS | Dermatology Quality of Life Scales |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| EBM | Evidenzbasierte Medizin |
| EMA | European Agency for the Evaluation of Medicinal Products |
| EQ-5D | EuroQol 5 Dimensions |
| EU | Europäische Union |
| EURONHEED | EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases |
| F | Fluocinonid |
| FAE | Fumasäureester |
| FIM | Finnmark |
| g | Gramm |
| Gamma-GT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| g-GT | gamma-Glutamyl-Transpeptidase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GMG | GKV-Modernisierungs-Gesetz |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-pyruvat-transaminase |
| h | Hour |
| HAMES-I | (Stiudie) |
| HLA | Humanes Leukozyten Antigen |
| HMO | Health Maitenance Organisation |
| HTA | Health Technology Assessment |
| I | Interventionsgruppe |
| i. a. | Intraarteriell |
| i.m. | intramuskulär |

| | |
|--------------|--|
| i. v. | intravenös |
| ICAM-1 | intercellular adhesion molecules 1 |
| ICD | International Classification of Diseases |
| ICER | Incremental Cost Effectivity Ratio |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| IL | Interleukin |
| IMP24011 | (Studiennummer) |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| ITT | Intention-to-treat |
| K | Kontrollgruppe |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| kg/qm | Kilogramm je Quadratmeter |
| LFA-1 | lymphocyte function-associated antigen-1 |
| mg | Milligramm |
| Mg | Magnesium |
| Mio. | Millionen |
| ml | Milliliter |
| MOP | Methoxypsoralen |
| MTX | Methotrexat |
| n | Number |
| n. a. | Nicht angegeben |
| NHS | National Health System |
| NICE | National Institute for Clinical Excellence |
| nm | Nanometer |
| nmol | Nanomol |
| NNT | Number-needed-to-treat |
| NSAID | Non-steroidal anti-inflammatory drugs |
| OTC | Over-the-counter |
| PASI | Psoriasis Area and Severity Index Score |
| PASI50 | Psoriasis Area and Severity Index Score 50 % Verbesserung |
| PASI75 | Psoriasis Area and Severity Index Score 75 % Verbesserung |
| PBSA | Psoriatic Body Surface Area |
| PGA | Physicians's Global Assessment |
| PSA | Psoriasis Symptom Assessment |
| PUVA | Psoralen und UVA-Bestrahlung |
| q. d. | Quaque die |
| q. h. | Quaque hora |
| q. i. d. | Quater in die |
| QALY | Quality adjusted life year |
| RCT | Randomised Controlled / Clinical Trial, randomisierte kontrollrollierte / klinische Studie |
| RePUVA | Retinoide, Psoralen und UVA-Bestrahlung |
| s. c. | subkutan |
| SAPASI | Self-Administered Psoriasis Area Severity Index |
| SD | Standardabweichung |
| SF-36 | Shortform 36 items |
| SKR | Schwedische Kronen |
| sTNF-R | Soluble tumor necrosis factor-alpha receptor |
| TARMED | Tarifmedizin |
| Tax | Kassenzahlbetrag |
| TMP | Trimethoxypsoralen |
| TNF α | Tumornekrosefaktor alpha |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen |
| UK | United Kingdom |
| USA | United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika |
| UV | Ultraviolett |
| UVA / UVB | Ultraviolettlicht A / Ultraviolettlicht B |
| VAS | Visuelle Analogskala |

7.4 Glossar

| Begriff | Erläuterung |
|---|---|
| Absolute Risikoreduktion | Absolute Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen. |
| Anamnese | Erhebung der medizinischen Vorgeschichte einer Krankheit und aktuellen Befindlichkeit eines Patienten. |
| Anaphylaktisch | Schock infolge einer Überempfindlichkeit gegen wiederholter Zuführung desselben Eiweißes. |
| Antigene | Antigene sind Moleküle, die das körpereigene Immunsystem als fremd identifiziert und darauf mit der Bildung von Antikörpern reagiert. |
| Antikörper | Eiweiße, die von den B-Lymphozyten gebildet werden, wenn diese auf Antigene treffen. |
| Antiproliferativ | Hemmung einer übersteigerter Gewebsvermehrung. |
| Apoptose | Programmierter Zelltod. |
| Applizieren | Verabreichen |
| Appraisal | Bewertung der Evidenz. |
| Area under curve (AUC) | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. |
| Arthropathisch | Mit arthritischen Gelenkveränderungen assoziiert. |
| Assessment | Auswertung der Evidenz. |
| Atopisch | Reaktion am falschen Platz. |
| Auspitz-Phänomen | Beim Kratzen mit einem Spatel kommt es zu punktförmigen Blutungen. |
| Baseline | Basisdatum |
| Biologics | Biologische Wirkstoffe, die körpereigenen Signalmolekülen oder deren Bindungspartnern ähneln, wie beispielsweise Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper, löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren und Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten. |
| Biopsie | Gewebeprobe |
| Body Mass Index | Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zum Quadrat seiner Größe. |
| Body Surface Area | Körperoberfläche |
| Bootstrapping | Parameterfreie Schätzung von Dichten und Verteilungen, mittels Ziehen einer großzahligen Anzahl von Teilstichproben aus einem vorliegenden Datensatz. |
| Bottom-Up | Erfolgt eine Kostenschätzung „von unten nach oben“, bedeutet dies, dass analytisch die einzelnen Kosten – häufig Primärdaten - bewertet werden, um dann durch Integration und Aufsummierung das Gesamtergebnis zu erhalten. Beim „Top-Down“ werden die Gesamtbudgets aus Sekundärdaten auf einzelne Indikationen aufgeschlüsselt. |
| Bronchospasmen | Krampfzustand der Bronchialmuskulatur. |
| Calcineurin-abhängige Signaltransduktionswege | Bestimmte intrazelluläre Signaltransduktionswege, die u. a. bei der Aktivierung von Entzündungszellen eine Rolle spielen und durch Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin) gehemmt werden können. |
| Case Report Form | Dokument, in dem alle gemäß Prüfplan erforderlichen Informationen dokumentiert werden. |
| CD4+- und CD8-Zellen | Untergruppe der weißen Blutkörperchen. |
| Charlson Index | Der Charlson Index ist eine relative Gewichtung von Begleiterkrankungen in ihrem Effekt auf die Mortalität. |
| Cheilitis | Lippenentzündung |
| Chimär | Aus genetisch verschiedenen Zellen aufgebaut. |
| Clearance | Entfernung einer bestimmten exogenen oder endogenen Substanz aus dem Blut als spezifische Leistung eines Ausscheidungsorgans. |
| Compliance | Passives Befolgen einer ärztlichen Therapieanweisung. |
| Kortikosteroide | Steroidhormone. |
| Kortison | Hormon der Nebennierenrinde. |
| Creme | Mehrphasige Zubereitungen, die häufig aus einer öligen und einer wässrigen Phase bestehen. |
| Defined Daily Dose (DDD) | Tagesdosis. |
| Degenerativ | Verschleißbedingt. |
| Dekompensation | Zustand hochgradiger Funktionsstörung, in dem die Kapazität von Ausgleichsmechanismen des Organismus überschritten ist. |
| Dermatitis | Synonym für Ekzem. |
| Dermatologie | Hautheilkunde |

| Begriff | Erläuterung |
|------------------------------------|---|
| Dermatology Life Quality Index | Patientenbasierter dermatologischer Lebensqualitätsindex. |
| Dermatology Quality of Life Scales | Fragebogen zur Messung der Auswirkungen von Hautkrankheiten auf die Lebensqualität. |
| Destruierend | Zerstörerisch. |
| Diagnosis-Related Groups | Klassifikationssystem zur Eingruppierung von Krankenhauspatienten entsprechend ärztlicher Diagnosen und Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen. |
| Differentialdiagnose | Abwägung verschiedener Symptome eines Patienten, im Hinblick auf die möglichen Krankheiten, die diesen zugrunde liegen könnten. |
| Diskontierung | Mittels Abzinsung wird der Gegenwartswert von zu verschiedenen Zeitpunkten angefallenen Kosten und Nutzen errechnet. |
| Dominieren | Hier im gesundheitsökonomischen Sinn überlegene Therapieoption. |
| Dropoutquote | Anteil Aussteiger. |
| Dyspepsie | Wiederkehrende Unterleibschmerzen oder -beschwerden, die sich auf den oberen Unterleib konzentrieren. |
| Dyspnoe | Atemstörung |
| Efficacy | Wirksamkeit einer Intervention unter den Bedingungen einer klinischen Studie. |
| Effluvium | Ausfall |
| Ekchymosen | Kleinflächige Hautblutung. |
| Emollient | Topische Basistherapeutika. |
| Emulsion | Gemisch aus Ölen und Wasser. |
| Endecapeptid | Lipophile (fettlösliche) Verbindung. |
| Epithelien | Biologisch-medizinischer Sammelbezeichnung für Deck- und Drüsengewebe. |
| EQ-5D | Generisches Indexinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. |
| Erstmanifestationsalter | Alter, zu dem die Erkrankung erstmals erkennbar wurde. |
| Erythem | Hautrötung |
| Erythemato-squamöse Herde | Scharf begrenzte Hautrötung mit geschichteter Schuppung. |
| Erythrodermisch | Generalisierte entzündliche Rötung und Schuppung der Haut. |
| Escapetherapie | Therapie, die nach Nichtansprechen einer definierten Studientherapie angewendet wird. |
| Evidenz | Nachweis bzw. Beweis. |
| Evidenzbasierte Medizin (EBM) | Medizinische Entscheidungen werden aufgrund von statistischen Fakten propagiert und nicht auf der Basis von Augenscheinnahme oder persönlichen Einzelerfahrungen des Arztes. |
| Evidenzklassen | In der Bewertung der externen Evidenz ergibt sich unter Berücksichtigung medizinischer, technischer und statistischer Methoden folgende Rangfolge der erkenntnistheoretischen Qualität von Information. |
| ex vivo | Biochemischer Vorgang, der normalerweise im Körper abläuft, aber hier außerhalb des Körpers ausgeführt wird. |
| Familienanamnese | Ausweitung der Erhebung einer Krankheitsvorgeschichte auf Familienmitglieder. |
| Fibrose | Krankhafte Bindegewebsvermehrung in Organen. |
| „First-line“-Therapie | Primärtherapie |
| Flushing | Anfallsweise, spontan oder nach körperlicher Anstrengung auftretende, heftige lang anhaltende Hautröte. |
| Follow-Up | Nachfolge |
| gastrointestinal | Den Magen-Darm betreffend. |
| Gemeinkosten | Kosten, die im Rahmen einer Kostenrechnung nicht direkt auf einen Kostenträger umgelegt werden können oder sollen. |
| generisch | indikationsunabhängig |
| Genito-anal | Die Geschlechtsorgane und After betreffend. |
| Gingivahyperplasie | Chronisch verlaufende Entzündung und Hyperplasie des Zahnfleisches. |
| Goeckermann-Therapie | Kombinationsbehandlung mit Steinkohleteer und UV-Bestrahlung. |
| guideline | Siehe Leitlinie. |
| Guillain-Barre-Syndrom | Polyradikulitis, meist als Polyneuritis nach Infektionen. |
| Hämatom | Bluterguss |
| Haplotyp | Mütterlicher- bzw. väterlicherseits geerbte Komplexe gekoppelter Allele. |

| Begriff | Erläuterung |
|--|---|
| Hautläsion | Schädigung, Verletzung oder Störung der anatomischen Struktur oder Funktion der Haut. Darunter fallen Erscheinungsbilder wie (entzündliche) Bläschen, Blasen, Krusten, Pappeln, Knötchen und Geschwüre. |
| Hauttyp | Unterscheidung der Hauttypen entsprechend der Verträglichkeit von Sonnenstrahlung. |
| Heliotherapie | Therapeutische Anwendung natürlicher Sonnenstrahlung. |
| hepatisch | Die Leber betreffend. |
| histologisch | Bezogen auf die Lehre vom Gewebeaufbau. |
| HLA-Antigene | Gewebsverträglichkeits-Antigene |
| Hypercalcämie | Vermehrter Gehalt Calcium im Blut . |
| Hyperostose | Hyperplasie von Knochensubstanz, Knochenauswüchse, Verdickungen im Innern der Knochen. |
| Hyperproliferation | Vermehrte Zellvermehrung. |
| Hypertension | Bluthochdruck |
| Hypertrichose | Übermäßige Dichte der natürlichen Körperbehaarung. |
| Hyperurikämie | Erhöhung der Harnsäure im Blut. |
| IgG1-Antikörper | Immunglobuline der Klasse der Gammaglobuline. |
| Immunsuppressiva | Medikamente zur Unterdrückung des körpereigenen Abwehrsystems. |
| Indikation | (Heil-)Anzeige |
| Induration | Verhärtung eines Organs durch Bindegewebswucherung. |
| infundieren | Verabreichung per Infusion. |
| Ingram-Therapie | Kombinierte Teer-UVB-Dithranol-Therapie. |
| inhibieren | hemmen |
| initial | einleitend |
| Inkrementalanalyse | Bei der Inkrementalanalyse werden die zusätzlichen Kosten und Outcomes erhoben, die mit alternativen Behandlungen verbundenen sind. |
| Intention-to-Treat (ITT) | Analyse der Studienergebnisse der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieformen. |
| intermittierend | Zeitweilig aussetzend. |
| International Classification of Diseases (ICD) | Internationales Klassifikationssystem für Morbidität und Mortalität. |
| intertriginös | Oberflächliche Dermatitis, die an Arealen auftreten kann, an denen sich Hautflächen berühren. |
| intrazellulär | Das Zellinnere betreffend. |
| Inzidenz | Anzahl von Patienten, bei denen in einem bestimmten Zeitraum eine Krankheit neu diagnostiziert wurde. |
| karzinogen | krebserzeugend |
| Keratin | Faserartiges Strukturprotein, das in der obersten Hautschicht, Haaren und Nägel vorkommt. |
| Keratinozyten | Hornschicht |
| keratolytisch | abschilfernd |
| Kerzenfleck-Phänomen | Nicht fest haftende silbrig-weiße Hautschuppen, die beim Darüberkratzen mit einem Spatel abspringen. |
| Kohortenstudien | Studien, die im Zeitverlauf bestimmte Merkmale zwei oder mehrerer verschiedenen Patientengruppen vergleichen. |
| Konfidenzintervall | Vertrauensbereich |
| Konfluenz | Zusammenfluss |
| Kontraindikation | Gegenanzeige |
| Korium | Haut |
| Kosten | In Geldeinheiten bewerteter Verbrauch an Gütern und Dienstleistungen. |
| Kosten, direkte | Ressourcenverzehr, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist. |
| Kosten, indirekte | Volkswirtschaftlicher Produktivitätsverlust aufgrund krankheitsbedingter Abwesenheit von Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod. |
| Kosten, intangible | Krankheitsbedingte Einschränkungen wie Schmerz, Depression oder Verlust an Lebensqualität, die nicht direkt in Geldeinheiten bewertbar sind. |
| Kosteneffektivitätsanalyse | Methode zum Vergleich alternativer Behandlungsoptionen, wobei die Behandlungsergebnisse in natürlichen Einheiten angegeben werden. |
| Kreatinin | Chemische Verbindung, die Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zulässt. |
| Kuration | Komplette Remission. |
| kutan | Die Haut betreffend. |

| Begriff | Erläuterung |
|-------------------------------|--|
| laryngeale Lebensqualität | Den Kehlkopf betreffend. Mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt, das das Outcome bei vielen gesundheitsökonomischen Evaluationen darstellt. |
| Leitlinie | Systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. |
| letal | Tödlich. |
| Lupus | Hauttuberkulose. |
| Lymphozyten | Weißer Blutkörperchen. |
| Lymphozytose | Erhöhte Lymphozytenzahl im Blut. |
| Malignom | Bösartiger Tumor. |
| Mediator | Chemischer Vermittler- oder Überträgerstoff des Nervensystems. |
| Medicare / Medicaid | Gesundheitsfürsorgeprogramme der US-amerikanischen Social Security Administration, die die Kosten für die medizinische Versorgung von Patienten im Alter über 65 Jahren, mit endgültigem Nierenversagen und von Behinderten sowie Bedürftigen erstatten. |
| MEDLINE | Die elektronisch Datenbank enthält Nachweise der internationalen Literatur aus allen Bereichen der Medizin. |
| Metaanalyse | Statistische Methode zur Synthese der Resultate aus mehreren klinischen Studien. |
| Methotrexat | Zu den Antimetaboliten gehörendes Zytostatikum. |
| Mikroemulsion | Mischung zweier normalerweise nicht miteinander mischbarer Flüssigkeiten und einem Tensid. |
| Minutentherapie | Im Rahmen der Minutentherapie wird Dithranol 1 % einmal täglich dünn aufgetragen. Am ersten Tag verbleibt das Dithranol nur fünf Minuten auf der Haut und wird dann abgewaschen. Treten keine Reizungen auf, wird jeden Tag um fünf Minuten gesteigert bis maximal 30 Minuten erreicht sind. Danach wird mit Dithranol 3 % erneut beginnend mit fünf Minuten täglich gesteigert. Seit 1999 ist mikroverkapseltes Dithranol auf dem Markt erhältlich. Der Wirkstoff ist von Fettkügelchen umgeben, die durch Schmelzen das Dithranol direkt auf der Haut freisetzen. Nach der Anwendung wird alles mit kaltem Wasser abgewaschen. Durch diese neue Technik können Verfärbungen von Kleidung und Badezimmereinrichtungen erheblich verringert werden, da Dithranol erst in der Verbindung mit Luftsauerstoff zerfällt und die Braunfärbung bewirkt. Zudem ist die neue Dithranolzubereitung im Vergleich zur herkömmlichen angenehmer in der Konsistenz und Anwendung. Dennoch erfordert auch die Minutentherapie eine gute Mitarbeit vom Patienten. |
| mismatch Modellierung | Ausschluss aufgrund definierter Kriterien. Nachbildung und Vereinfachung der Realität in einem Modell zur Generierung von Informationen zur Entscheidungsfindung über die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Handlungsoptionen. |
| Monitoring | Sorgfältiges Überwachen einer Situation oder Begebenheit. |
| monoklonal | Von einem Zellklon produziert. |
| Monte-Carlo-Simulation | Simulation wiederholter Ziehung von Stichproben, um die Streuung von Studienergebnissen zu bestimmen. |
| Morbidität | Die in einem bestimmten Zeitraum registrierte Zahl von Krankheitsfällen. |
| Morphologie | Gestalt- und Formbildung. |
| Mortalität | Sterblichkeit. |
| mukokutan | Die Haut und Schleimhaut betreffend. |
| Multiple Sklerose | Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. |
| Myalgie | Muskelschmerz. |
| myelotoxisch | Knochenmarkschädigend. |
| Nageldystrophien | Wachstumsstörungen der Nägel. |
| narrativ | In erzählender Form. |
| Nephrotoxizität | Nierenschädigend. |
| Neuropathien | Nervenschädigung. |
| Number-needed- to-treat (NNT) | Die Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis zu vermeiden. |
| Nutzwert | Präferenzmaß für einen bestimmten Gesundheitszustand oder Gesundheitseffekt. |
| Odds Ratio | Chancenverhältnis. Gibt das Verhältnis an, mit dem Fälle relativ zu Kontrollen exponiert sind. |

| Begriff | Erläuterung |
|---|---|
| Ödeme | Umschriebene oder diffuse, meist schmerzlose Ansammlung aus dem Gefäßsystem ausgetretener seröser Flüssigkeit in den Gewebsspalten. |
| Off-Label-Use | Anwendung eines Medikaments außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes. |
| Onychodystrophie | Krankhafte Veränderungen der Nagelplatte. |
| Onycholyse | Ablösung der Nagelplatte. |
| „Open-label“-Studie | Klinische Studie ohne Placebokontrolle. |
| Optikusneuritis | Entzündung des Sehnervs. |
| Osteoporose | Systemerkrankung des Skeletts mit Verminderung der Knochenmasse, Qualitätsverschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes. |
| other-the-counter out wash | Nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel. auswaschen |
| Outcome | Veränderung des gegenwärtigen oder zukünftigen Gesundheitsstatus als Folge einer Intervention. |
| „Out-of-pocket“-Ausgaben | Private Ausgaben, wie beispielsweise in Form des Kaufs von freiverkäuflichen Arzneimitteln, die vom Kostenträger nicht erstattet werden. |
| palmo-plantar parenteral | Handteller und Fußsohlen sind betroffen. Verabreichung von Medikamenten unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts. |
| pharyngeal | Die Speiseröhre betreffend. |
| Phase I bis Phase IV | Unterteilung klinischer Studien je nach Entwicklungsfortschritt. |
| Phototherapie | Therapeutische Anwendung von ultraviolettem Licht. |
| Plaque | Entzündlich gerötete, unregelmäßig-scharf begrenzte, erhabene Hautveränderung mit weißlicher bis silbrig glänzender Schuppung. |
| Plattenepithelkarzinome | Maligner epithelialer Tumor der Haut und Schleimhäute. |
| Polyarthritis | Befall mehrerer Gelenke. |
| polygenetisch | Von verschiedenen Genen beeinflusst. |
| Prädilektionsstellen | Bevorzugte Areale. |
| Prävalenz | Anzahl der Patienten, die in einem bestimmten Zeitraum eine spezifische Krankheit haben. |
| Proliferation | Gewebewucherungen. |
| Pruritus | Juckreiz. |
| Psoralen | Lichtsensibilisator. |
| Psoralen und UVA- Bestrahlung | Kombinationsbehandlung mit dem Lichtsensibilisator Psoralen und UVA-Strahlung. |
| Psoriasis | Auch Schuppenflechte genannt; chronische Hautkrankheit, die durch gerötete, entzündlich veränderte Herde mit silberner Schuppung charakterisiert ist. |
| Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI) | Schweregradindex der Psoriasis, der durch den Untersucher anhand einer subjektiven Einschätzung des Erythems, des Infiltrats und der Schuppung an verschiedenen Körperlokalisationen bestimmt wird. |
| Psoriasis capitis | Auf die Kopfhaut beschränkte Psoriasis. |
| Psoriasis erythrodermica | Seltene, schwere Form der Schuppenflechte, bei der das gesamte Hautorgan betroffen ist. |
| Psoriasis guttata | Punktförmige Psoriasisherde. |
| Psoriasis inversa | Psoriasis in intertriginösen Räumen. |
| Psoriasis palmoplantaris pustulosa | Psoriasis pustulosa an Handtellern und Fußsohlen. |
| Psoriasis pustulosa | Sonderform der Schuppenflechte mit der Ausbildung von Pusteln. |
| Psoriasis vulgaris | Gewöhnliche Schuppenflechte in Form scharf begrenzter Hautstellen mit silbrigen Schuppen, meist an Ellbogen, Knie, Lendenbereich und behaarter Kopfhaut. |
| Psoriasis-Arthritis | Schuppenflechte, die mit schmerzhaften entzündlichen Veränderungen an einem oder mehreren Gelenken einhergeht. |
| pustulös | Auftreten von (keimfreien) Eiterbläschen. |
| Quality-adjusted Life Year (QALY) | Gewonnenes Qualitätsbereinigtes Lebensjahr. |
| Randomised Clinical Trial (RCT) | Randomisierte klinische Studie. |

| Begriff | Erläuterung |
|---|--|
| Randomisierung | Zuordnung der Patienten in Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip. |
| Reboundphänomene | Rückpralleffekt; überschießende Reaktion nach Absetzen eines Medikamentes; Verschlechterung nach Therapieabbruch, über das Vortherapieniveau hinaus. |
| Reboundeffekt | Rückpralleffekt; überschießende Reaktion nach Absetzen eines Medikamentes; Verschlechterung nach Therapieabbruch, über das Vortherapieniveau hinaus. |
| Relatives Risiko | Relative Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen. |
| Remission | Vorübergehendes Nachlassen bzw. Zurückgehen der Krankheitssymptome. |
| remittive effect | Langfristiges Nachlassen der Krankheitssymptome. |
| Retinoid(e) | Derivate des Vitamin A. |
| Responder | Therapieerfolg in der Form, dass der Patient auf die Behandlung anspricht. |
| Response | Ansprechen auf eine Therapie. |
| Ressourcen | Zur Verfügung gestellte Geld-, Sach- oder Personalmittel für die Erfüllung einer Aufgabe, Erstellung eines Produkts oder einer Leistung. |
| reversibel | Umkehrbar. |
| rezidivierend | Wiederkehrend. |
| Risikofaktor | Faktor, der mit dem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Krankheit assoziiert ist. |
| Rote Liste | Verzeichnis aller in Deutschland zugelassenen Arzneimittel. |
| Salbe | Streichfähige, halbfeste Zubereitungen, die zur Anwendung auf der Haut oder den Schleimhäuten bestimmt sind. |
| „Second-line“-Therapie | Sekundärtherapie |
| Selektive Ultraviolett-Phototherapie | Phototherapie der Schuppenflechte unter Verwendung eines spezifischen Wellenlängenbereichs aus dem Spektrum der UVB-Strahlung. |
| Self-Administered Psoriasis Area Severity Index | Schweregradindex der Psoriasis, der durch die Betroffenen anhand einer subjektiven Einschätzung des Erythems, des Infiltrats und der Schuppung an verschiedenen Körperlokalisationen bestimmt wird. |
| Sensitivitätsanalysen | Analysen von Studienergebnissen in Bezug auf ihre Abhängigkeit von den getroffenen Annahmen und anderen Studienparametern, die als situationsabhängig, unsicher bzw. veränderlich eingeschätzt werden. |
| serologisch | Das Blutserum betreffend. |
| Setting | Versorgungssituation |
| Signaltransduktionswege | Kaskade von biochemischen Stoffwechselwegen innerhalb einer Zelle, nachdem diese ein Signal von außen erhalten hat. |
| Spinozelluläre Karzinome | Plattenepithelkarzinom. |
| Spondylitis psoriatica | Wirbelsäulenbeteiligung bei Psoriasis-Arthritis. |
| stakeholder | Interessengruppen. |
| „Standard Gamble“-Verfahren | Methode der Standardlotterie zur Ableitung von Nutzwerten für verschiedene Gesundheitszustände. |
| steady state | Stationärer Zustand. |
| Systemische Arzneimittel | Oral bzw. parenteral zu verabreichende Arzneimittel. |
| TARMED | Einzelleistungstarif mit Geltungsbereich in der ganzen Schweiz |
| Technology Appraisal (Guidance) | Die Auswertung der Evidenz (Assessment) von der Bewertung der Evidenz (Appraisal) erfolgt getrennt. Das Zielprodukt des Bewertungsprozesses sind die Technology Appraisal Guidances. |
| Teratogenität | Fähigkeit von chemischen Substanzen, physikalische Faktoren oder biologische Noxen kongenitale Fehlbildungen zu verursachen. |
| Thrombozytopenie | Verminderung der Plättchenzahl. |
| Top-Down | Siehe Bottom-Up. |
| topisch | Äußerlich. |
| Transversaltyp | Psoriatische Nagel- und Hautveränderungen, assoziiert mit entzündlichen Veränderungen der Fingerendgelenke. |
| Tüpfelnägel | Stecknadelkopfgroße Vertiefungen in den Nägeln bei Schuppenflechte. |
| Ultima Ratio | Letzte Möglichkeit. |
| Urea | Harnstoff. |

| Begriff | Erläuterung |
|------------------|---|
| Urtikaria | Nesselausschlag. |
| UVA-Strahlung | UVA-Strahlen machen 95 % der auf der Erdoberfläche ankommenden UV-Strahlen aus. Der Anteil von 320 bis 400 Nanometer im Lichtspektrum wird als Ultraviolett-A bezeichnet. UVA-Licht verursacht vorwiegend chronische Hautschäden und allergieähnliche Reaktionen. |
| UVB-Strahlung | UVB-Strahlung ist der Bereich von 280 bis 320 Nanometer Wellenlänge. UVB ist kurzwelliger und daher auch aggressiver als UVA. |
| Weinsteinschema | Verabreichung von Methotrexat nach dem Weinsteinschema: 7,5 bis 15 mg je Woche oral, aufgeteilt auf drei Einzelgaben, einmal wöchentlich im Abstand von zwölf Stunden. |
| Xerosis cutis | Trockene, etwas stärker gefurchte, eventuell diskret schuppene Haut. |
| Zirrhose | Lebererkrankung. |
| Zytokine | Oberbegriff für zahlreiche körpereigene Substanzen (Peptide), die von aktivierten T-Zellen und anderen Zellen während der natürlichen und spezifischen Immunantwort freigesetzt werden. |
| Zytokinsekretion | Zytokin-Absonderung |

7.5 Suchstrategie

Die Suchstrategie wurde von den Auftragnehmern erstellt und an das DIMDI übermittelt. Die Trefferzahlen beziehen sich auf den Tag der Recherchedurchführung (03. Februar 2004). Alle genutzten Suchvariablen sind dem DIMDI-Datenbanken-Benutzerhandbuch entnommen.

Anmerkung der Verfasser: Die Suche erfolgte gemeinsam für die HTA-Berichte zur Psoriasis und Neurodermitis. Die Treffer wurden manuell separiert. Bis auf eine Ausnahme fand sich kein Beitrag, der beide Indikationen behandelte.

Tabelle 33: Elektronische Suchstrategie.

| Nr. | Treffer | |
|-----|---------|--|
| 1 | - | DAHTA; INAHTA; HT83 |
| 2 | 32 | PSORIASIS |
| 3 | 0 | NEURODERMITIS OR NEURODERMATITIS |
| 4 | 32 | 2 OR 3 |
| 5 | - | CDAR94; CDSR93; CCTR93; ME90; ME0A; SM78; CA66; CB85; BA93; EM90; EA08; IS90; EB94; IA70; AZ72; CV72; GE79; HN69; ED93 |
| 6 | 23187 | CT DOWN PSORIASIS |
| 7 | 6175 | CTG=PSORIASIS |
| 8 | 40408 | PSORIASIS |
| 9 | 50 | PSORIATISCH? |
| 10 | 34 | SCHUPPENFLECHTE |
| 11 | 41514 | 6 TO 10 |
| 12 | 20892 | 11 AND ?THERAP? |
| 13 | 16151 | 11 AND ?TREATMENT? |
| 14 | 854 | 11 AND ?BEHANDLUNG? |
| 15 | 8937 | 11 AND CT DOWN THERAP? |
| 16 | 4387 | 11 AND CTG DOWN THERAP? |
| 17 | 6289 | 11 AND CT DOWN TREATMENT? |
| 18 | 2124 | 11 AND CTG DOWN BEHANDLUNG? |
| 19 | 25508 | 12 TO 18 |
| 21 | 23216 | 19 AND LA=(GERM OR ENG) |
| 23 | 707 | CT=NEURODERMATITIS |
| 24 | 173 | CTG=NEURODERMITIS |
| 25 | 1306 | NEURODERMITIS OR NEURODERMATITIS |
| 26 | 11815 | CT=DERMATITIS, ATOPIC |
| 27 | 13691 | CT=ATOPIC DERMATITIS |
| 28 | 28327 | ATOPI? ? DERMATITIS |
| 29 | 1335 | CTG DOWN EKZEM |
| 30 | 7585 | CT DOWN ECZEMA |
| 31 | 24412 | E%ZEM? |
| 32 | 1942 | PRURIGO? OR CT=PRURIGO? |
| 33 | 50158 | 23 TO 32 |

Fortsetzung Tabelle 33: Elektronische Suchstrategie.

| | | |
|-----|-------|--|
| 35 | 17241 | 33 AND ?THERAP? |
| 36 | 12236 | 33 AND ?TREATMENT? |
| 37 | 805 | 33 AND ?BEHANDLUNG? |
| 38 | 7961 | 33 AND CT DOWN THERAP? |
| 39 | 3200 | 33 AND CTG DOWN THERAP? |
| 40 | 5434 | 33 AND CT DOWN TREATMENT? |
| 41 | 1495 | 33 AND CTG DOWN BEHANDLUNG? |
| 42 | 22735 | 35 TO 41 |
| 43 | 19741 | 42 AND LA=(GERM OR ENG) |
| 45 | 40492 | 21 OR 43 |
| 46 | 40492 | 21 OR 43 |
| 53 | 389 | 46 AND RCT |
| 54 | 444 | 46 AND CCT |
| 55 | 871 | 46 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL? |
| 56 | 124 | 46 AND CONTROLLED CLINICAL TRIALS |
| 57 | 119 | 46 AND CTG DOWN KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN |
| 58 | 0 | 46 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCHE? ? VERSUCH?. |
| 59 | 105 | 46 AND RANDOMISIERT? ? KONTROLLIERT? ? STUDIE?. |
| 60 | 31 | 46 AND CTG=RANDOMISIERUNG |
| 65 | 1721 | 53 TO 60 |
| 73 | 86 | 46 AND CT=META ANALYSIS |
| 74 | 22 | 46 AND DT=META-ANALYSIS |
| 75 | 196 | 46 AND (METAANALYS? OR META ANALYS? OR META#ANALYS?) |
| 76 | 0 | 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 |
| 77 | 2 | 46 AND (HTA OR MTA) |
| 78 | 11 | 46 AND (TECHNOLOG? ? ASSESS?.) |
| 79 | 0 | 46 AND (TECHNOLOG? ? BEWERTUNG?.) |
| 80 | 93 | 46 AND ((HEALTH OR MEDICAL) AND RISK ASSESS?.) |
| 81 | 0 | 46 AND ((GESUNDHEIT? OR MEDIZIN?) AND RISIKO? ? BEWERT?.) |
| 82 | 1 | 46 AND DT=TECHNICAL REPORT |
| 83 | 105 | 77 TO 82 |
| 85 | 1721 | 65 |
| 86 | 0 | 76 |
| 87 | 105 | 83 |
| 88 | 1820 | 85 TO 87 |
| 89 | 40492 | 46 |
| 90 | 683 | 89 AND (ECONOM? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?) |
| 91 | 143 | 89 AND CT DOWN ECONOMICS |
| 92 | 118 | 89 AND CTG DOWN ÖKONOMIE |
| 93 | 301 | 89 AND ((COST? OR KOSTEN?) AND ANALYS?.) |
| 94 | 573 | 89 AND CT DOWN COST? |
| 95 | 94 | 89 AND CTG DOWN KOSTEN? |
| 96 | 0 | 89 AND (COST#CONTROL OR KOSTEN#KONTROLLE?) |
| 97 | 20 | 89 AND COST CONTROL |
| 98 | 114 | 89 AND CT DOWN COST#ANALYS? |
| 99 | 193 | 89 AND CT=EFFICACY |
| 100 | 146 | 89 AND CT DOWN EFFICIENCY? |
| 101 | 1352 | 89 AND CT DOWN EFFECTIVENESS? |
| 102 | 1274 | 89 AND EFFECTIVENESS? |
| 104 | 176 | 89 AND EFFICIENC? |
| 105 | 20 | 89 AND ECONOMIC EVALUATION? |
| 106 | 221 | 89 AND ((COST? OR KOSTEN?) AND EFFE#T? AND ANALYS?.) |
| 107 | 3 | 89 AND ((COST? OR KOSTEN?) AND (EFFICIEN? OR WIRKSAM?) AND ANALYS?.) |
| 108 | 98 | 89 AND (COST? ? BENEFIT?.) |
| 109 | 36 | 89 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? ? ANALYS?.) |
| 110 | 10 | 89 AND (COST? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL?).) |
| 111 | 3775 | 90 OR 91 OR 92 OR 93 OR 94 OR 95 OR 96 OR 97 OR 98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102 OR 104 OR 105 OR 106 OR 107 OR 108 OR 109 OR 110 |
| 118 | 41 | 111 AND RCT |
| 119 | 28 | 111 AND CCT |
| 120 | 183 | 111 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL? |
| 121 | 56 | 111 AND CONTROLLED CLINICAL TRIALS |
| 122 | 119 | 111 AND CTG DOWN KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN |

Fortsetzung Tabelle 33: Elektronische Suchstrategie.

| | | |
|-----|-------|--|
| 123 | 0 | 111 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCHE? ? VERSUCH?. |
| 124 | 105 | 111 AND RANDOMISIERT? ? KONTROLLIERT? ? STUDIE?. |
| 125 | 5 | 111 AND CTG=RANDOMISIERUNG |
| 130 | 292 | 118 TO 125 |
| 138 | 19 | 111 AND CT=META ANALYSIS |
| 139 | 12 | 111 AND DT=META-ANALYSIS |
| 140 | 51 | 111 AND (METAANALYS? OR META ANALYS? OR META#ANALYS?) |
| 141 | 0 | 131 OR 132 OR 133 OR 134 OR 135 OR 136 |
| 142 | 2 | 111 AND (HTA OR MTA) |
| 143 | 6 | 111 AND (TECHNOLOG? ? ASSESS?.) |
| 144 | 0 | 111 AND (TECHNOLOG? ? BEWERTUNG?.) |
| 145 | 22 | 111 AND ((HEALTH OR MEDICAL) AND RISK ASSESS?.) |
| 146 | 0 | 111 AND ((GESUNDHEIT? OR MEDIZIN?) AND RISIKO? ? BEWERT?.) |
| 147 | 0 | 111 AND DT=TECHNICAL REPORT |
| 148 | 28 | 142 TO 147 |
| 150 | 292 | 130 |
| 151 | 0 | 141 |
| 152 | 28 | 148 |
| 153 | 315 | 150 TO 152 |
| 154 | 40492 | 46 |
| 155 | 86 | 154 AND (ETHIC? OR ETHIK? OR ETHISCH?) |
| 156 | 72 | 154 AND CT DOWN ETHIC? |
| 157 | 6 | 154 AND CTG DOWN ETHIK? |
| 158 | 912 | 154 AND (QUALITY OF LIFE OR LEBENSQUALIT##T) |
| 159 | 143 | 155 TO 157 |
| 160 | 1036 | 159 OR 158 |
| 161 | 787 | (4 OR 88) AND PY>=1999 |
| 162 | 673 | check duplicates: unique in s=161 |
| 163 | 200 | (4 OR 153) AND PY>=1999 |
| 164 | 180 | check duplicates: unique in s=163 |
| 165 | 113 | (4 OR 159) AND PY>=1999 |
| 166 | 111 | check duplicates: unique in s=165 |

7.6 Kontaktierte Pharmaunternehmen

Tabelle 34: Kontaktierte Pharmaunternehmen.

| Pharmaunternehmen | Ort | Rückmeldung |
|---|------------------|-------------|
| Abbott GmbH & Co. KG | Wiesbaden | |
| Biogen GmbH | Ismaing | ja |
| Dermapharm AG | Grünwald | |
| Dr. August Wolff Arzneimittel GmbH & Co. | Bielefeld | |
| essex pharma GmbH | München | ja |
| Fumedica GmbH | Herne | ja |
| Galderma Laborat. GmbH | Freiburg | ja |
| GALENpharma GmbH | Kiel | |
| Hermal Kurt Herrmann GmbH & Co OHG | Reinbeck | ja |
| HEXAL AG | Holzkirchen | |
| Hoffmann-La Roche AG | Grenzach-Wyhlen | |
| INTENDIS Dermatologie GmbH | Berlin | |
| LEO Pharma GmbH | Neu-Isenburg | |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | Wedel | |
| Novartis Pharma GmbH | Nürnberg | ja |
| Pierre Fabre Dermo Kosmetik GmbH | Freiburg | |
| RIEMSER Arzneimittel AG | Greifswald | |
| Schering Deutschland GmbH | Berlin | |
| Serono GmbH | Unterschleißheim | ja |
| Stiefel Laboratorium GmbH | Offenbach | ja |
| Wyeth Pharma GmbH | Münster | ja |

7.7 Bewertete Literatur

7.7.1 Eingeschlossene Literatur

Tabelle 35: Eingeschlossene klinische Literatur.

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|---|--|---|---|--|---|--|
| Ciclosporin | | | | | | |
| Heydendael et al. (2003) ¹²⁶ | 88 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ≥ 18 Jahre | Prospektive doppelblinde, randomisierte Multicenterstudie | 16-wöchige Behandlung mit Methotrexat (44 Patienten; initiale Dosis 15 mg pro Woche) oder Ciclosporin (44 Patienten; initiale Dosis 3 mg/kg/KG/Tag) Beobachtung über weitere 36 Wochen | Primärer Parameter: PASI nach 16-wöchiger Behandlung | Reduktion von $14,0 \pm 6,6$ auf $3,8 \pm 0,5$ bei 42 Patienten in der Ciclosporin-Gruppe und Reduktion von $13,4 \pm 3,6$ auf $5,0 \pm 0,7$ bei 43 Patienten in der Methotrexat-Gruppe nach 16 Wochen. Keine Unterschiede bei beiden Behandlungsgruppen auch bei folgenden Parametern: Globale Evaluierung der Psoriasis, Zeit bis zum Erreichen der Remissionen, Anteil der Remissionen und Lebensqualität. Ein Patient in der Ciclosporin-Gruppe musste die Behandlung wegen Bilirubin-erhöhung abbrechen. Zwölf Patienten in der Methotrexat-Gruppe mussten die Behandlung wegen Leberenzym-erhöhung abbrechen. Alle Patienten wurden in die Analyse aufgenommen. | Ciclosporin und Methotrexat sind gleich wirksam bei schwerer Psoriasis |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|-------------------------------|--|--|---|---|--|--|
| Ho et al. 2001 ¹²⁹ | 76 Patienten mit chronischer Plaque-Psorias (mittelschwer bis schwer), 18 Jahre bis 80 Jahre | Prospektive randomisierte, offene Kohortenstudie, Multi-centerdesign | Behandlung mit Ciclosporin (2,5 mg/kg/KG/Tag bis 5 mg/kg/KG/Tag) bis zur Reduktion von 90 % der befallenen Hautoberfläche oder maximal über eine Periode über zwölf Wochen. Danach Randomisierung: Gruppe A (n = 46): Jeweils abrupte Beendigung eines Behandlungszyklus Gruppe B (n = 30): Jeweils Reduktion der Dosis um 1 mg/kg/KG/Tag pro Woche. Bei Rezidiv erneute Ciclosporinbehandlung. Fortsetzung der intermittierenden Behandlung über zwei Jahre | Hautoberfläche Schwere Globale Einschätzung Lebensqualität | Kein statistisch signifikanter Unterschied in der prozentualen Remissionszeit zwischen beiden Gruppen (A: 56,2 % versus B: 61,8 %). Lediglich Trend zu verlängerten Remissionszeiten bei Gruppe B (wobei bei dem gewählten Protokoll die Behandlungszeit pro Therapiezyklus bei Gruppe B auch länger war) | Intermittierende Kurzzeitbehandlung mit Ciclosporin ist wirksam bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Abruptes Absetzen verkürzt die Remissionszeit wahrscheinlich |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|-------------------------------------|---|--|---|--|--|--|
| Miyasaka et al. 2000 ²⁰² | 21 Patienten mit schwerer Psoriasis | Randomisierte offene Studie | Behandlung mit 4 mg/kg/KG/Tag bis 5 mg/kg/KG/Tag Ciclosporin bis zur kompletten oder fast kompletten Abheilung. Danach Randomisierung (wobei nur 15 Patienten randomisiert wurden): Gruppe A: Kontinuierliche Behandlung mit 3 mg/kg/KG/Tag), Gruppe B: Intermittierende Behandlung mit 3 mg/kg/KG/Tag, wobei nicht täglich behandelt wurde | Verbesserung des Hautzustands, Vergleich der Nebenwirkungen zwischen Gruppen A und B | Keine Unterschiede in der Wirksamkeit wurden zwischen den Gruppen A und B gefunden. | Intermittierende Therapie mit Ciclosporin ist wirksam und sicher bei der Behandlung der Psoriasis |
| Thaçi et al. 2002 ²⁹⁴ | 122 erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis (PASI ≥ 12) | Periode I: Randomisierte parallelisierte Studie Periode II: randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie | Periode I: Vergleich von Ciclosporindosen zwischen 100 bis 300 mg (d. h. körpergewichtsunabhängig) versus 1,25 mg/kg/KG bis 5,0 mg/kg/KG (d.h. körpergewichtsabhängig) über zwölf Wochen. Periode II: Fortsetzung mit Patienten, die mit einer PASI-Reduktion von $> 75\%$ in Periode I reagiert hatten: Behandlung mit der letzten wirksamen Ciclosporindosis versus Placebo dreimal wöchentlich über weitere zwölf Wochen. | Periode I: Remission = Reduktion des PASI um $>75\%$ Periode II: Rezidiv = Erhöhung des PASI um $>50\%$ | Periode I: Ähnliche PASI-Reduktionen in beiden Gruppen, ähnlicher Anstieg des Serumkreatinins in beiden Gruppen. Periode II: Relapserate 40,5 % (17 / 42) bei Fortsetzung der intermittierenden Ciclosporinbehandlung und 56,9 % (29 / 51) bei Placebobehandlung (p = 0,15) | Die körperrgewichtsunabhängige Dosierung ist so wirksam und sicher wie die konventionelle körperrgewichtabhängige Dosierung bei der Kurzzeitbehandlung der Psoriasis. Trend der Wirksamkeit bei Fortsetzung der Ciclosporinbehandlung über zwölf Wochen hinaus. |
| Fumarate | | | | | | |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|---|--|--|--|--|---|--|
| Chladek et al. 2002 ⁴⁴ | 24 Patienten mit Psoriasis | Randomisierung in zwei Gruppen | Behandlung mit 7,5 mg versus 15 mg/Woche (geteilt in drei Einzeldosen, die im Abstand von zwölf Stunden gegeben wurden) | PASI50 (Responder) nach fünf, neun und 13 Wochen Pharmakokinetik von Methotrexat nach Wochen 1 und 13 | Acht versus neun Patienten der beiden Gruppen waren Responder (p = 0,67). 13 / 14 der Patienten mit einer AUC (24,36 h) > oder = 700 nmol l(-1) h waren Responder Nur 4 / 10 mit AUC (24,36 h) < 700 nmol l(-1) h waren Responder (p < 0,01) | Pharmakokinetische Bestimmungen können als therapeutisches Monitoring bei einer Methotrexat Therapie der Psoriasis eingesetzt werden |
| Phototherapie Behrens et al. 1999 ¹³ | Zwölf Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis | Randomisierte, einfach blinde Studie ("Observer blinded") Halbseiten-Vergleichsstudie | Seite A Tazarotene 0,05 % 1 x täglich plus 4 x Bade-PUVA/Woche Seite B Vehikel plus 4 x Bade-PUVA/Woche | PASI | Mittlere PASI-Reduktion auf Seite A 76 % nach drei Wochen und 58 % auf Seite B | Kombination mit topischem Retinoid und Bade-PUVA effektiver als Bade-PUVA allein |
| Cameron et al. 2002 ³⁰ | 113 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (Hauttypen I bis III) | Randomisierte, einfach blinde Studie ("Observer blinded") | 2 x oder 3 x wöchentliche Ganzkörper Schmalband-UVB Phototherapie bis zur Abheilung oder minimalen Restaktivität der Psoriasis | Zahl der Behandlungen, Zahl der Tage bis zur Abheilung, kumulative Dosis | Abheilung oder minimale Residualaktivität bei 40 / 58 bzw. 44 / 55 Patienten in den Behandlungsgruppen 2 x /Woche bzw. 3 x /Woche. Längere Behandlungsdauer (1,5-fach, Konfidenzintervall 1,3-1,7) bis zur Abheilung bzw. minimalen Residualaktivität bei 2 x wöchentlicher Anwendung von UVB im Vergleich zur 3 x wöchentlichen Anwendung (durchschnittlich 88 versus 58 Tage (p < 0,0001). Keine signifikanten Unterschiede in der Dosis oder in Behandlungstagen (lediglich Trends zugunsten der 3 x wöchentlichen Anwendung). | 3 x wöchentliche Anwendung von UVB führt zur schnelleren Abheilung der Psoriasis. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|---|---|--|--|--|---|---|
| Dawe et al. 2003 ⁵⁸ | 28 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (Hauttypen I-III): | Randomisierte, einfach blinde Studie ("Observer blinded") Halbseiten-Vergleichsstudie | Vergleich der Wirksamkeit von NB-UVB mit Trimethoxypsoralen (Bade-PUVA bei chronischer Plaque-Psoriasis. Intraindividuelle Halbseiten-Vergleichsstudie) bis zur Abheilung oder minimalen Restaktivität bzw. bis max. 30 Anwendungen. | Behandlungen bis zur Abheilung, Veränderungen des Psoriasis-scores, Remissionszeit | 18 von 28 Studienteilnehmern erreichten Remissionen mit Schmalband-UVB und 15/28 nach 30 PUVA Expositionen ($p < 0,05$ CI 4-37 %;). Schmalband-UVB führte zur elf Tage schnelleren Remission (6,5-25; $p = 0,001$) als Bade-PUVA. Zehn Patienten wurden während der Behandlungszeit von der Studie ausgeschlossen. Kein Unterschied in der Remissionszeit | Schmalband-UVB ist effektiver als Bade-PUVA zur Behandlung der Psoriasis |
| Léauté-Labrèze et al. 2001 ¹⁶⁷ | 71 Patienten mit Psoriasis (PASI ≥ 10) | Randomisierte, einfach blinde Studie ("Observer blinded"). | Dreiarmige Studie: 5 x /Woche über drei Wochen A: Nur Meerwasser B: Nur Schmalband-UVB C Kombinierte Anwendung von Meerwasser und UVB-311nm. | PASI Veränderung Lebensqualität Nebenwirkungen Langzeiteffekte (ein Jahr nach Behandlung) | Gruppe A hatte einen schlechteren Therapieerfolg als die Gruppen B und C (PASI Änderung -29 % versus -64 und -55 %, $p < 0,001$). Dropouts: vier Patienten wegen Nebenwirkungen. Mehr Nebenwirkungen in Gruppen A und C, jedoch nicht-statistisch signifikant. Kein Dosis-sparender Effekt von Meerwasser, keine andere Remissionszeit | Kein Effekt von Meerwasser allein oder in Kombination mit UVB-Bestrahlung |
| Markham et al. 2003 ¹⁸⁶ | 54 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis, Befall von mindestens 8 % der Körperoberfläche | Offene, randomisierte, kontrollierte Studie | 3x wöchentlich Schmalband UVB-Bestrahlung versus 2 x wöchentlich systemische PUVA (8-MOP) | Behandlungszyklen bis zur Abheilung, Behandlungstage bis zur Abheilung, Remissionszeit, Nebenwirkungen | 54 Patienten beendeten die Studie. Signifikant weniger Behandlungen bis zur Abheilung unter systemischer PUVA Behandlung ($p < 0,05$). Kein signifikanter Unterschied in Tagen bis zur Abheilung oder Remissionszeiten. Übelkeit nur in der PUVA-Gruppe, Hautnebenwirkungen ähnlich | Gleiche Effektivität von Schmalband-UVB im Vergleich zur systemischen PUVA Behandlung zur Behandlung der chronischen Plaque-Psoriasis |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|------------------------------------|--|---|--|--------------------------------------|--|---|
| Ramsay et al. 2000 ²⁵¹ | 88 Patienten mit schwerer Psoriasis (20 bis 40 % der Körperoberfläche), Hauttypen I – IV | Multizentrische, prospektive, randomisierte Parallelgruppe. Vehikel-kontrollierte, einfach blinde (Untersucher verblindet) Studie | Eine Woche „wash out“, zwölf Wochen Behandlung und zwölf Wochen Follow-Up Gruppe A: Calcipotriolcreme 50µg/g 2 x täglich plus 2 x wöchentlich UVB Gruppe B: Vehikel täglich plus 3 x wöchentlich UVB (Breitband) | PASI Patienten-einschätzung | 80 %-tige Reduktion des PASI nach weniger Expositionen (12 versus 19) und geringerer kumulativen UVB-Dosis (1.570 versus 5.430 mJ/cm ²) bei Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B (p < 0,001). Kein Unterschied im PASI und den Remissionszeiten zwischen Gruppen A und B | Calcipotriolcreme in Kombination mit UVB-Strahlung ist effektiv für eine Behandlung der Psoriasis, die UVB-Dosen und Zeit einspart |
| Woo et al. 2003 ³¹³ | 50 Patienten mit chronischer Psoriasis PASI-Mittelwert 13,2 | Randomisierte placebo-kontrollierte Studie | Gruppe A 3 x Schmalband-UVB/Woche plus 2 x täglich Calcipotriol 50 µg/g Gruppe B 3 x Schmalband-UVB/Woche plus Placebo | PASI "Psoriasis Disability Index" | Kumulative UVB-Dosis geringer in Gruppe A (16 J/cm ² versus 21 J/cm ² , p < 0,05), schnellere PASI-Reduktion in Gruppe A | Calcipotriol führt zur Einsparung von UVB-Dosen. |
| Topisches Vitamin D | | | | | | |
| Gollnick et al. 2002 ⁹⁸ | 143 Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris | Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multicenterstudie | Gruppe A erhielt FAE Tabletten (Fumaderm®) in täglich ansteigender Dosierung von 0,105 bis 1,075 mg plus Placebosalbe. Gruppe B erhielt FAE-Tabletten plus Calcipotriolsalbe (50 µg/g). Die Salben wurden zweimal täglich aufgetragen. | PASI | Die durchschnittliche prozentuale Veränderung in PASI betrug bei der Gruppe B -76,1 % und -51,9 % bei der Gruppe A (Differenz 24,2 %, 95 % CI von -34,2 % bis -14,2 %; p < 0,001). Gruppe B sprach schneller auf die Behandlung an. Sowohl die Untersucher als auch die Patienten der Gruppe B favorisierten bei der Frage nach der Wirksamkeit B (p <= 0,001). Gruppe B wurden weniger FAE verschrieben als der Gruppe A. | Kombinationstherapie mit Calcipotriol und FAE ist effektiver und schneller wirksam bei Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris als die FAE Monotherapie. Bei der Kombinationstherapie gibt es einen leichten FAE-Einsparungseffekt. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|-------------------------------------|---|--|--|--|--|---|
| Papp et al. 2003 ²³⁷ | 1.043 Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis mit einem Befall von mindestens 10 % der Körperoberfläche | Prospektive, randomisierte, doppelblinde, internationale Multicenterstudie | Randomisierung 3:3:3:1 in eine vierarmige Studie: Calcipotriol plus Bethametason-dipropionat Calcipotriol Bethametason-dipropionat Vehikel externe Behandlung über vier Wochen | Reduktion des PASI (PASI75) | Mittlere prozentuale Reduktion des PASI um 73,2 % in der Kombinationsgruppe (n = 301), 48,8 % in der Calcipotriolgruppe (n = 308), 63,1 % in der Bethametasongruppe (n = 312) und 28,8 % in der Vehikelgruppe (n = 107) nach vier Wochen (p < 0,001). Prozentuale Reduktion nach einer Woche: 48,1 %, 28,4 %, 41,4 % bzw. 21,5 % (p < 0,001). PASI75: 76 %, 34 %, 55 %, 8 % nach vier Wochen | Das Kombinationsprodukt aus Calcipotriol 50 µg/g und Betamethason-dipropionat 0,5 mg/g zeigt bei der Behandlung von Psoriasis vulgaris eine höhere Wirksamkeit mit einem schnelleren Wirkungsbeginn. |
| Ramsay et al. 2000 ²⁵¹ | 164 Patienten mit schwerer Psoriasis (befallene Körperoberfläche: 20 % bis 40 %) | Randomisierte, placebo-kontrollierte, einfachblinde Multicenterstudie | Einwöchige Auswaschphase, eine zwölfwöchige Behandlungsphase und eine zwölfwöchige Follow-Up Phase. Gruppe A: Calcipotriolcreme (50 mg/g) 2 x täglich plus 2 x wöchentlich Breitband-UVB (Gruppe A) versus Gruppe B plus 2 x wöchentlich Breitband-UVB | PASI allgemeine Einschätzung der Patienten und der Untersucher | Um eine 80 %-ige Reduktion des PASI (p < 0,001) zu erreichen, waren bei der Calcipotriol plus UVB Gruppe weniger Expositionen (12 versus 19) und niedrigere kumulative UVB-Strahlungen (1.570 versus 5.430 mJ/cm ²) erforderlich. Zur Abheilung der Psoriasis bei dieser Gruppe waren ebenfalls weniger Expositionen (22 versus 25) und niedrigere kumulative UVB-Bestrahlungen (4.147 versus 9.670 mJ/cm ²) erforderlich. | Calcipotriolcreme stellt in Kombination mit einer UVB-Breitbandbestrahlung eine effektive antipsoriatische Behandlung dar, die weniger UVB-Expositionen und eine niedrigere kumulative Strahlung erfordert. |
| Schiener et al. 2000 ²⁶⁷ | Zehn Patienten mit ausgedehnter, symmetrischer Psoriasis | Halbseitenvergleich | Halbseitige Behandlung über vier Wochen mit topischem Calcipotriol bzw. mit Tazarotene. Zusätzliche Ganzkörperbestrahlung mit UVB-Schmalband (311 nm) viermal wöchentlich. | Modifizierter PASI für Halbseitenvergleich. Kumulative UVB-Dosis bis zur Abheilung, gesamt-Behandlungszeit | Abheilung der Psoriasis nach 19 Bestrahlungen; kein Unterschied in den Zielparametern zwischen Tazarotene und Calcipotriol im Halbseitenvergleich. | Schmalband-UVB in Kombination mit topischer Behandlung mit Calcipotriol oder Tazarotene zeigte keine therapeutischen Unterschiede zwischen beiden Präparaten. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|--|--|--|---|---|---|---|
| Woo et al. 2003 ³¹³ | 50 Patienten mit chronischer Psoriasis PASI Mittelwert 13,2 | Randomisierte, placebo-kontrollierte Studie | Gruppe A 3 x Schmalband-UVB/Woche plus 2 x täglich Calcipotriol 50 µg/g Gruppe B 3 x Schmalband-UVB/Woche plus Placebo | PASI "Psoriasis Disability Index" | Kumulative UVB-Dosis geringer in Gruppe A (16 J/cm ² versus 21 J/cm ² , p < 0,05), schnellere PASI-Reduktion in Gruppe A | Calcipotriol führt zur Einsparung von UVB-Dosen. |
| Etanercept Gottlieb et al. 2003 ¹⁰⁸ | 112 Patienten über 18 Jahre mit einer Plaque-Psoriasis, die mindestens 10 % der Körperoberfläche betraf. | Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie | Patienten erhielten Placebo oder 25 mg Etanercept subkutan zweimal wöchentlich über 24 Wochen injiziert. UV-Therapien und andere systemische Psoriasis-Therapien waren während der Studie bzw. vier Wochen zuvor nicht erlaubt. | Primärer Endpunkt: PASI75 Reduktion nach zwölf Wochen. Andere Wirksamkeitsparameter beinhalteten einen Globalscore sowie Lebensqualitätserhebungen. Sicherheitsparameter beinhalteten die Erfassung von Nebenwirkungen und Laborwerte. | 17 (30 %) von 57 mit Etanercept behandelten Patienten sowie 1 % (2 %) Patient aus der Placebogruppe erreichten die Reduktion des PASI um 75 % nach zwölf Wochen. Nach 24 Wochen hatten 32 (56 %) der mit Etanercept behandelten und 5 % der mit Placebo behandelten Patienten eine PASI 75 Reduktion (p < 0,001). Nach 24 Wochen war die Psoriasis bei 50 % der Patienten vollständig oder fast abgeheilt (unter Zugrundelegung des Physician's Global Assessment). 23 % aller Patienten zeigten eine PASI-Antwort von weniger als 50 in Woche 24. Es gab keine Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Etanerceptgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. | Etanercept zeigte bei einem hohem Sicherheitsprofil eine Wirksamkeit bei Psoriasis. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|-------------------------------------|---|---|--|---|--|---|
| Leonardi et al. 2003 ¹⁷⁴ | 652 Patienten über 18 Jahre mit einer Plaque-Psoriasis, die mindestens 10 % der Körperoberfläche betraf, mit einem PASI von mindestens 10 wurden behandelt. | Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. | Subkutane Injektion der Studienmedikation, vier-armiges Design mit Placebogruppe (zwei Injektionen über zwölf Wochen, danach 2 x 25 mg Etanercept/Woche) Niedrig-Dosis-Etanerceptgruppe (1 x 25 mg/Woche) Mittlere-Dosis-Etanerceptgruppe (2 x 25 mg/Woche) Hoch-Dosis-Etanerceptgruppe (2 x 50 mg/Woche über zwölf Wochen, danach 2 x 25 mg/Woche) | Primärer Endpunkt: PASI75 (75 %ige Reduktion des PASI nach zwölf Wochen). Auch der PASI50 und der PASI90 wurden erhoben. Andere Wirksamkeitsparameter beinhalteten einen Globalscore (0-5), der von Ärzten erhoben wurde, sowie einen Global-score (0-5), der von Patienten erhoben wurde. Weiterhin wurden Lebensqualitätsparameter erhoben. | 4 % der Patienten in der Placebogruppe, 14 % in der Niedrig-Dosis-, 34 % in der Mittleren-Dosis- sowie 49 % in der Hoch-Dosis-Etanerceptgruppe hatten eine PASI-Reduktion von 75 % oder höher nach zwölfwöchiger Behandlung (p < 0,001 für alle Vergleiche mit der Placebogruppe). Nach 24 Wochen PASI75-Reduktion bei 25 % in der Niedrig-Dosis-, bei 44 % in der Mittleren-Dosis- und bei 59 % in der Hoch-Dosis-Gruppe. Die begleitenden Untersuchungen (Globalscores und Lebensqualitätsparameter) unterstützten diese Ergebnisse. | Die Behandlung der Psoriasis führte zu einer signifikanten Verbesserung der Psoriasis nach 24 Wochen. |
| Mease et al. 2000 ¹⁹⁵ | 60 Patienten mit Psoriasis-Arthritis und Psoriasis, allerdings nur 18 Patienten mit einem Befall von 3 % oder mehr der Körperoberfläche | Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie | Zwölfwöchige subkutane Behandlung mit Etanercept (2 x 25 mg/Woche) oder Placebo | Primäre Endpunkte: Psoriasis-Arthritis-Schwereparameter (hier nicht dargestellt); Haut: PASI75, erhoben bei 60 Patienten | Nach zwölf Wochen hatten 26 % (n = 5) in der Etanercept- und 0 % in der Placebogruppe eine PASI75-Reduktion (p = 0,015). Die mediane PASI-Reduktion betrug 46 % in der Etanercept- und 9 % in der Placebogruppe. | Etanercept führt zur Besserung der Psoriasis. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|--|--|--|--|--|---|--|
| Mease 2004 ¹⁹⁶ | 205 Patienten mit Psoriasis-Arthritis und Psoriasis, allerdings nur 60 Patienten mit einem Befall von 3 % oder mehr der Körperoberfläche | Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multicenterstudie | Zwölfwöchige subkutane Behandlung mit Etanercept (2 x 25 mg/Woche) oder Placebo | Primäre Endpunkte: Psoriasis-Arthritis-Schwereparameter (hier nicht dargestellt); Haut: PASI75, erhoben bei 60 Patienten | Nach 24 Wochen hatten 23 % in der Etanercept- und 3 % in der Placebogruppe eine PASI75-Reduktion ($p < 0,001$). | Etanercept führt zur Besserung der Psoriasis. |
| Efalizumab Papp et al. 2001 ²³⁸ | 145 Psoriasispatienten mit einem PASI von zwölf oder höher, mindestens 10 % der Körperoberfläche befallen | Dosisfindungsstudie (Phase II) Multizentrisch, placebo-kontrolliert, doppelblind | Sequentielle Aufnahme in Niedrigdosisgruppe (0,1 mg/kg/KG, n = 22) versus Placebo bzw. Hochdosisgruppe (0,3 mg/kg/KG, n = 75) versus Placebo; i. v. Applikation über acht Wochen in wöchentlichen Intervallen. | PGA (Physician's Global Assessment) | PGA-Reduktion um 50 %: eine Woche nach letzter Applikation bei 48 % versus 15 % (Efalizumab 0,3 mg/kg/KG versus Placebo, $p = 0,002$). PGA-Reduktion um 75 % bei 25 % versus 2 % (Efalizumab 0,3 mg/kg/KG versus Placebo, $p = 0,0003$). PASI $13,9 \pm 7,5$ (Placebo) versus $10,9 \pm 8,4$ (0,3 mg/kg/KG) ($p < 0,0001$). | Anti-CD11a Antikörper wurden gut vertragen und zeigten bei i. v. Applikation eine Wirkung bei 0,3 mg/kg/KG auf die Psoriasis bei wöchentlicher Gabe. |
| Gordon et al. 2003 ¹⁰⁰ | 556 erwachsene Patienten mit stabiler Plaque-Psoriasis (mittelschwer bis schwer) | Phase III Multizentrisch, placebo-kontrolliert, doppelblind | 1 mg/kg/KG Efalizumab pro Woche (n = 369) versus Placebo (n = 187) s. c. über zwölf Wochen | PASI-Reduktion um 75 % (PASI75) Verbesserung der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index (DLQI)), Juckreiz-Score (VAS), und Psoriasis Symptom Assessment (PSA) nach zwölf Wochen versus Baseline | PASI75 bei 27 % versus 4 % (Placebo), $p < 0,001$. DLQI 47 % versus 14 %; $p < 0,001$, Juckreiz-Score VAS 38 % versus 0,2 %; $p < 0,001$, PSA-Häufigkeit und -Schwere (48 % versus 18 % bzw. 47 % versus 17 %; $p < 0,001$ für beide Parameter). | Signifikante Besserung von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis durch Efalizumab. Besserung von Lebensqualitätsparametern. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|--|---|---|---|---|--|---|
| Lebwohl 2003 ¹⁷⁰ | 597 Patienten mit Plaque-Psoriasis | Phase III Multizentrisch, placebo-kontrolliert, doppelblind | 1 bzw. 2 mg/kg/KG Efalizumab pro Woche bzw. Placebo s. c. über zwölf Wochen. Je nach Ansprechen Weiterbehandlung über weitere zwölf Wochen. Nachbeobachtung über weitere zwölf Wochen | PASI-Reduktion um 75 % (PASI75) | PASI75 bei 22 % in der Gruppe Efalizumab 1 mg, bei 28 % in der Gruppe Efalizumab 2 mg und bei 5 % in der Placebogruppe (p < 0,001 für beide Gruppen) Signifikante Besserung bereits nach vier Wochen im Vergleich zu Placebo. Anhaltende Besserung unter Fortsetzung der Therapie. 30 % aus der Gruppe PASI75 hielten eine PASI50 über zwölf weitere Wochen | Signifikante Besserung von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis durch Efalizumab. Verlängerte Therapie ist mit längerer Wirkung verbunden. |
| Infliximab Chaudhari et al. 2001 ⁴⁰ | 33 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis | Randomisierte prospektive Studie | Jeweils elf Patienten bekamen Placebo, 5 mg/kg oder 10 mg/kg Infliximab zu den Zeitpunkten 0, nach zwei Wochen und nach sechs Wochen i. v. verabreicht. | Evaluation in der zehnten Woche mit einem globalen Score (PGA) („Intention-to-Treat“) | 9 / 11 (82 %) Patienten in der Infliximab 5 mg/kg Gruppe waren Responder (gute, exzellente oder klare Besserung im PGA), 2 / 11 (18 %) in der Placebogruppe waren Responder (p < 0,001). 10 / 11 (91 %) Patienten in der Infliximabgruppe 10 mg/kg Gruppe waren Responder (p < 0,002). Die mediane Zeit bis zum klinischen Ansprechen betrug vier Wochen in beiden Behandlungsgruppen. | Hohes Maß an klinischem Erfolg durch Infliximab. TNF-alpha hat eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Psoriasis. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|-------------------------------------|---|--|---|---|--|---|
| Gottlieb et al. 2003 ¹⁰⁴ | Fortsetzung der Studie mit den Patienten von Chaudhari ⁴⁰ mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis | Randomisierte, offene Studie | Doppelblinde Phase: siehe ⁴⁰ . Während der offenen Phase (Woche 10 bis 26) wurden die Patienten im Hinblick auf ein Relapse evaluiert, definiert als Verlust der halben Verbesserung des PASI-Scores in Woche 10. Behandlung mit Infliximab (5 oder 10 mg/kg) in den Wochen 10, 12, 16, Nachbeobachtung bis Woche 26. | PASI-Score | 29 Patienten bekamen 5 oder 10 mg/kg Infliximab. In Woche 26 war die Reduktion der PASI-Antwort bei 40 % bzw. 73 % der Patienten der Infliximabgruppen, die 5 bzw. 10 mg/kg erhalten hatten, stabil. | Infliximab hat einen anhaltenden Effekt (bis Woche 26) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. |
| Gottlieb et al. 2004 ¹⁰⁵ | 249 Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis (Dauer \geq 6 Monate, PASI \geq 12, Befall der Körperoberfläche von \geq 10 %, Vorbehandlung mit PUVA oder anderen systemischen antipsoriatischen Behandlungen) | Prospektive multizentrische randomisierte Studie | Intravenöse Infusion von entweder 3 (n = 99) oder 5 mg/kg (n = 99) Infliximab oder Placebo (n = 51) in den Wochen 0, 2, 6. In Woche 26 wurden Patienten, die aufgrund des PGA eine mittelschwere bis schwere Psoriasis hatten, nochmals mit einer Infusion behandelt. (Untersuchung der Sicherheit bei Wiederbehandlung nach einem 20-wöchigen behandlungsfreien Intervall) | Primärer Endpunkt: PASI75 nach Woche 10 | 72 % der Patienten der Gruppe Infliximab (3 mg/kg) und 88 % der Patienten der Gruppe Infliximab (5 mg/kg) sowie 6 % der Placebogruppe erreichten den primären Endpunkt (Reduktion des PASI um mindestens 75 %). (p < 0,001). Eine Besserung der Psoriasis war nach zwei Wochen sichtbar. 63 %, 78 % bzw. 79 % der Patienten in der Placebogruppe, der Infliximab-3 mg/kg- bzw. der Infliximab-5 mg/kg-Gruppe berichteten über mindestens eine Nebenwirkung. | Die Behandlung mit Infliximab führte zu einer raschen signifikanten Verbesserung der Psoriasis. Infliximab wurde relativ gut toleriert. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|---|--|---|--|--|---|--|
| Alefacept Ellis et al. 2001 ⁷¹ | 229 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (PASI 14 bis 20). | Multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie. | Phase-II-Studie: Intravenöse Anwendung von Alefacept (0,025, 0,075 oder 0,150 mg/kg/KG) oder Placebo, wöchentlich über zwölf Wochen (Follow-Up über weitere zwölf Wochen). | PASI (0-72) | Mittlere PASI-Reduktion zwei Wochen nach Behandlung: 38 %, 53 %, bzw. 53 % in den Behandlungsgruppen, 0,025, 0,075 bzw. 0,150 mg Alefacept/kg/KG bekommen hatten im Vergleich zu 21 % in der Placebogruppe (p < 0,001). Zwölf Wochen waren 28 Patienten in der Behandlungsgruppe versus drei Patienten in der Placebogruppe abgeheilt oder fast abgeheilt. | Eine zwölfwöchige Behandlung der Psoriasis mit Alefacept ist wirksam und hat bei einigen Patienten einen anhaltenden Effekt. |
| Ellis et al. 2003 | Auswertung des Studienkollektivs aus ⁷¹ | Siehe Ellis et al. ⁷¹ | Siehe Ellis et al. ⁷¹ | Lebensqualitätsfragebögen: SF-36® Health Survey Dermatology Life Quality Index (DLQI) Dermatology Quality Of Life Scales (DQOLS) | Signifikante Verbesserung der Dermatologie-spezifischen Lebensqualitäts-Items in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe (p < 0,05). Die Verbesserung der Lebensqualität war abhängig von der Verbesserung des PASI, jedoch gleich in den Gruppen mit einer 50 % Reduktion des PASI und einer 75 % Reduktion des PASI. | Eine Alefacept-induzierte Verbesserung des PASI um 50 % oder mehr führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität. |
| Krueger et al. 2002 ¹⁶² | 553 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis | Multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie | Dreiarmlige Studie: Zwei zwölfwöchige Kurse mit jeweils einmal wöchentlich i.v. Applikation von Alefacept (7,5 mg) oder Placebo in folgender Kombination: Verum – Verum (n = 183), Verum – Placebo (n = 184), Placebo-Verum (n = 186) Follow-Up über zwölf Wochen | PASI75 Sekundär: PGA, PASI50 | PASI75 bei 28 % der behandelten Patienten (versus 8 % in der Placebogruppe) nach dem ersten Kurs und in der ersten Nachbeobachtungsphase (p < 0.001). Die Reduktion des PASI um 50 % oder höher hielt in der PASI75-Gruppe um mehr als sieben Monate an. Bei Patienten, die einen zweiten Zyklus bekamen, betrug die der Anteil mit PASI75 Reduktion 40 %, der Anteil mit PASI50 Reduktion 71 %. | Alefacept führte zur anhaltenden Verbesserung bei Patienten mit Psoriasis. Ein zweiter Zyklus erhöhte die Wirksamkeit und wurde ebenfalls gut toleriert. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Feldman et al. 2004 ⁸⁰ | Patientenkollektiv aus Krueger et al. 2002 ¹⁶² | Patientenkollektiv aus Krueger et al. ¹⁶² | Patientenkollektiv aus Krueger et al. ¹⁶² | Lebensqualitätsfragebögen: SF-36 Health Survey DLQI DQOLS | Reduktion (d. h. Verbesserung) der Lebensqualitätsscores während des ersten Behandlungszykluses: 4,4 (Alefaccept) versus 1,8 (Placebo) zwei Wochen nach der letzten Applikation ($p < 0,0001$) bzw. 3,4 versus 1,4 zwölf Wochen nach der letzten Gabe. Der zweite Zyklus führte zur weiteren Besserung der Scores. | Alefaccept führte zur anhaltenden Besserung der Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis. |
| Gordon et al. 2003 ¹⁰¹ | Patientenkollektiv aus ¹⁶² | Patientenkollektiv aus ¹⁶² | Patientenkollektiv aus ¹⁶² | Zirkulierende Lymphozyten, PASI | Reduktion der CD4+ oder CD8+ T Memory Zellen. Patienten mit dem größten Reduktion der Memory-Zellen hatten den größten klinischen Nutzen hinsichtlich der Besserung der Psoriasis ($p < 0,001$). | |
| Lebwohl et al. 2003 ¹⁶⁸ Ortonne 2003 ²³⁴ | 507 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten mit einem Befall der Körperoberfläche von mehr als 10 % | Internationale, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppel blinde Studie | Dreiarmliges Protokoll: i. m. Applikation von Alefacept 10 mg bzw. 15 mg oder Placebo einmal wöchentlich über zwölf Wochen. | PASI | PASI75 zwei Wochen nach der letzten Gabe: 21 % nach Alefacept 15 mg 5 % nach Placebo ($p < 0,001$); 12 % nach Alefacept 10 mg IM (P = nicht signifikant versus Placebo). Reduktion PASI sechs Wochen nach letzter Gabe: 46 % (Gruppe Alefacept 15 mg), 41 % (Gruppe Alefacept 10 mg) 25 % (Placebogruppe) Signifikante PASI-Reduktion in der Gruppe, die 15 mg Alefacept bekam im Vergleich zur Placebogruppe. Nach PASI75 zwei Wochen nach letzter Alefaceptgabe anhaltender Effekt: 71 % hielten eine 50 %-ige PASI-Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert über eine Nachbeobachtung von zwölf Wochen. | I.m. Gabe von Alefacept wird gut toleriert und stellt eine wirksame Alternative zur i. v. Gabe dar. |

| Referenz | Studienpopulation, Alter | Versuchsdesign | Intervention | Erfasste Parameter | Hauptergebnisse | Schlussfolgerung der Autoren |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|--|---|
| Finlay et al. 2003 ⁸⁴ | Patientenkollektiv aus Lebwohl et al. ¹⁶⁸ | Siehe Lebwohl et al. ¹⁶⁸ | Siehe Lebwohl et al. ¹⁶⁸ | Lebensqualitätsfragebögen: SF-36® Health Survey DLQI DQOLS | Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe Alefacept 15 mg wurde mit allen Fragebögen abgebildet (DLQI, DQOLS, SF-36) | Wichtige Studie zur Lebensqualität bei Psoriasis. |

AUC = Area under curve. CI = Konfidenzintervall. i. m. = Intramuskulär. i. v. = intravenös. PASI = Psoriasis Area Index and Severity Score. PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. S. c. = Subkutan. UVA = Ultraviolett A. UVB = Ultraviolettlicht B. VAS = Visuelle Analogskala.

Tabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.

| Referenz | Studientyp | Therapieform | Land, Jahr |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Ashcroft et al. (2000) ⁸ Cost-effectiveness analysis of topical calcipotriol versus short-contact dithranol. In the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. | Kosteneffektivitäts-Analyse | Calcipotriol versus Dithranol | UK, 2000 |
| Augustin et al. (2003) ¹¹ Pharmako-ökonomisches Gutachten zu Nutzen und Wirtschaftlichkeit von Fumaderm und Fumaderm initial. | Kosteneffektivitäts-Analyse | Fumarate versus Ciclosporin, Retinoide | Deutschland, 2003 |
| Chen et al. (1998) ⁴¹ Cost-effectiveness and cost-benefit analysis of using methotrexate vs Goeckerman therapy for psoriasis. A pilot study. | Kosteneffektivität / Kosten-Nutzen-Analyse | Methotrexat versus Goeckerman-Therapie | USA, 1998 |
| de Rie et al. (2001) ⁶⁰ Pharmacoeconomic evaluation of calcipotriol (Daivonex/Dovonex) and UVB phototherapy in the treatment of psoriasis: a Markov model for The Netherlands | Kosten-Minimierungs-Analyse (siehe Kapitel Phototherapie) | Calcipotriol versus UV | Niederlande, 1999 |
| Ellis et al. (2002) ⁶⁹ Cost-effectiveness comparison of therapy for psoriasis with a methotrexate-based regimen versus a rotation regimen of modified cyclosporine and methotrexate | Kosteneffektivitäts-Analyse | Methotrexat versus Rotationstherapie Methotrexat / Ciclosporin | USA, 1999 |
| Feldman et al. (2003) ⁸¹ Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost | Kosteneffektivitäts-Analyse | Etanercept, Infliximab und Alefacept versus Methotrexat, UVB, PUVA, Acetrein und Ciclosporin | USA, 2002 |
| Hakkaart-van Roijen et al. (2001) ¹¹⁶ Cost effectiveness of tapered versus abrupt discontinuation of oral Cyclosporin microemulsion for the treatment of psoriasis | Kosteneffektivitäts-Analyse | Ciclosporin | Kanada, Spanien, Türkei und UK, 1997 |
| Harrington et al. (1995) ¹²¹ Cost-effectiveness analysis of calcipotriol ointment and 'short-contact' dithranol in treating mild-to-moderate psoriasis. | Kosteneffektivitäts-Analyse | Calcipotriol versus Dithranol | Großbritannien, ohne Jahresangabe |
| Hartmann et al. (2002) ¹²² Cost-effectiveness analysis of a psoriasis care instruction programme with dithranol compared with UVB phototherapy and inpatient dithranol treatment | Kosteneffektivitäts-Analyse | Kombination Phototherapie plus Dithranol ambulant versus stationär | Niederlande, 1998 |
| Jeynes-Ellis (2004) ¹³⁹ An Appraisal Submission for the National Institute for Clinical Excellence. Etanercept (ENBREL) to establish the clinical and cost effectiveness of the use of etanercept for the treatment of psoriasis | Kosteneffektivitäts-Analyse | Etanercept versus Placebo | Großbritannien, 2004 |
| Mavena AG (Hrsg.) (2002) ¹⁹⁰ Aufnahme der standardisierten, kontrollierten ambulanten Balneo-Phototherapie in den Pflichtleistungskatalog (KLV) der Krankenkassen für die Behandlung mittelschwerer und schwerer Psoriasis. | Kosten-Minimierungs-Analyse | Ambulante Balneo-Photo-Therapie | Schweiz, 1998 |
| Oh et al. (1997) ²¹⁸ Calcipotriol in the Treatment of Psoriasis of Limited Severity: Pharmacoeconomic Evaluation. | Kosten-Nutzwert-Analyse | Calcipotriol versus Kortikosteroide | Kanada, 1992 |

FortsetzungTabelle 36: Eingeschlossene ökonomische Literatur.

| | | | |
|--|---|---|------------------------------|
| Opmeer et al. (2004) ²³³ Costs of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis: economic analysis in a randomized controlled comparison of methotrexate and Cyclosporine | Kosten- Minimierungs- Analyse (siehe Kapitel Methotrexat) | Methotrexat versus Ciclosporin | Niederlande, 1999 |
| Shani et al. (1999) ²⁷⁵ Dead-Sea climatotherapy versus other modalities of treatment for psoriasis: comparative cost-effectiveness. | Kosteneffektivitäts- Analyse | natürliche Klima- / Lichttherapie am Toten Meer | Europa, ohne Jahresangabe |
| Stern (1988) ²⁸⁶ The benefits, costs and risks of topical tar preparations in the treatment of psoriasis: considerations of cost effectiveness. | Kosteneffektivitäts- Analyse | Kombination Phototherapie plus Teer | USA, Mitte der 80er Jahre |

PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UK = United Kingdom. UV = Ultraviolett. UVA = Ultraviolettlicht A. UVB = Ultraviolettlicht B.

7.7.2 Ausgeschlossene Literatur

Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur.

| Referenz | Grund der Nicht-Berücksichtigung |
|---------------------------------------|---|
| Ciclosporin | |
| Ashcroft et al. 2000 ⁹ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Cannavò et al. 2002 ³³ | Tagungsbericht zur Behandlung der Nagelpsoriasis. |
| Cannavò 2003 ³⁴ | Kontrollierte Studie zur Behandlung der Nagelpsoriasis mit Ciclosporin. |
| De Jong et al. 2003 ⁵⁹ | Klinische Studie zum Effekt von Vitamin-D3-Analogum bei Methotrexat-therapierten Patienten mit Psoriasis. |
| Floutard et al. 2001 ⁸⁶ | Offene Studie zu Nebenwirkungen von Ciclosporin bei verschiedenen Therapieindikationen. |
| Gottlieb 2003 ¹⁰² | Übersichtsartikel zu Infliximab. |
| Grennan et al. 2001 ¹¹⁰ | Studie zu Nebenwirkungen von Methotrexat. |
| Griffiths 1999 ¹¹ | Kurzzusammenfassung, kein Originalartikel. |
| Heydendael et al. 2002 ¹²⁷ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Ho et al. 1999 ¹²⁸ | Offene randomisierte Studie aus dem Vorberichtszeitraum. |
| Köse et al. 2001 ¹⁵⁶ | Untersuchung zum Effekt von Propylthiouracil bei Psoriasis. |
| Ohtsuki et al. 2003 ²³² | Schwere der Psoriasis bei Aufnahme in die Studie unklar. |
| Paquet et al. 1999 ²³⁹ | Leserbriefantwort, keine klinische Studie. |
| Pskin et al. 2003 ²⁴⁴ | Untersuchung ausschließlich von in vitro Parametern unter Behandlung mit Ciclosporin versus Methotrexat. |
| Reitamo et al. 2001 ²⁵² | Untersuchung von Sirolimus (in Kombination mit Ciclosporin). |
| Rim et al. 2003 ²⁵⁴ | Untersuchung von Acetritin in Kombination mit Calcipotriol. |
| Rodewald et al. 2001 ²⁵⁶ | Untersuchung von 308nm Laserbehandlung, keine kontrollierte Studie sondern Fallserie, verglichen mit Ergebnissen zu anderen Therapieansätzen aus der Literatur. |
| Ruderman 2003 ²⁵⁸ | Artikel zur Psoriasis-Arthritis. |
| Salek et al. 2004 ²⁶⁰ | Offene, nicht-randomisierte Studie zur Lebensqualität unter Behandlung mit Ciclosporin. |
| Salek et al. 2003 ²⁵⁹ | Offene, nicht-randomisierte Studie zur Lebensqualität unter Behandlung mit Ciclosporin. |
| Salvarani et al. 2001 ²⁶¹ | Studie zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis. |
| Toenders 2002 ²⁹⁹ | Publikation in niederländisch. |
| van de Kerkhof 2002 ³⁰⁴ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Methotrexat | |
| Arthur et al. 1999 ⁷ | Zielgruppe Psoriasis-Arthritis. |
| Culy et al. 2002 ⁵³ | Etanercept |
| De Jong et al. 2003 ⁵⁹ | RCT: Calcipotriol vs Placebo in Kombination mit Methotrexat. Berücksichtigung auch leichter Formen der Psoriasis. |
| Gladman 2003 ⁹⁷ | Übersichtsarbeit, Zielgruppe Psoriasis-Arthritis. |
| Grennan et al. 2001 ¹¹⁰ | Rheumatoide Arthritis |
| Heydendael et al. 2002 ¹²⁷ | Ciclosporin |
| Jones et al. 2000 ¹⁴² | Psoriasis-Arthritis |
| Lee et al. 2001 ¹⁷² | Psoriasis-Arthritis |
| Mease 2002 ¹⁹⁴ | Psoriasis-Arthritis |
| Paul et al. 2003 ²⁴³ | Ciclosporin und maligne Erkrankungen. |
| Piskin et al. 2003 ²⁴⁴ | Ex vivo parameter – Vergleich von Ciclosporin und MTX. |

Fortsetzung Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur.

| | |
|---|---|
| Rudeman 2003 ²⁵⁸ | Psoriasis-Arthritis |
| Shaffrali et al. 2003 ²⁷³ | Ekzembehandlung |
| StClair 2002 ²⁸⁴ | Infliximab |
| Syed et al. 2001 ²⁹² | Klinische Studie zur topischen Anwendung von MTX: Patienten nicht-eindeutig in der Zielgruppe schwere Psoriasis: «slight to moderate chronic plaque-type psoriasis and PASI (Psoriasis Area and Severity Index) scores between 5.3 and 17.5». |
| Toenders 2002 ²⁹⁹ | Niederländische Publikation, keine deutsche Übersetzung verfügbar. |
| van de Kerkhof 2002 ³⁰⁴ | Übersichtsarbeit zur topischen Anwendung von Vitamin D Derivaten. |
| Phototherapie | |
| Arthur et al. 1999 ⁷ | Selbstinjektion von MTX und Gold. |
| Ashcroft et al. 2000 ⁹ | Übersichtsartikel zu Kombinationstherapien mit Calcipotriol und UV-Therapien. |
| Barzegari et al. 2002 ¹² | Tagungsbeitrag: Bade-PUVA vs. Acetretin. |
| Behrens-Williams et al. 2002 ¹⁴ | Keine klinische Studie mit Patienten, sondern mit gesunden Probanden. |
| Blue Cross Blue Shield Association 2001 ¹⁹ | Autoimmunkrankheiten |
| Boyvat et al. 2000 ²⁴ | Studie mit gesunden Probanden. |
| Cameron et al. 2001 ²⁸ | Kurzzusammenfassung zu Dawe et al. 2003 (Artikel wurde berücksichtigt). |
| Cameron et al. 2001 ²⁹ | Kurzzusammenfassung zu Cameron 2001 (siehe dort). |
| Cameron et al. 2002 ³¹ | Kriterium schwere Psoriasis nicht erfüllt. |
| Carretero-Mangolis et al. 2001 ³⁵ | Deskriptive unkontrollierte Beobachtung. |
| Chalmers et al. 2001 ³⁹ | Übersichtsartikel zur Behandlung der Psoriasis guttata. |
| Culy et al. 2002 ⁵³ | Etanerceptstudie |
| Darvay 2001 ⁵⁴ | Übersichtsartikel zur Psoriasis. |
| Das et al. 2002 ⁵⁵ | Kriterium schwere Psoriasis nicht erfüllt . |
| Dawe 2003 ⁵⁷ | Übersichtsartikel, der Schmalband- mit Breitband-UVB vergleicht und nicht auf schwere Psoriasis fokussiert |
| Dogan et al. 1999 ⁶¹ | Türkische Arbeit (engl. Kurzzusammenfassung), aus der nicht hervorgeht, ob schwere Psoriasis untersucht wurde. |
| Ferguson 2000 ⁸² | Editorial zur einer Studie von Turner et al. (Sunbed Use). |
| Floutard et al. (2001) ⁸⁶ | Ciclosporin Behandlung |
| Gambicherl et al. (2001) ⁹³ | Rechts-Links-Vergleich zwischen Sole- und Wasser-Phototherapie. Behandlung lediglich der Ellenbogen, keine Fokussierung auf schwere Psoriasis. |
| Gambichler et al. 2000 ⁹² | Metaanalyse zur Effektivität der Sole-Balneo-Phototherapie. |
| Ho et al. 2001 ¹²⁹ | Ciclosporin |
| Housman et al. 2002 ¹³³ | Untersuchung zur Häufigkeit der Anwendung von Phototherapie in den USA. |
| Kardorff et al. 2003 ¹⁴⁶ | Unkontrollierte Anwendungsbeobachtung bei Patienten auch mit leicht ausgeprägter Psoriasis. |
| Khurshid et al. 2000 ¹⁵⁰ | Offene Beobachtungsstudie, keine schwere Psoriasis. |
| Kimball et al. 2002 ¹⁵¹ | „Mismatch“: IL-10-Behandlung. |
| Klüber et al. 2000 ¹⁵² | Behandlung der Kopfhaut mit Calcipotriol. |
| Koek et al. 2001 ¹⁵³ | Projektbeschreibung, keine Studie. |
| Koo et al. 2001 ¹⁵⁵ | Taratozene vs Momethason. |
| Koo et al. 2003 ¹⁵⁴ | Tazarotentherapie |
| Kowalick 2001 ¹⁵⁷ | Übersichtsarbeit zur Behandlung mit Calcipotriol. |
| Krueger et al. 2002 ¹⁶² | Alefaceptstudie |
| Lowe 1999 ¹⁷⁸ | Tazarotene |
| Lucas et al. 2002 ¹⁸⁰ | Übersichtsartikel, nicht fokussiert auf Psoriasis. |
| Mavena 2002 ¹⁹⁸ | Offene Studie zur Wirksamkeit der Sole-Balneo-therapie, keine Kontrollgruppe. |
| McBride et al. 2003 ¹⁹¹ | Klinische Studie Kurzzeit-Dithranol vs. Phototherapie; milde Psoriasis (PASI 4, 5). |
| Morton et al. 2002 ²⁰⁵ | Guideline Photodynamische Therapie. |
| Ohne Verfasser 2001 ²²³ | Übersichtsartikel |
| Piskin et al. 2003 ²⁴⁴ | MTX vs. Ciclosporin. |
| Rim et al. 2003 ²⁵⁴ | Acitretin vs. Calcipotriol und Acitretin. |
| Ring et al. (2001) ²⁵⁵ | Kontrollierte klinische Studie, jedoch auch Rekrutierung von Patienten mit mässig ausgeprägter Psoriasis. |
| Rodewald et al. 2001 ²⁵⁶ | Excimer Laser: Kriterium schwere Psoriasis nicht erfüllt. |
| Schiener et al. 2000 ²⁶⁷ | Kontrollierte Studie, Einschluss von nur sieben Patienten mit Plaquesoriasis und drei Patienten mit Psoriasis guttata. |
| Serwin et al. 2003 ²⁷² | S. TNF-R-Therapie |

Fortsetzung Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur.

| | |
|--|---|
| Shamsuddin et al. 2003 ²⁷⁴ | Klinische Studie UVB vs. UVB plus Psoralen. Ausschlussgrund: Nicht nur schwere Psoriasis wurde rekrutiert. |
| Shukla 2003 ²⁷⁶ | Alefaceptstudie |
| Stinco et al. 1999 ²⁸⁹ | Klinische Studie an 20 Patienten: Vergleich zur Kombination von Tazaroten plus UVB mit UVB allein. Ausschlussgrund: Klinische Schwere (PASI 5-15, d. h. auch leichte Formen der Psoriasis wurden einbezogen). |
| Taylor et al. 1999 ²⁹³ | Erfahrungsbericht: Hand- und Fuß-PUVA-Bäder. |
| Tjioe et al. 2003 ²⁹⁶ | Untersuchung von ex-vivo Effekten der Phototherapie. |
| Turner et al. 2000 ³⁰³ | Kontrollierte klinische Studie, die nur eine marginale Wirksamkeit von Solariumlampen bei leichter Psoriasis zeigt. Methodisch gut, wurde aber nicht aufgenommen, weil leichte Formen der Psoriasis behandelt wurden. |
| Woo et al. 2002 ³¹² | Kurzzusammenfassung zum Artikel von Woo et al. (siehe dort). |
| Yilmaz et al. 2002 ³¹⁵ | Tagungsbericht |
| Youn et al. 2000 ³¹⁶ | Keine Kurzzusammenfassung, kein Volltext. |
| Youn et al. 2002 ³¹⁷ | Tagungsbericht |
| Retinoide | |
| Ashcroft et al. 2000 ⁹ | Übersichtsartikel |
| Barzegarie et al. 2002 ¹² | Tagungsbericht, Vergleich Acitretin mit Phototherapie. |
| Dogan et al. 1999 ⁶¹ | Vergleich verschiedener PUVA-Therapien. |
| Rodewald et al. 2001 ²⁵⁶ | Vergleich 308 nm Laser mit historischen Kontrollen. |
| van de Kerkhof 2002 ³⁰⁴ | Übersichtsartikel |
| Vitamin-D-Derivate | |
| Andreassi et al. 2003 ² | Studie zur Kopfpsoriasis. |
| Ashcroft et al. 2000 ¹⁰ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten. |
| Berth et al. 1999 ¹⁶ | Kurzzusammenfassung |
| Bruner et al. 2003 ²⁶ | Übersichtsarbeit zu Nebenwirkungen bei der Psoriasisbehandlung. |
| Chibout et al. 2003 ⁴² | Ex vivo Untersuchung, keine klinische Studie. |
| Christensen et al. 1999 ⁴⁵ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Douglas et al. 2002 ⁶² | Kontrollierte klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Durkovic et al. 2001 ⁶³ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Duweb et al. 2000 ⁶⁴ | Klinische Studie, Kopfhautpsoriasis. |
| Duweb et al. 2001 ⁶⁵ | Klinische Studie, Palmo-plantar-Psoriasis. |
| Faergemann et al. 2003 ⁷⁵ | Klinische Studie, Kopfhautpsoriasis. |
| Farkas et al. 1999 ⁷⁶ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Green et al. 2002 ¹⁰⁹ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Guenther et al. 2002 ¹¹⁴ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Han et al. 2001 ¹¹⁸ | Kein Volltext oder Kurzzusammenfassung verfügbar. |
| Holick 2003 ¹³¹ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten. |
| Holm et al. 2002 ¹³² | Übersichtsartikel, Fokus ist nicht Psoriasis. |
| Hutchinson et al. 2000 ¹³⁴ | Offene kontrollierte Studie, 2 / 3 aller Patienten litten lediglich unter einer mittelschweren Psoriasis. |
| Kardorff et al. 2003 ¹⁴⁶ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis |
| Kato et al. 2003 ¹⁴⁷ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Koo et al. 2003 ¹⁵⁴ | Klinische Studie, Berücksichtigung auch milder Formen der Psoriasis. |
| Ohne Verfasser 1999 ²²¹ | Übersicht zu topischem Retinoid Tazaroten. |
| Ohne Verfasser 2002 ²²⁵ | Klinische Studie Rechts Links Vergleich Tacalcitol Klinische schwere der Psoriasis unklar, kein Volltext verfügbar. |
| Ohne Verfasser 2002 ²²⁴ | Klinische Studie Rechts-Links-Vergleich Tacalcitol klinische schwere der Psoriasis unklar, kein Volltext verfügbar. |
| Etanercept | |
| Centre for Reviews and Dissemination (CRD) 2004 ³⁷ | Projektbeschreibung |
| Culy et al. 2002 ⁵³ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten. |
| Galadari et al. 2003 ⁹⁰ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten. |
| Gladman 2003 ⁹⁷ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten, Fokus Psoriasis-Arthritis. |
| Mang et al. 2002 ¹⁸¹ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten. |
| Mease 2002 ¹⁹⁴ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten, Fokus Psoriasis-Arthritis. |
| National Institute for Clinical Excellence 2003 ²¹² | Projektbeschreibung – systematische Übersichtsarbeit. |
| Scallon et al. 2002 ²⁶⁵ | Vergleich von in vitro Effekten Infliximab vs. Etanercept. |
| Weinberg et al. 2003 ³⁰⁶ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten. |
| Efalizumab | |
| Centre for Reviews and Dissemination 2004 ³⁷ | Projektbeschreibung |
| Gordon 2003 ¹⁰⁰ | Kurzzusammenfassung |
| Gordon et al. 2000 ⁹⁹ | Kein Volltext. |
| Menter et al. 2004 ²⁰⁰ | Reanalyse von Patienten aus dargestellten Studien. |

Fortsetzung Tabelle 37: Ausgeschlossene klinische Literatur.

| | |
|--|---|
| National Institute for Clinical Excellence 2003 ²¹² | Projektbeschreibung |
| Weinberg et al. 2003 ³⁰⁶ | Übersichtsartikel |
| Infliximab | |
| Galadari et al. 2003 ⁹⁰ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Gladman 2003 ⁹⁷ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Gottlieb 2003 ¹⁰² | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Mang et al. 2002 ¹⁸¹ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Scallon et al. 2002 ²⁶⁵ | In vitro Studie. |
| StClair 2002 ²⁸⁴ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Weinberg 2003 ³⁰⁶ | Übersichtsartikel, keine Originalergebnisse. |
| Alefacept | |
| Gottlieb et al. 2003 ¹⁰³ | Ex vivo Daten unter Therapie mit Alefacept. |
| Griffiths et al. 2002 ¹¹³ | Kurzzusammenfassung |
| Krueger et al. 2003 ¹⁶¹ | Metaanalyse der klinischen Studien. |
| Krueger 2003 ¹⁶⁰ | Doppelpublikation (vergleiche ¹⁶²) |
| Lowe et al. 2003 ¹⁷⁹ | Offene, unkontrollierte Studie, in der Patienten aus einer kontrollierten Studie nochmals mit Alefacept behandelt wurden. |
| Ohne Verfasser 2003 ²²⁷ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten . |
| Ohne Verfasser 2003 ²²⁸ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten. |
| Ortonne et al. 2002 ²³⁶ | Tagungsbeitrag |
| Prinz et al. 2002 ²⁴⁸ | Tagungsbeitrag |
| Shukla 2003 ²⁷⁶ | Metaanalyse, keine Originaldaten. |
| Weinberg et al. 2003 ³⁰⁶ | Übersichtsartikel, keine Originaldaten |

Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.

| Publikation | Studientyp | Therapie |
|---|-----------------------------------|-----------------------|
| Abramovits et al. (2004) ¹ Comparison of biologic therapies for the treatment of psoriasis. Poster presented at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 6-11, 2004 | Poster | Biologics |
| Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" (2000) ³ Ambulante Balneophototherapie. 1. Nicht-synchrone Phototherapie. 2. Bade-PUVA. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Phototherapie |
| Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" (1999) ⁴ Psoriasis-Therapie (Leitlinie). | Leitlinie | |
| Arikian et al. (1994) ⁵ The annual cost of psoriasis [letter]. | Brief an den Herausgeber | |
| Bergstrom et al. (2003) ¹⁵ Medication formulation affects quality of life: a randomized single-blind study of clobetasol propionate foam 0.05% compared with a combined program of clobetasol cream 0.05% and solution 0.05% for the treatment of psoriasis. | Klinische Bewertung | Kortikosteriode |
| Blue Cross Blue Shield Association (Hrsg.) ²⁰ Off-label use of tumor necrosis factor inhibitors on ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, and psoriasis. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | |
| Bohm et al. (1985) ²³ The role of the ambulatory psoriasis treatment center as a cost-effective program for severe psoriasis. | Leitlinie | |
| Braathen (2001) ²⁵ Cost of caring for hospital-based patients in dermatology in Europe. European Academy of Dermatology and Venereology 2001;15:292 | Diskussion zu Finzi et al. (2001) | |
| Bruner et al. (2003) ²⁶ A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. | Übersichtsartikel, klinisch | Topische Therapie |
| Burlis et al. (2005) ²⁷ Protocol for technology assessment report for clinical effectiveness and cost effectiveness of tumour necrosis factor alpha (TNF α) inhibitors - adalimumab, etanercept, infliximab for the treatment of adult rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. | HTA-Bericht (Projekt) | Rheumatoide Arthritis |

Fortsetzung Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.

| | | |
|--|--|---|
| Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (2005) ³⁷ Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis - systematic review (project). | HTA-Bericht (Projekt) | |
| Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) (2003) ³² Alefacept: Potential new therapy for patients with moderate-to-severe psoriasis. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Biologics |
| Chalmers et al. (2001) ³⁹ A systematic review of treatments for guttate psoriasis. | Übersichtsartikel | Psoriasis guttata |
| Chalmers et al. (2000) ³⁸ Interventions for guttate psoriasis. | Übersichtsarbeit | |
| Chiou et al. (2004) ⁴³ Cost-efficacy comparison of biologics in the treatment of psoriasis. Poster presented at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 6-11. | Poster | Biologics |
| Cockayne et al. (1999) ⁴⁷ Treatment of psoriasis: day care vs. inpatient therapy. Cork (1993) ⁴⁹ Economic considerations on the treatment of psoriasis. | Behandlungskosten UK 1995 bis 1996 Inanspruchnahme | Phototherapie Methotrexat Phototherapie Ciclosporin Goeckermann-Therapie Biologics |
| Craze et al. (2003) ⁵⁰ Integrating biologic therapies into a dermatology practice: Practical and economic considerations. | Kostenanalyse aus betriebswirtschaftlicher Perspektive | |
| Crown et al. (2004) ⁵¹ The burden of illness associated with psoriasis: cost of treatment with systemic therapy and phototherapy in the US. | Inanspruchnahme, Krankheitskosten USA 1996 bis 2000 | Systemische Therapie, Phototherapie |
| Cullington et al. (2000) ⁵² Combination treatment seems rarely to be used in psoriasis | Inanspruchnahme | Kombinationstherapie |
| Culy et al. (2002) ⁵³ Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis | Inanspruchnahme | Biologics |
| Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA) (2003) Alefacept (Amevive®) for the treatment of severe psoriasis - Early Warning on New Health Technology. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Biologics: Alefacept |
| Davies et al. (1997) ⁵⁶ Short course cyclosporin therapy for psoriasis: benefits, risks and costs. | Zusammenfassung, Kostenanalyse | Ciclosporin |
| Einarson et al. (1994) ⁶⁷ Oral treatments of severe psoriasis: government payer analysis for Canada. | Kosten-Konsequenzen-Analyse Kanada 1974 bis 1992 | Ciclosporin Methotrexat Etretinat Phototherapie Etretinat |
| Ellis et al. (1987) ⁶⁸ Etretnate therapy reduces inpatient treatment of psoriasis. | Inanspruchnahme stationärer Therapie mit Etretnate | |
| Ellis et al. (2002) ⁷⁰ Economic analysis in dermatology. | Methodik und Übersichtsarbeit | |
| Feldman (1997) ⁷⁸ The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. | Kostenanalyse USA 1993 / 1994 | „Out-of-Pocket“-Ausgaben |
| Feldman et al. (2000) ⁷⁹ Per-gram cost of medication is by itself a poor indicator for comparing costs of different psoriasis treatments: a retrospective cohort study of the cost of psoriasis treatment with topical corticosteroids versus topical calcipotriene. | Kostenanalyse USA | Kortikosteroide versus Calcipotriene |

Fortsetzung Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.

| | | |
|---|---|--|
| Feldmann et al. (2000) ⁷⁷ New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologists remain the primary providers of this care | Inanspruchnahme | |
| Finlay (1995) ⁸³ Quality-of-Life Issues and Economic Burden of Psoriasis and Atopic Dermatitis: Rationale for Treatment. | Übersichtsartikel | |
| Finzi et al. (2001) ⁸⁵ The cost of hospital-related care of patients with psoriasis in Italy based on the AISP study. Associazione Italiana Studi Psoriasi (AISP). | Behandlungskosten-analyse Italien 1994 | Stationäre Behandlung |
| Galadari (2001) ⁸⁹ The cost of psoriasis treatment (Letter). | Brief an den Herausgeber | |
| Galadari et al. (2003) ⁹⁰ Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis. | Übersichtsartikel, klinisch | |
| Gambichler et al. (2001) ⁹¹ Cost-effectiveness of Dead-Sea climatotherapy and balneophototherapy of psoriasis. | Brief an den Herausgeber | Phototherapie |
| Gawlik et al. (2001) ⁹⁴ Nutzen und Notwendigkeit der nicht-synchronen Photosoletherapie und Bade-PUVA - zweier Varianten der Balneophototherapie - in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung. | Klinische Analyse | Phototherapie |
| Griffiths et al. (2000) ¹¹² A systematic review of treatments for severe psoriasis. | HTA-Bericht, klinisch | Behandlung mittelschwerer und schwerer Psoriasis |
| Hafner et al. (2001) ¹¹⁵ Moderne dermatologische Lichttherapie | Vorlesungsskript | Phototherapie |
| Hanson (1994) ¹²⁰ Cost-effectiveness of orally administered liquid methotrexate: comment on the letters by McLaughlin and by Wase [letter] | Brief an den Herausgeber | Methotrexat |
| Hayes (ed.) (2003) ¹²³ Alefacept for the treatment of psoriasis. | HTA-Bericht, klinisch | |
| Hayes (ed.) (2003) ¹²⁴ Laser therapy for psoriasis. | HTA-Bericht, klinisch | |
| Healthcare Insurance Board (2001) ¹²⁵ Oral treatment of psoriasis - primary research. | Primärstudie | Systemische Therapie |
| Housman et al. (2000) ¹³³ Phototherapy utilization for psoriasis is declining in the United States. | Inanspruchnahme Phototherapie (USA 1993 und 1998) | Phototherapie |
| Javitz et al. (2002) ¹³⁶ The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. | Krankheitskosten-schätzung USA 1997 | |
| Jenner (1973) ¹³⁷ Nursing care study. Psoriasis: a threat to promotion. | Aktualität ist nicht gegeben. | |
| Jenner et al. (2002) ¹³⁸ Cost of psoriasis: a study on the morbidity and financial effects of having psoriasis in Australia. | Kostenanalyse Australien 1997 / 1998 | „Out-of-Pocket“-Ausgaben |
| Jones et al. (1997) ¹⁴¹ Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. | Inanspruchnahme | |
| Jones et al. (2000) ¹⁴² Interventions for psoriatic arthritis. | Übersichtsarbeit | |
| Kainth (2004) ¹⁴³ Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis. Final version. | HTA-Bericht, klinisch | |

Fortsetzung Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.

| | | |
|---|--|---|
| Kainth (2004) ¹⁴⁴ Etanercept and infliximab for the treatment of psoriasis arthritis. Final version. | HTA-Bericht, klinisch | |
| Kernick et al. (2000) ¹⁴⁹ A cost consequence study of the impact of a dermatology-trained practice nurse on the quality of life of primary care patients with eczema and psoriasis. | Kosten-Konsequenzen-Analyse UK 1997 | Beratung durch qualifizierte Krankenschwester |
| Kraning et al. (1979) ¹⁵⁸ Psoriasis | | |
| Krueger et al. (1984) ¹⁵⁹ Psoriasis | Krankheitskosten-schätzung USA, 1984 Übersichtsarbeit | |
| Lambert (1996) ¹⁶³ Economic analyses of the treatment of psoriasis. | Übersichtsarbeit | |
| Lambert (1999) ¹⁶⁴ Cost-effectiveness of treatments in psoriasis. | | |
| Langan et al. (2004) ¹⁶⁵ Cost analysis of narrowband UVB phototherapy in psoriasis. | Behandlungskosten Irland 2002 | Phototherapie |
| Larkö et al. (1982) ¹⁶⁶ Psoriasis treatment and a day-care centre: clinical aspects and an attempt at a cost-benefit analysis. | Behandlungskosten Schweden 1979 bis 1980 | Tagesklinik |
| Lee et al. (1998) ¹⁷¹ Comparative cost-effectiveness of different treatments for psoriasis. | Behandlungskosten-schätzung USA 1996 | Phototherapie Etretinate Methotrexat Ciclosporin |
| Leu et al. (1983) ¹⁷⁵ Psychosoziale und wirtschaftliche Auswirkungen der Psoriasis. | Krankheitskosten-schätzung Schweiz 1981 bis 1982 Kommentar | |
| Marchetti (1998) ¹⁸² Commentary - A Pharmacoeconomic Analysis of Topical Therapies for Patients with Mild-to-Moderate Stable Plaque Psoriasis: A US Study. | | |
| Marchetti et al. (1998) ¹⁸⁴ Pharmacoeconomic analysis of topical therapies for mild-to-moderate stable plaque psoriasis. | Konferenzbeitrag | |
| Marchetti et al. (1998) ¹⁸³ A pharmacoeconomic analysis of topical therapies for patients with mild-to-moderate stable plaque psoriasis: a US study. | | Behandlung leichter bis mittelschwerer Psoriasis |
| Maskrey et al. (2002) ¹⁸⁷ Support to consider the resource implications of NICE guidance. | Methodik | |
| Mason et al. (2002) ¹⁸⁸ Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. | Übersichtsarbeit | |
| Mastenbroek (2002) ¹⁸⁹ Evaluation of the combination day- and home treatment of psoriasis - primary research. | Übersichtsarbeit in niederländischer Sprache | |
| McCarthy (1987) ¹⁹² An evaluation of a day-care service for psoriasis patients | Nur klinisch | |
| McLaughlin (1994) ¹⁹³ Parental vs. oral methotrexate, a cost comparison. | Brief an den Herausgeber | Methotrexat |
| MERG GmbH Forschungsgruppe Medizinische Ökonomie (2003) ²⁰¹ Lebensqualitäts- und Krankheitskostenstudie: Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis in Deutschland. | Krankheitskostenstudie | |
| Molin (1975) ²⁰³ Psoriasis. | Korrelationsanalyse | Einkommen und Schweregrad |

Fortsetzung Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.

| | | |
|---|------------------------------------|---------------------------|
| Naldi et al. (2003) ²⁰⁶ Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. | Übersichtsartikel | |
| National Horizon Scanning Centre (2002) ²⁰⁷ New treatments for psoriasis. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Biologics |
| National Horizon Scanning Centre (2004) ²⁰⁸ Adalimumab (Humira®) for moderate to severe psoriatic arthritis. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Biologics: Adalimumab |
| National Horizon Scanning Centre (2004) ²⁰⁹ Infliximab for psoriasis. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Biologics: Infliximab |
| National Horizon Scanning Centre (2005) ²¹¹ Rosiglitazone maleate for moderate to severe plaque psoriasis. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | |
| National Horizon Scanning Centre (2005) ²¹⁰ BG-12 for moderate to severe psoriasis. | HTA-Bericht (Projekt) | Fumarate |
| National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2003) ²¹³ New treatments for moderate to severe psoriasis - appraisal (project). | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Biologics |
| Neeser (2000) ²¹⁵ Treatment of psoriasis: Comparison of cost-effectiveness between the Dead Sea and the in-hospital setting in Switzerland. | Vortrag | |
| Ohne Verfasser (2002) ²²⁶ Psoriasis: economic burden substantial in the USA. | News zu Javitz (2002) | |
| Ohne Verfasser (1996) ²¹⁹ Erprobungsmodell "Ambulante Balneo-Phototherapie". | Inanspruchnahme Deutschland 1995 | Phototherapie |
| Ohne Verfasser (1998) ²²⁰ Psoriasis: pharmacy and hospital costs in 4 US HMOs. | News zu Patterson (1998) | |
| Ohne Verfasser (2000) ²²² Ambulante Balneo-Photo-Therapie von der Verordnung ausgeschlossen | Erstattung | Phototherapie |
| Ohne Verfasser (2004) ²³⁰ Costs similar for methotrexate, ciclosporin in plaque psoriasis. Effect on elderly of deinsuring chlorpropamide. Identifying issues and improving care in migraine. | News zu Opmeer (2004) | |
| Ohne Verfasser (2004) ²²⁹ Costs similar for methotrexate, ciclosporin in plaque psoriasis. | News zu Opmeer (2004) | |
| Ohne Verfasser (2004) ²³¹ The costs associated with outpatient treatment of psoriasis using ultraviolet B (UVB) phototherapy in a UK teaching hospital are high. | News zu Langan (2004) | Phototherapie |
| Park et al. (2004) ²⁴⁰ Cost-effectiveness and cost-utility study of alefacept and efalizumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis. | Konferenzbeitrag | Biologics |
| Pattersen et al. (2000) ²⁴² A managed care cost analysis of the treatment of psoriasis. PGD6. | Zusammenfassung | |
| Poyner et al. (1998) ²⁴⁶ Economic impact of psoriasis on the national health service and the patient. | Zusammenfassung | |
| Poyner et al. (1999) ²⁴⁷ Economic impact of psoriasis treatment on the patient and on the National Health Service. | Behandlungskosten UK 1993 bis 1995 | Calcipotriol Dithranol |

Fortsetzung Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.

| | | |
|---|---|--|
| Rabinovich et al. (2003) ²⁴⁹ Infliximab for the treatment of extensive plaque psoriasis-regulation, cost and reimbursement | Erstattung | Biologics |
| Rich (2004) ²⁵³ Considerations for assessing the cost of biologic agents in the treatment of psoriasis | Methodik | |
| Salzer (2002) ²⁶² Balneo-Phototherapie - der "trockenen" Bestrahlung überlegen. Zwischenergebnis der BVDD-Studie macht Hoffnung auf baldige Kassenzulassung | Erstattung | Phototherapie |
| Sander (1994) ²⁶³ Reply. | Brief an die Redaktion als Antwort auf Arikian 1994 | |
| Sander et al. (1993) ²⁶⁴ The annual cost of psoriasis. | Kostenanalyse USA 1983 bis 1991 | Ambulante Therapie-alternativen |
| Schiffner et al. (1996) ²⁷⁰ Ein Erprobungsmodell in Bayern: die ambulante synchrone Balneo-Phototherapie. | Informationen über eine geplante Studie | Phototherapie |
| Schiffner et al. (2001) ²⁶⁹ Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmaco-economic implications. | Methodik | |
| Shukla (2003) ²⁷⁶ Alefacept: potential new therapy for patients with moderate-to-severe psoriasis. | Übersichtsartikel, klinisch | Biologics |
| Snellman et al. (1998) ²⁷⁹ Effect of heliotherapy on the cost of psoriasis. | Kostenanalyse Finnland 1989 | Phototherapie |
| Sohn et al. (2005) ²⁸⁰ Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicentre Cost-of-Illness Study. | Kostenanalyse Deutschland 2003 | Mittelschwere bis schwere Psoriasis |
| Spuls et al. (1998) ²⁸¹ A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis: reply. | Übersichtsartikel | Systemische Therapie |
| Stern (1986) ²⁸⁵ Long-term use of psoralens and ultraviolet A for psoriasis: evidence for efficacy and cost savings | Inanspruchnahme USA 1979 bis 1983 | Stationäre Psoriasisbehandlung unter ambulanter PUVA |
| Stern et al. (1981) ²⁸⁷ Effect of methoxsalen photochemotherapy on cost of treatment for psoriasis. An example of technological assessment. | Inanspruchnahme USA 1975 bis 1978 | Stationäre Psoriasisbehandlung vor und nach ambulanter PUVA |
| Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2000) ²⁹⁰ Rheumatic diseases - surgical treatment. A systematic literature review by SBU. | HTA-Bericht, klinische Bewertung | Bewertung chirurgischer Interventionen bei Rheuma |
| The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) (2006) ²⁹⁵ A systematic review of the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of efalizumab and etanercept within their licensed indications for the treatment of psoriasis. | HTA-Bericht (Projekt) | |
| Todd (1998) ²⁹⁸ Tazarotene scales ahead in psoriasis cost-effectiveness stakes. | Zusammenfassung | Retinoide |
| Touw et al. (1998) ³⁰⁰ Costs of psoriasis in the Netherlands. | Kostenanalyse (in holländischer Sprache) | |
| Toy et al. (1998) ³⁰¹ Dermatologists vs. family physicians: Cost-effectiveness in the treatment of psoriasis. | Konferenzbeitrag | |

Fortsetzung Tabelle 38: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.

| | | |
|---|---|-----------------|
| Traupe et al. (2002) ³⁰² Schuppenflechte. | Gesundheitsbericht | Psoriasis |
| Walley (1999) ³⁰⁵ Why health economics matter | Methodik | |
| Weinrauch (1996) ³⁰⁷ The Cost of Psoriasis Treatment at the Dead Sea. | Brief an den Herausgeber | Phototherapie |
| Wiedow et al. (1999) ³⁰⁹ Sole-UV-Therapie | Klinische Bewertung | Phototherapie |
| Wilhelm et al. (1987) ³¹⁰ Thermalsole-Phototherapie. | Inanspruchnahme, Behandlungskosten Deutschland 1986 | Phototherapie |
| Wolff (2003) ³¹¹ Quo vadis dermatology | Vortrag | Verbandspolitik |

HTA = Health Technology Assessment. UK = United Kingdom. PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung.
UVA = Ultraviolettlicht A.

7.7.2.1 Arikian et al.⁵

Arikian SR, Einarson TR: The annual cost of psoriasis [letter]. In: Journal of the American Academy of Dermatology 30 (1994): S. 1047-1048.⁵

Zusammenfassung

Die Autoren diskutierten die Publikation Sander et al.²⁶⁴. Im Fokus der Kritik standen die kleine Fallzahl, die unterschiedliche Verteilung der Krankheitsschweregrade in den einzelnen Behandlungsstrategien, die Annahme einer 100 % Wirksamkeit und dass das Risiko eines Rückfalls nicht-berücksichtigt wurde.

7.7.2.2 Chalmers et al.³⁹

Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE: Interventions for guttate psoriasis. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews (2000) Nr. 2: S. 891-894.³⁹

Zusammenfassung

Im Vergleich mit früheren Studien stellten die Autoren einen Rückgang der Inanspruchnahme stationärer Leistungen fest. Zudem basierte die vorliegende Studie auf Kostenerstattungen, während die älteren Studien auf Preislisten gründeten.

7.7.2.3 Cockayne et al.⁴⁷

Cockayne SE, Cork MJ, Gawkrödger DJ: Treatment of psoriasis: day care vs. inpatient therapy. In: British Journal of Dermatology 140 (1999) Nr. 2: S. 375-376.⁴⁷

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen die ambulante Dithranol Minutentherapie plus Breitband UVB mit der stationären Therapie Dithranol nach dem Ingram Verfahren plus Breitband UVB.

Ergebnisse

In der dermatologischen Ambulanz des Royal Hallamshire Hospital wurden 60 Betroffene zwischen April 1995 und März 1996 durchschnittlich mit 24,7 Sitzungen über einen Zeitraum von 8,3 Wochen behandelt. Für neun der ambulanten Patienten konnten keine Outcomedaten ermittelt werden. Der Endpunkt Abheilung lag mit einer mindestens 90 %-igen Verbesserung vor. 44 Betroffene erreichten in der ambulanten Intervention eine Abheilung.

Insgesamt 48 vergleichbare Patienten mit stationärer Behandlung im Central Sheffield Hospital im gleichen Zeitraum wurden aus den Patientenakten selektiert. Die Gruppe der stationären Patienten hatte im Vergleich zur ambulanten Gruppe einen erheblich höheren Schweregrad und war zudem mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren älter als die ambulante Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren. Die stationären Patienten benötigten durchschnittlich 12,5 Tage zur Abheilung. Es gab keine Therapieversager.

Die direkten Kosten wurden mit den aktuellen Daten aus einer Erhebung in acht dermatologischen Abteilungen im UK berechnet. In der ambulanten Versorgung fielen Behandlungskosten in Höhe von 1.186 UK-Pfund und in der stationären Versorgung 2.681 UK-Pfund an.

Die Autoren schlossen aus den Resultaten, dass die ambulante Therapie zwar kostengünstiger war als die stationäre Variante, jedoch auch länger dauerte und gegebenenfalls keine Abheilung erreichte.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt.

7.7.2.4 Cork⁴⁹

Cork M: Economic considerations on the treatment of psoriasis. In: Dermatology in Practice 1 (1993): S. 16-20.⁴⁹

Ergebnisse (aus Sekundärliteratur Finlay⁸³)

Die Behandlungskosten mit Methotrexat in UK betragen 876 UK-Pfund pro Patient und Jahr. Die Kosten für Leberbiopsien waren nicht berücksichtigt. Die Behandlung mit einer einjährigen Erhaltungstherapie PUVA kostete 561 UK-Pfund, ein Jahr Ciclosporin 1.692 UK-Pfund und eine sechswöchige Behandlung mit UVB und Teer kostete 222 UK-Pfund.

7.7.2.5 Craze et al.⁵⁰

Craze M, Young M: Integrating biologic therapies into a dermatology practice: Practical and economic considerations. In: Journal of the American Academy of Dermatology 49 (2003) Nr. 2: S. S139-S142⁵⁰.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten aus betriebswirtschaftlicher Sicht die Kosten der Integration der Therapie mit Biologics in die ambulante Versorgung von Patienten mit Psoriasis-Arthritis in ein US-amerikanisches Setting.

Ergebnisse

In welchem Umfang die Biologics in der ambulanten Versorgung eingesetzt werden, hängt nicht zuletzt davon ab, in welcher Weise die ärztlichen Behandlungsleistungen honoriert werden. Die reinen Arzneimittelkosten lagen bei den Biologics zwischen 12.000 US-Dollar und 20.000 US-Dollar pro Patient und Jahr. Laut Angaben der Autoren verbleibt in den USA anders als in Deutschland davon ein Rabatt von 1.900 US-Dollar bis 2.200 US-Dollar zwischen Rechnungsstellung und Beschaffungskosten beim behandelnden Arzt. Die neuen Therapieoptionen stellen jedoch Anforderungen, die über die herkömmlichen ambulanten dermatologischen Behandlungsspektrums hinausgehen. Die Wirkstoffe Etanercept und Efalizumab erfordern eine s. c. Verabreichung, Infliximab eine Infusion von bis zu zwei Stunden und Alefacept eine i. m. (bzw. IV bolus) Verabreichung.

S. c. und i. m. Injektionen erfordern nur etwas organisatorische Anpassung bei meist vorhandener Praxisausstattung. [Anmerkung der Verfasser: s. c. Injektionen können sich Patienten nach entsprechender Schulung auch selbst verabreichen]. Während eines normalen Patientenbesuchs (Vergütung 20 US-Dollar bis 25 US-Dollar) von einer Helferin verabreicht, beträgt die zusätzliche Vergütung zwischen 5 US-Dollar und 7 US-Dollar. I. v. bolus hingegen erfordert eine Qualifizierung wie sie bei Infusionen erforderlich ist, bei einem Zeitbedarf von etwa 30 bis 45 Minuten. Eine Verabreichung wird mit ungefähr 21 US-Dollar honoriert. Die Ausstattungsanforderungen beschränken sich auf einen meist bereits vorhandenen Behandlungsraum mit üblicher Ausstattung. Einschränkungen könnten sich jedoch ergeben, wenn die Praxisräumlichkeiten bereits ausgelastet sind.

Die Verabreichung von Infusionen über 1,5 bis 2 Stunden (Honorierung mit 51 US-Dollar) ist von den meisten niedergelassenen Dermatologen aufgrund begrenzter Räumlichkeiten nicht leistbar. Es bleiben drei Möglichkeiten: a) Ausbau der Praxis, b) Schaffung eines separaten Infusionszentrums mit Empfang, Wartezimmer, Infusionskabinen, Sozialräumen usw. oder c) Überweisung an ein entsprechendes Infusionszentrum. Grob geschätzt belaufen sich die Betriebskosten zusätzlicher Räumlichkeiten auf 51.000 US-Dollar jährlich, eines Infusionszentrums auf 145.000 US-Dollar jährlich. Zusammen mit dem Einkaufsrabatt und dem Honorar für die Infusionsleistungen ergibt sich eine jährliche Einnahme von ungefähr 2.500 US-Dollar je Patient. Damit ließe sich ein Praxisausbau oder ein Infusionszentrum mit 40 bzw. 90 Patienten pro Jahr kostendeckend betreiben.

Die Autoren schlossen aus ihren Ausführungen, dass nicht alle niedergelassenen Dermatologen die neuen Biologics anbieten werden. Im Interesse ihrer Patienten müssen sich dennoch alle Dermatologen mit den Biologics vertraut machen.

Interessenkonflikt

Die Autorin Young ist Beraterin der Unternehmen Biogen, Amgen und Genentech. Der Autor Craze ist Berater von Allergan Skin Care.

7.7.2.6 Crown et al.⁵¹

Crown WH, Bresnahan BW, Orsini LS, Kennedy S, Leonardi C: The burden of illness associated with psoriasis: cost of treatment with systemic therapy and phototherapy in the US. In: Current Medical Research and Opinion 20 (2004) Nr. 12: S. 1929-1936.⁵¹

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten retrospektiv die Inanspruchnahme und jährlichen Krankheitskosten der Versicherungsnehmer privater Krankenversicherungen, deren Psoriasis mit systemischer Therapie oder Phototherapie behandelt wurden und verglichen diese mit einer vergleichbaren Gruppe nicht-betroffener Versicherungsnehmer. Unter systemische Therapie wurden Methotrexat, Ciclosporin, Retinoide, Mycophenolat, Hydroxyurea, Thioguanin, Leflunomid sowie Biologics und unter Phototherapie wurden Photochemotherapie (PUVA), UVB, Goeckermann- bzw. Lasertherapie subsummiert. Die Autoren nahmen die Perspektive einer US-amerikanischen privaten Krankenversicherung ein (vor Anrechnung von Selbstbeteiligungen bzw. Selbstbehalten).

Die Merkmale der Grundgesamtheit der Versicherungsnehmer wurden von den Autoren nicht dargestellt. Es handelte sich um mehrere Millionen Arbeitnehmer mit ihren Angehörigen sowie Frührentner mit unterschiedlichsten Versicherungsverträgen sowohl mit risikoäquivalenten Prämien als auch mit entsprechend dem Umlageverfahren kalkulierten Beiträgen. Die Stichprobe umfasste alle Versicherungsnehmer, die zwischen April 1996 und Dezember 1999 mindestens eine systemische oder photochemische Behandlung der Psoriasis erhielten. Das erste Datum der Inanspruchnahme definierten die Autoren als Indexdatum. Eingeschlossen wurden nur Versicherungsnehmer, die mindestens drei Monate vor und zwölf Monate nach diesem Indexdatum bei der Versicherung eingeschrieben waren, so dass sich der Studienzeitraum über Januar 1996 bis Dezember 2000 erstreckte. Die Vergleichsgruppe wurde aus Versicherten zusammengestellt, die in Bezug auf Alter, Geschlecht, Versicherungsvertrag, geographische Region und Nachbeobachtungszeit den Versicherten der Psoriasis-Stichprobe entsprachen. Die Studie schloss alle von den Versicherungsnehmern in Anspruch genommenen Versorgungssettings in den Vereinigten Staaten von Amerika ein. Die Inanspruchnahme sowie die Preise basierten auf dem Zeitraum 1996 bis 2000.

Die Analyse basierte auf einer retrospektiven Auswertung von administrativen Versichertendaten. Die Autoren stellten nicht dar, ob sie vorab die notwendige Stichprobengröße bestimmten. Die Stichprobe setzte sich aus allen Versicherten zusammen, die ihre Psoriasis im Zeitraum zwischen April 1996 und Dezember 2000 mit systemischer Therapie oder Phototherapie behandeln ließen. Es ist unklar, ob die Stichprobe der Studienfrage angemessen war. Insgesamt identifizierten die Autoren 2.489 Betroffene. Die Kontrollgruppe stellten sie aus 7.467 Versicherten zusammen. Wie viele Versicherte ausgeschlossen wurden, gaben die Autoren nicht an. Auch fehlten Angaben darüber, wie lang der durchschnittliche Beobachtungszeitraum war. Die beiden Stichproben waren vergleichbar hinsichtlich der Merkmale Geschlecht, Alter, Versicherungsvertragstyp, Medicare-Anteil und Region. Die Inanspruchnahme von Leistungen und deren Kosten wurden retrospektiv bei den gleichen Studienteilnehmern erhoben.

Entsprechend dem Studiendesign konnten die Autoren weder einen klinischen noch ein ökonomisches Outcome erheben. Die Inanspruchnahme von Leistungen sowie deren durchschnittlichen Kosten wurden separat angegeben. Es fehlten Angaben darüber, ob die Kosten inflationsbereinigt oder diskontiert wurden. Selbstbeteiligungen sowie Zuzahlungen wurden nicht angerechnet. Auch wurden die indirekten Kosten nicht berücksichtigt.

Die Autoren legten in der statistischen Analyse den Schwerpunkt auf den Vergleich der beiden Versichertenstichproben. Die deskriptive Analyse umfasste den Vergleich beider Gruppen hinsichtlich

relevanter Patientenmerkmale sowie Mittelwerte und Standardabweichungen der jährlichen Behandlungskosten. Bei Schlüsselvariablen wurde der Chi-Quadrat-Test und t-Test angewendet. Zur Schätzung der jährlichen Behandlungskosten wurden Modelle exponentiell bedingter Mittelwerte mit den Kovariablen Alter (unter 18 Jahren alt versus 18 Jahre oder älter), Geschlecht, Region, Versicherungsvertragstyp, Nachbeobachtungszeit und Begleiterkrankungen herangezogen. Die Koeffizienten, der Standardfehler sowie die 95 % KI wurden mit Hilfe eines statistischen „Bootstrapping“ mit 500 Wiederholungen ermittelt. Die Bestimmung des Odds Ratio für Hospitalisierungen erfolgte mit Hilfe einer logistischen Regression mit den unabhängigen Variablen systemische bzw. Phototherapie, Alter, Geschlecht, Region, Versicherungsvertragstyp, Charlson Index, Medicare und Begleiterkrankungen. Eine Sensitivitätsanalyse wurde von den Autoren nicht durchgeführt.

Aufgrund des Studiendesigns konnten die Autoren keinen Therapieeffektparameter in der ökonomischen Analyse berücksichtigen. Im Rahmen der direkten Kosten schlossen die Autoren Notfallsprechstunden, ambulante Versorgung, Arzneimittelverschreibungen sowie stationäre Versorgung ein. Die Leistungsanspruchnahme wurde von den Autoren aggregiert dargestellt. Es fehlten Angaben zu den Preisen einzelner Leistungen bzw. ärztliche Honorare sowie eine Aufgliederung der durchschnittlichen Kosten nach Kostenkategorien. Eine Diskontierung bzw. Korrektur der Preisniveauveränderung fand nicht statt. Die Preise bezogen sich auf die Jahre 1996 bis 2000. Indirekte Kosten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse

In beiden Teilstichproben betrug der Anteil Frauen nahezu 50 %. Das durchschnittliche Alter in der Psoriasis- bzw. Kontrollgruppe betrug 50,4 bzw. 50,5 Jahre und ungefähr 17 % der Versicherten hatten eine Medicare-Deckung. Die Psoriasisgruppe hatte einen signifikant höheren Charlson Index (1,25 versus 0,70). Der höhere Anteil an Begleiterkrankungen in der Psoriasisgruppe determinierte eine höhere Inanspruchnahme stationärer Leistungen. Insgesamt nahm die Psoriasisgruppe signifikant mehr Gesundheitsleistungen in Anspruch als die Kontrollgruppe (Mann Whitney U-Test, $p < 0,0001$), so dass die Behandlungskosten der Psoriasisgruppe um den Faktor 2 höher ausfielen. Die zusätzlichen Behandlungskosten der Psoriasisgruppe betragen durchschnittlich 4.121 US-Dollar ($p < 0,05$). Aus der Psoriasisgruppe erhielten 11,2 % der Versicherten UVB-Behandlungen an durchschnittlich 48 Tagen pro Jahr, 13,7 % erhielten PUVA an durchschnittlich 25,2 Tagen pro Jahr und 39,1 % erhielten nicht weiter spezifizierte UV-Behandlungen an durchschnittlich 36,6 Tagen pro Jahr. Im Rahmen der systemischen Therapie führte Methotrexat mit einem Anteil von 30,2 % (an durchschnittlich 147,1 Tagen pro Jahr). Es folgten Acitretin mit einem Anteil von 13,9 % (an durchschnittlich 98,6 Tagen pro Jahr), Ciclosporin mit einem Anteil von 5,2 % (an durchschnittlich 115,7 Tagen pro Jahr) und Etanercept mit einem Anteil von 3,1 %. Alle übrigen relevanten systemischen Wirkstoffe waren kaum vertreten (0,6 % Mycophenolat, 1,0 % Hydroxyurea, 0,3 % Thioguanin und 2,7 % Leflunomid).

Kommentar

Die Autoren erörterten nicht, warum sie die systemische Therapie der Psoriasis mit der Phototherapie zusammenfassten. Der retrospektive Vergleich der Behandlungskosten basierte auf der Auswertung administrativer Daten privat krankenversicherter Personen. Es ist unklar, ob dieses Vorgehen der Studienfrage angemessen ist. Auch die Repräsentativität der Studiengruppe hinsichtlich der Zielpopulation wurde nicht erörtert. Die Autoren zeigten, dass die Interventionsgruppe hinsichtlich relevanter Merkmale der Kontrollgruppe entsprach. Die Autoren konnten keinen Therapieeffektparameter in der ökonomischen Analyse berücksichtigen. Alle bezüglich der Studienperspektive relevanten Kosten wurden offensichtlich in die Analyse eingeschlossen. Es blieb aber unklar, ob alle relevanten Kostenkategorien von den Autoren berücksichtigt wurden. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und ihre Preise wurden nicht getrennt dargestellt. Die Autoren analysierten die Ressourcenverbräuche statistisch. Ein Vergleich mit der systemischen mit der Phototherapie wurde nicht durchgeführt. Die Preise bzw. ärztlichen Honorare wurden weder einer statistischen noch einer Sensitivitätsanalyse unterzogen.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse mit denen aus anderen Publikationen. Die Übertragbarkeit der Resultate auf andere Settings wurde nicht erörtert. Insgesamt erscheint die Präsentation der Studienergebnisse selektiv. Die Autoren diskutierten einige Einschränkungen der Interpretation ihrer Studienergebnisse: Die beiden Versichertenstichproben repräsentieren nicht die Zielpopulation (Betroffene mit schwerer Psoriasis), da nur privat krankenversicherte Personen eingeschlossen wurden und die Region Westküste unterrepräsentiert war. Zudem verlässt sich die Analyse auf die korrekte Diagnosedokumentation durch die behandelnden Ärzte. Ferner wurden jene Patienten nicht berücksichtigt, die trotz schwerer Psoriasis nicht oder nur mit topischen Therapeutika behandelt wurden. Der Einfluss des Faktors Schwergewicht konnte mangels Daten nicht untersucht werden. Aus Sicht der statistischen Analyse wurde die Voraussetzung der Unabhängigkeit beider Gruppen durch die Stichprobenbildung der Vergleichsgruppe verletzt. Andererseits führten die fehlende Analyse der indirekten Kosten und Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu einer Unterschätzung der ökonomischen Auswirkungen der Psoriasis.

Interessenkonflikt

Für die Studie erhielt Medstat, Cambridge, eine finanzielle Unterstützung vom Unternehmen Genentech Inc, San Francisco.

7.7.2.7 Davies et al.⁵⁶

Davies L, Levell N, Munro CS, Cork MJ: Short course cyclosporin therapy for psoriasis: benefits, risks and costs. In: British Journal of Dermatology 137 (1997) supplement Nr. 50, S. 53.⁵⁶

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen Nutzen, Risiken und Kosten einer Minutentherapie Ciclosporin mit herkömmlicher ambulanter Psoriasisbehandlung. Die Kostenanalyse basierte auf einer Kostenerhebung in acht dermatologischen Ambulanzen im britischen NHS und umfasste ambulante Arztkontakte, Arzneimittelkosten, Tagespflege und die Behandlungskosten bei Nebenwirkungen.

Ergebnisse

Die durchschnittlichen Behandlungskosten der Psoriasis beliefen sich ambulant auf 50 UK-Pfund, stationär auf 250 UK-Pfund je Tag und Patient. In einer Monte-Carlo-Simulation simulierten die Autoren die Behandlungsverläufe der Kurztherapie Ciclosporin in der Dosierung 5 mg/kg/Tag sowie herkömmliche ambulante Psoriasisbehandlung, indem die durchschnittlichen Kosten der Erhebung mit publizierten Wirksamkeitsdaten kombiniert wurden. Über einen Zeitraum von acht Monaten waren für die Kurztherapie Ciclosporin Kosten in Höhe von 2.000 UK-Pfund je Patient und für die herkömmliche ambulante Behandlung 3.500 UK-Pfund zu erwarten.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde mit einer Zuwendung von Sandoz Pharmaceuticals unterstützt.

7.7.2.8 Einarson et al.⁶⁷

Einarson TR, Arikian SR, Shear N: Oral treatments of severe psoriasis: government payor analysis for Canada. In: Journal of Dermatological Treatment 5 (1994) Nr. Suppl 1: S. S23-S27.⁶⁷

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen die Behandlungskosten der vier systemischen Therapiestrategien bei schwerer Psoriasis (Ciclosporin, Etretinat, Methotrexat und PUVA). Je nach Provinz variierte in Kanada der Anteil der Kostenerstattung für Arzneimittel durch den staatlichen Kostenträger zwischen 30 % und 100 %. Die Modellierung nahm daher die Perspektive dieses Kostenträgers ein. Daneben nahmen die Autoren noch die Perspektive der Patienten ein. In der Behandlungskostenminimierung wurde untersucht, welche Therapiealternative die kostengünstigste war.

Die hypothetische Kohorte umfasste Patienten mit schwerer Psoriasis. Inwieweit die Studienpopulationen der Primärstudien die Zielpopulation repräsentierte, wurde von den Autoren nicht diskutiert. Das Setting war vermutlich die primärärztliche Versorgung in Kanada.

Die Wirksamkeitsdaten wurden einer Literaturrecherche über den Zeitraum 1974 bis 1991 entnommen. In Leistungsanspruchnahme basierte offensichtlich auf Annahmen. Die Preise bzw. Honorare bezogen sich auf 1992.

Die klinischen Outcomeparameter umfassten Remissionsrate, Rückfall sowie das Nebenwirkungsprofil (siehe Tabelle 39: Wirksamkeiten der systemischen Therapiealternativen.). Die Autoren machten keinen Angaben darüber, wie sie die Literaturrecherche durchführten, d. h. welche Datenbanken sie durchsuchten, welche Ein- und Ausschlusskriterien sie verwendeten und wie sie die Qualität und Relevanz der Primärstudien bewerteten.

Mit Hilfe der Eintrittswahrscheinlichkeiten wurden in einem Entscheidungsbaum über ein Jahr die zu erwarteten jährlichen Behandlungskosten ermittelt. Angaben über den unterjährigen Zeitverlauf bezüglich Therapieerfolg, Rückfall und Nebenwirkungen fehlten.

Tabelle 39: Wirksamkeiten der systemischen Therapiealternativen.

| | Remissionsrate | | Entwicklung | Rückfall | | Entwicklung |
|-------------|----------------|--------|-------------|----------|--------|-------------|
| | N | Anteil | | n | Anteil | |
| Ciclosporin | 4 | 84,3 % | + / - 7,0 | 5 | 24,2 % | + / - 0,081 |
| Etretinat | 7 | 69,5 % | + / - 12,6 | 3 | 35,2 % | + / - 0,083 |
| PUVA | 6 | 64,3 % | + / - 16,7 | 8 | 29,5 % | + / - 0,028 |
| Methotrexat | 1 | 93,3 % | ./. | 1 | 29,6 % | ./. |

PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A.

Quelle: Einarson et al.⁶⁷.

Angaben über die verwendeten Quantitäten und Preise bzw. Honorare fehlten vollständig. Die in Anspruch genommenen Leistungen basierten offensichtlich auf Annahmen. Die Arzneimittelpreise waren der Ontario Arzneimittelliste entnommen, die Verschreibungsgebühren einer Auswertung kanadischer Apotheken, Honorare für ärztliche Leistungen der Gebührenliste des kanadischen Ministeriums für Gesundheit und die Krankenhauskosten den Angaben des Krankenhausverbands Ontario. Aufgrund des Zeithorizonts von einem Jahr war eine Diskontierung nicht erforderlich. Eine statistische Kostenanalyse wurde von den Autoren offensichtlich nicht durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse variierte lediglich der Anteil der Kostenerstattung, Verbrauchsmenge Ciclosporin und die Erfolgsrate Methotrexat.

Ergebnisse

Bis zu einer Kostenerstattung von 40 % war Ciclosporin aus Sicht des staatlichen Kostenträgers am günstigsten (siehe Tabelle 40: Erwartete Behandlungskosten der vier Therapiealternativen.). Auch bei einer Ausweitung der Therapiedauer von 42 auf 62 Tage. Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen, das Ciclosporin die kosteneffektivste Therapiealternative war.

Tabelle 40: Erwartete Behandlungskosten der vier Therapiealternativen.

| Perspektive | Ciclosporin | Etretinat | Methotrexat | PUVA |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Kostenträger | | | | |
| 100 % Erstattung | 1.904 CAN-Dollar | 1.703 CAN-Dollar | 1.839 CAN-Dollar | 1.591 CAN-Dollar |
| 40 % Erstattung | 1.272 CAN-Dollar | 1.383 CAN-Dollar | 1.586 CAN-Dollar | 1.450 CAN-Dollar |
| 30 % Erstattung | 1.167 CAN-Dollar | 1.330 CAN-Dollar | 1.544 CAN-Dollar | 1.427 CAN-Dollar |
| Patient | | | | |
| Direkte Kosten | 1.339 CAN-Dollar | 927 CAN-Dollar | 1.329 CAN-Dollar | 752 CAN-Dollar |
| Indirekte Kosten | 414 CAN-Dollar | 445 CAN-Dollar | 992 CAN-Dollar | 2.403 CAN-Dollar |
| Gesamtkosten | 2.623 CAN-Dollar | 2.671 CAN-Dollar | 3.152 CAN-Dollar | 4.924 CAN-Dollar |

PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A.

Quelle: Einarson et al.⁶⁷.

Kommentar

Die Autoren wählten Ciclosporin, Etretinat, Methotrexat und PUVA aus, weil für diese Therapiestrategien von einem Expertenpanel aus der Literatur Behandlungsrichtlinien identifiziert wurden. Nicht berücksichtigt waren daher Retinoide, Hydroxyurea und Azathioprine, obwohl sie in Kanada auch eingesetzt wurden. Aus den Ausführungen war nicht zu entnehmen, ob die Autoren eine systematische Literaturrecherche vornahmen. Die Wirksamkeiten der Primärstudien wurden in einer Metaanalyse synthetisiert. Die Unterschiede in den Primärstudien wurden nicht diskutiert. Entgegen den Ausführungen der Autoren war die Modellierung nicht als eine Kostenminimierungsstudie,

sondern als eine Kosten-Konsequenzen-Studie einzustufen, da die Kosten nicht ins Verhältnis zu den Outcomeparametern gesetzt wurden. Bezogen auf die Studienperspektive wurden offensichtlich alle Kosten in die Analyse einbezogen. Aufgrund mangelnder Detailangaben bezüglich der Quantitäten und Preise bzw. Honorare kann der Einbezug der Kosten nicht weiter beurteilt werden. Auch die Angaben zur Patientenperspektive waren ohne weitere Angaben nicht nachvollziehbar. Eine Sensitivitätsanalyse der in Anspruch genommenen Leistungen sowie der Preise / Honorare erfolgte nicht. Ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien oder Übertragung auf andere Settings fand nicht statt. Einschränkungen der Studie wurden von den Autoren ebenfalls nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch eine Zuwendung der Sandoz Canada Inc finanziert.

7.7.2.9 Ellis et al.⁶⁸

Ellis CN, Hermann RC, Grosulowsky DC, Goldfarb MD, Voorhees JJ: Etretinate therapy reduces inpatient treatment of psoriasis. In: Journal of the American Academy of Dermatology 17 (1987): S. 787-791⁶⁸.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren untersuchten, ob systemisches Etretinat bei schwerer Psoriasis Krankenhausaufenthalte vermeiden kann. Zwischen 1979 und 1982 wurden 26 US-amerikanische Patienten in einer Studie mit Etretinat behandelt.

Ergebnisse

Die Krankenhausaufenthalte wurden für die Zeit vor Therapiebeginn (n = 26), während der Therapie (n = 26) über einen Zeitraum von durchschnittlich 46 Monaten und nach Therapieende (n = 12) über einen Zeitraum von durchschnittlich 31 Monaten ermittelt. Vor Therapiebeginn waren die Patienten durchschnittlich 13,8 Tage pro Jahr wegen Psoriasis im Krankenhaus, während der Therapie 0,2 Tage und nach der Therapie 6,1 Tage.

Interessenkonflikt

Die Publikation wurde unterstützt durch Babcock Dermatologic Endowment.

7.7.2.10 Feldman et al.⁷⁸

Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML et al.: The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. In: Journal of the American Academy of Dermatology 37 (1997) Nr. 4: S. 564-569⁷⁸.

Zusammenfassung

Die Autoren werteten den Rücklauf einer postalischen Befragung (n = 318 von 578) zwischen April 1993 und März 1994 aus. Die Befragten wurden zu Krankheitsschweregrad (self-administered PASI) und zu „Out-of-Pocket“-Ausgaben befragt. Wie erwartet war der Krankheitsschweregrad positiv mit den „Out-of-Pocket“-Ausgaben korreliert.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch Mittel des National Institute of Mental Health unterstützt.

7.7.2.11 Finzi et al.⁸⁵

Finzi AF, Mantovani LG, Belisari A: The cost of hospital-related care of patients with psoriasis in Italy based on the AISP study. Associazione Italiana Studi Psoriasi. In: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 15 (2001) Nr. 4: S. 320-324⁸⁵.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren erstellten eine prävalenzbasierte Behandlungskostenanalyse für Italien parallel zur AISP-Studie. 1994 wurden alle stationären italienischen dermatologischen Zentren (n = 104) um Teilnahme gebeten. Jeweils die ersten zehn Patienten eines Monats sollten eingeschlossen werden. In die Behandlungskostenanalyse wurden 793 Patienten zwischen Januar 1994 bis März 1994 eingeschlossen. Bis auf den Frauenanteil unterschied sich die Sub- nicht von der Hauptstichprobe. Die Hauptstichprobe war jedoch nicht repräsentativ für die italienische Population der Psoriasispatienten, da die Erhebung in einem stationären Setting stattfand. Dadurch sind die schweren

Psoriasisfälle überrepräsentiert. Die Studienteilnehmer wurden in halbstrukturierten Interviews zu soziografischen Merkmalen, Psoriasistyp, Krankheitsdauer und Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen befragt. Zur Bewertung der in Anspruch genommenen Leistungen wurde die italienische Gesundheitsstatistik 1994 und 1996 herangezogen.

Ergebnisse

Die stationäre Versorgung machte über 80 % der Behandlungskosten aus, wobei nur 22,2 % der Studienteilnehmer stationäre Leistungen in Anspruch nahmen. Die Kosten der systemischen Therapie wurden beherrscht durch die Arzneimittelausgaben für Ciclosporin, aber nur 9,3 % der Befragten erhielten diese Therapie. Die Autoren werteten weder Arbeitsunfähigkeitstage noch private Ausgaben aus.

Tabelle 41: Jährliche Behandlungskosten italienischer Psoriasispatienten.

| Therapie | Kosten in EURO | Anteil in % |
|--------------------------|----------------|-------------|
| Lokaltherapie | 13,63 | 1,5 |
| Systemische Therapie | 99,01 | 10,9 |
| Arztkontakte (Fachärzte) | 27,74 | 3,1 |
| Tagesklinik | 5,03 | 0,6 |
| Stationäre Versorgung | 759,10 | 83,9 |
| Gesamt | 904,51 | 100,0 |

Quelle: Finzi et al. 2001⁸⁵.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt.

7.7.2.12 Housman et al.¹³³

Housman TS, Rohrback JM, Fleischer AB Jr, Feldman SR: Phototherapy utilization for psoriasis is declining in the United States. In: Journal of the American Academy of Dermatology 46 (2002) Nr. 4: S. 557-559¹³³.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen die Inanspruchnahme ambulanter Fototherapie der Jahre 1993 bis 1994, 1995 bis 1996 sowie 1997 bis 1998 in den USA. Aus dem repräsentativen nationalen ambulanten Register der Gesundheitsleistungen selektierten die Autoren insgesamt 598 Patienten mit der Diagnose Psoriasis gemäß ICD-9, die Phototherapie gemäß Prozedurenkatalog mit oder ohne Psoralen in Anspruch nahmen. Auf Basis dieser Daten erstellten die Autoren eine Hochrechnung der Inanspruchnahme für die Vereinigten Staaten von Amerika.

Ergebnisse

Die Inanspruchnahme sank statistisch signifikant von 873.000 über 189.000 auf 53.000 Bestrahlungen. Obwohl das Register Landes- und Universitätskliniken nicht einschließt wiesen lokale Daten auf den gleichen Trend hin.

Die Ursachen des Rückgangs waren unklar und traten gegebenenfalls kombiniert angebots- und nachfrageseitig auf. Sie könnten in nicht-kostendeckenden Honoraren von Medicare oder privaten Krankenversicherungen, gestiegenen Dokumentations- und Überwachungsanforderungen an die Leistungsanbieter, neue innovative Behandlungsalternativen für Psoriasis, verstärkte Anwendung von Heimlichttherapie, abnehmende Bereitschaft der Betroffenen, den notwendigen zeitlichen Aufwand zu betreiben, erhöhte private Zuzahlungen zu Gunsten anderer Therapiealternativen begründet sein.

Wenngleich sich neue Therapiealternativen zur Behandlung von Psoriasis in der Entwicklung befanden, waren die Autoren dennoch der Meinung, dass der Zugang zur Phototherapie gewährleistet werden sollte und forderten Unterstützung für deren Bereitstellung.

Interessenkonflikt

Einige Autoren gehören offensichtlich dem Bristol-Myers Squibb Center for Dermatology Research an.

7.7.2.13 Javitz et al.¹³⁶

Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG: The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. In: Journal of the American Academy of Dermatology 46 (2002) Nr. 6: S. 850-860¹³⁶.

Methodik

Die Autoren schätzten die Krankheitskosten der Psoriasis in den USA auf Basis der Prävalenzen der HANES I-Studie und unterschiedlicher Datenbanken zur Inanspruchnahme von Leistungen.

Ergebnisse

Im Vergleich mit früheren Studien stellten die Autoren einen Rückgang der Inanspruchnahme stationärer Leistungen fest. Zudem basierte die vorliegende Studie auf Kostenerstattungen, während die älteren Studien auf Preislisten basierten.

Tabelle 42: Behandlungskosten Psoriasis (USA, 1997).

| Kostenkategorie | In US-Dollar | Anteil in % |
|--------------------------------|--------------|-------------|
| Stationäre Versorgung | 30,5 Mio. | 4,7 |
| Ambulante ärztliche Versorgung | 86,6 Mio. | 13,3 |
| Photochemotherapie | 27,4 Mio. | 4,2 |
| Arzneimittel | 147,9 Mio. | 22,8 |
| Private Ausgaben | 357,2 Mio. | 55,0 |
| Summe | 649,6 Mio. | 100,0 |

Quelle: Javitz et al.¹³⁶

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch Mittel der Firma SmithKline Beecham finanziert.

7.7.2.14 Jenner et al.¹³⁸

Jenner N, Campbell J, Plunkett A, Marks R: Cost of psoriasis: a study on the morbidity and financial effects of having psoriasis in Australia. In: The Australasian Journal of Dermatology 43 (2002) Nr. 4: S. 255-261¹³⁸.

Zusammenfassung

Die Autoren befragten 83 Studienteilnehmern u. a. zu ihren privaten Ausgaben für Psoriasis. Jährlich wandten die Studienteilnehmer durchschnittlich 250 AU-Dollar auf in einer Bandbreite von 0 bis 2.000 AU-Dollar im Zweijahreszeitraum.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch Mittel des Psoriasis Verbands Victoria und der Dermatologischen Abteilung des St. Vincent's Hospital Melbourne finanziert.

7.7.2.15 Kernick et al.⁴⁹

Kernick D, Cox A, Powell R, Reinhold D, Sawkins J, Warin A: A cost consequence study of the impact of a dermatology-trained practice nurse on the quality of life of primary care patients with eczema and psoriasis. In: British Journal of General Practice 50 (2000) Nr. 456: S. 555-558⁴⁹.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren untersuchten in einer Kosten-Konsequenzen-Analyse den Einsatz einer dermatologischen Krankenschwester zur Behandlung von Patienten mit Psoriasis oder Ekzem in einem ambulanten Setting im UK im Vergleich zu einer primärärztlichen Versorgung durch einen Allgemeinarzt. Die Krankenschwester erhielt ein strukturiertes Trainingsprogramm in einer stationären dermatologischen Fachabteilung mit Praktikum in der ambulanten und stationären Behandlung, Unterricht und Fachliteratur, um Betroffenen sowie deren (pflegende) Angehörige zu unterrichten und mit ärztlichen und psychologischen Leistungen zu versorgen. In der Studie sollte die primärärztliche Standardversorgung hinterfragt werden, so dass diese als Vergleichsalternative gewählt wurde.

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit der Diagnose Psoriasis und Ekzem zwischen 18 und 65 Jahren alt. Einschlusskriterium war, dass in den vergangenen zwölf Monaten mindestens drei Wiederholungsverordnungen mit Lokalthherapie verordnet wurden. Darüber hinaus gab es keine

weiteren Einschluss- und Ausschlusskriterien. Die Erfolgsparameter basierten auf einer Einzelstudie. Sowohl die klinischen als auch ökonomischen Erfolgsparameter wurden bei der gleichen Stichprobe erhoben. Die Autoren gaben keine Informationen darüber, wann die Studie durchgeführt wurde.

Bei einem 5 %-Signifikanzniveau sowie 80 % Power war die Mindeststichprobengröße $n = 32$ Patienten, um eine Reduzierung von 50 % im DLQI zu entdecken. Von 199 Patienten stimmten 109 (55 %) einer Teilnahme zu, die zufällig mit elektronisch ermittelten Zufallszahlen den beiden Studienarmen zugewiesen wurden. Die Patienten der Interventionsgruppe ($n = 55$) wurden über einen Zeitraum von vier Monaten mit den Leistungen der Krankenpflegerin versorgt. Die Kontrollgruppe ($n = 54$) erhielt zunächst über vier Monate eine primärärztliche Versorgung durch einen Allgemeinarzt und anschließend Leistungen der Krankenpflegerin. Neun Patienten der Interventionsgruppen nahmen den ersten Termin nicht wahr und wurden ausgeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Interventions- war 47,4 Jahre (SD 18,4), das der Kontrollgruppe 51,7 Jahre (SD 15,8).

Das RCT Studie wurde in einem Studienzentrum durchgeführt. Aus der Interventionsgruppe konnten während des Studienzeitraumes elf Patienten nicht wieder erreicht werden, in der Kontrollgruppe acht. Die Unterschiede im DLQI waren zwischen den beiden Studiengruppen statistisch nicht-signifikant. Nach vier Monaten vervollständigten 76 % der Interventions- und 85 % der Kontrollgruppe die Fragebögen.

Ergebnisse

Die Studienergebnisse sind Tabelle 43: Ergebnisparameter der Studiengruppe. zu entnehmen. Lediglich die Verbesserung des klinischen Scores unterschied sich zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 43: Ergebnisparameter der Studiengruppe.

| | Interventionsgruppe | | Kontrollgruppe | |
|------------------|---------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Studieneintritt | Nach vier Monaten | Studieneintritt | Nach vier Monaten |
| DLQI | 6,1 (4,9) | 4,6 (4,7) | 6,8 (5,0) | 6,2 (5,2) |
| Klinischer Score | 9,3 (2,9) | 7,6 (3,3) | 8,4 (3,1) | 8,1 (3,3) |
| EQ-5D | 62,5 (23,1) | 68,4 (20,8) | 62,5 (23,1) | 65,1 (23,8) |

DLQI = Dermatology Life Quality Index. EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions.

Quelle: Kernick et al.¹⁴⁹.

In die Kostenanalyse aus der Perspektive des NHS wurden nur die Arbeitszeiten des Krankenpflegers bzw. des Allgemeinarztes einbezogen. Als Quelle für die Stundenlöhne wurde eine Publikation von 1997 herangezogen ohne Angabe eines Basisjahrs. Die Kosten wurden separat nach Quantität und Preis in UK-Pfund dargestellt. Aufgrund des unterjährigen Studienzeitraums war eine Diskontierung der Kosten nicht notwendig. Die Autoren gaben an, dass aufgrund der kurzen Studiendauer die Verordnungen nicht zuverlässig identifiziert werden konnten. Indirekte Kosten wurden nicht in der Studie berücksichtigt. Die Autoren führten weder eine statistische Analyse noch eine Sensitivitätsanalyse durch. Die Kosten und Wirksamkeiten wurden nicht in Relation zueinander gesetzt.

Kommentar

Als Vergleichsstrategie wählten die Verfasser die in der Praxis vorherrschende Versorgungsform für Patienten mit Psoriasis. Durch das randomisierte kontrollierte Studiendesign und dem ITT-Prinzip schien die interne Validität der Studienergebnisse gegeben zu sein. Dennoch war die Stichprobengröße – wie auch die Autoren erläutern – nicht ausreichend, um Unterschiede statistisch zu belegen. Die beiden Studiengruppen waren hinsichtlich des Alters, Diagnose und Vorbehandlung vergleichbar. Der Anteil der Studienteilnehmer mit Psoriasis war höher als bei den Nicht-Teilnehmern. Die Studiengruppe schien für die Zielpopulation repräsentativ zu sein.

Die Kosten soweit berücksichtigt waren methodisch adäquat ermittelt und getrennt nach Quantitäten und Preisen dargestellt. Einschränkungen bezüglich der Generalisierbarkeit ergaben sich aus den fehlenden Kostenkategorien (langfristige Arzneimittelverschreibungen, Krankenhauseinweisungen, direkte Kosten der Patienten und indirekte Kosten), der fehlenden statistischen Analyse und Sensitivitätsanalyse.

Die Studienergebnisse basierten auf der Tätigkeit einer Krankenpflegerin in einer spezifischen Einrichtung. Die Autoren verglichen ihre Studienresultate nicht mit Ergebnissen anderer Studien. Die Repräsentativität der Studiengruppe in Bezug auf die Zielpopulation wurde nicht überprüft.

Interessenkonflikt

Die Autoren erhielten eine finanzielle Unterstützung von der Firma Leo Pharmaceuticals sowie vom NHS.

7.7.2.16 Krüger et al.¹⁵⁹

Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ, Voorhees JJ, Weinstein GD: Psoriasis. In: Journal of the American Academy of Dermatology 11 (1984) Nr. 5 Pt 2: S. 937-947¹⁵⁹.

Ergebnisse

Die Autoren schätzten auf Basis der epidemiologischen Daten, dass in den USA ca. 2,34 Mio. Personen an Psoriasis (1 % der Bevölkerung) leiden. Eine postalische Befragung (ohne Quellenangabe) legte nahe, dass die jährlichen ambulanten Versorgungskosten 650,00 US-Dollar je Patient betragen. Zusammen mit den stationären Kosten (10.000 Krankenhausfälle jährlich mit einer Aufenthaltsdauer von 21 Tagen und einem Tagespflegesatz von 500 US-Dollar/Tag) ergaben sich daraus jährliche Behandlungskosten der Psoriasis in Höhe von 1,63 Milliarden US-Dollar.

7.7.2.17 Langan et al.¹⁶⁵

Langan SM, Heerey A, Barry M, Barnes L: Cost analysis of narrowband UVB phototherapy in psoriasis. In: Journal of the American Academy of Dermatology 50 (2004) Nr. 4: S. 623-626¹⁶⁵.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren berechneten die individuellen Patientenfallkosten einer Schmalband-UVB-Fototherapie in einer Ambulanz eines Universitätskrankenhauses in Dublin, Irland. Die jährlichen Vollkosten der Bestrahlungseinrichtung wurden durch die Anzahl der durchgeführten Bestrahlungen geteilt.

Ergebnisse

Die Vollkosten in Höhe von 53.625 EURO (Zweijahreszeitraum) enthielten Betriebs-, Personalkosten (Krankenschwestern gemäß Dienstplanzeiten, Ärzte), medizintechnische Unterhaltung sowie Sekretariatsleistungen. Es war nicht ersichtlich, ob Abschreibungen berücksichtigt wurden. Die Personalkosten nahmen einen Anteil von 70 % ein. 72 % der Patienten erhielten zehn bis 30 Bestrahlungen je Behandlungseinheit. Eine Bestrahlung kostete ca. 14,55 EURO (eigene Berechnung). Je Patient fielen durchschnittlich 325,00 EURO an (Bandbreite: 57,20 EURO bis 972,40 EURO).

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt.

7.7.2.18 Larkö et al.¹⁶⁶

Lärko O, Swanbeck G: Psoriasis treatment and a day-care centre: clinical aspects and an attempt at a cost-benefit analysis. In: Acta Dermato Venereologica 62 (1982) Nr. 5: S. 413-418¹⁶⁶.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren untersuchten die Wirksamkeit einer UVB bei 604 Psoriasispatienten, die in einer Tagesklinik in Schweden im Zeitraum 1979 bis 1980 behandelt wurden im Vergleich zu UV-Therapien in anderen Settings. Sie nahmen die gesamtgesellschaftliche Perspektive ein. Eine Begründung für die Wahl der Therapiealternativen wurde nicht gegeben.

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit Psoriasis. In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die die Leistungen der Tagesklinik in den ersten 18 Monaten nach Eröffnung 1979 in Anspruch nahmen und einer Evaluation zustimmten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die ihre Therapie nicht abschlossen. Es nahmen mehr Männer (n = 343) als Frauen (n = 261) teil. Die Altersstruktur wurde grafisch dargestellt mit einem Maximum in der Altersgruppe der 30- bis 40-jährigen. Die Autoren machten keine Angaben über die Zielpopulation. Die klinischen als auch ökonomischen Erfolgsparameter wurden bei der gleichen Studienstichprobe erhoben (die Vergleichs-

alternativen ausgenommen). Die Wirksamkeitsdaten wurden 1979 und 1980 erhoben. Das Basisjahr der Kosten war 1981. Die in Anspruch genommenen Leistungen sowie die Preise wurden partiell getrennt dargestellt (ausgenommen die Vergleichsalternativen). Eine Kombination der Wirksamkeiten und der Kosten in Form eines Kosteneffektivitätsquotienten wurde von den Autoren nicht vorgenommen.

Es fehlen Angaben darüber, ob die erforderliche Stichprobengröße vorab bestimmt wurde. Ausgeschlossen wurden 108 Patienten, die ihre Therapie nicht vollendeten. Das Studiendesign lässt sich am ehesten als eine nicht-randomisierte Studie mit Begleitforschung beschreiben, die in einem Behandlungszentrum durchgeführt wurde. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über die ersten 18 Kalendermonate nach Öffnung der Tagesklinik. Die Ergebnisbewertung erfolgte nicht verblindet.

Der Studienerfolg wurde nur für Patienten erfasst, die die Therapie vollendeten. Als primäre Therapieerfolge galten Abheilung sowie Dauer der Remissionsphase. Die Abheilungsrate betrug 80 % und dauerte durchschnittlich neun Wochen an. Therapieversager wurden mit der Sekundärtherapie UVB plus Dithranol weiterbehandelt. Als Ultima Ratio wurde PUVA eingesetzt; Initial auch bei jenen Patienten, die bereits in der Vergangenheit nicht auf UVB ansprachen. Zum Schweregrad der Psoriasis machten die Autoren keine Angaben.

Ergebnisse

Die Verfasser schätzten die direkten Kosten der Anwendung UVB in der Tagesklinik, stationärer Versorgung, Klimatherapie im Ausland und Heimsolarium zu Preisen von 1981 (siehe Tabelle 44: Schätzung der direkte und indirekten Kosten.). Die Kostenschätzungen basierten auf Istdaten der Tagesklinik. Die Leistungsanspruchnahme und Preise der übrigen drei Vergleichsalternativen gründeten auf Annahmen der Autoren. Eine Diskontierung war aufgrund des Zeitrahmens von zwölf Monaten nicht erforderlich. Die indirekten Kosten wurden eingeschlossen, da berufstätige Psoriasispatienten Arbeitszeit verloren, wenn sie stationäre Behandlungsformen in Anspruch nahmen. Der Wert eines verlorenen Arbeitstags entsprach der Kompensationszahlung im schwedischen Gesundheitssystem für Arbeitsunfähigkeitstage. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage war offensichtlich eine Annahme der Autoren. Die Autoren machten keine Angaben über eine statistische Analyse der in Anspruch genommenen Leistungsquantitäten und der verwendeten Preise.

Das Heimsolarium war mit Kosten in Höhe von maximal 500 SKR pro Jahr am kostengünstigsten, gefolgt von der UVB-Therapie in einer Tagesklinik mit ca. 4.000 SKR pro Jahr. Die stationäre Versorgung war mit 48.000 SKR pro Jahr am kostenintensivsten, während die Klimatherapie mit Kosten in Höhe von 13.000 SKR pro Jahr eine mittlere Position einnahm. Ein weiterer Vorteil der Tagesklinik und des Heimsolariums war, dass die Betroffenen keine Arbeitszeitverluste hatten, da die Anwendungen außerhalb der Arbeitszeit erfolgten. Indirekte Kosten traten dementsprechend nur bei stationärer Versorgung und bei der Klimatherapie auf, so dass letztere Therapiealternativen noch kostenmäßig noch ungünstiger ausfielen.

Tabelle 44: Schätzung der direkte und indirekten Kosten.

| | Stationäre Versorgung | Klimatherapie | Tagesklinik | Heimsolarium |
|----------------------------------|--|--|---|--------------|
| Direkte Kosten pro Jahr | Zwei Zyklen x 20 Tage x 1.200 SKR/Tag = ~ 48.000 SKR | Zwei Zyklen x 6.500 SKR = ~ 13.000 SKR | Zwei Zyklen x 24 Anwendungen x 85 SKR = ~ 4.000 SKR | < 500 SKR |
| Indirekte Kosten pro Jahr | 2 x 20 Tage x 200 SKR = ~ 8.000 SKR | 2 x 28 Tage x 200 SKR = ~ 11.000 SKR | ./. | ./. |
| Summe | ~ 56.000 SKR | ~ 24.000 SKR | ~ 4.000 SKR | ~ 500 SKR |

SKR = Schwedische Kronen.

Quelle: Lärko et al. ¹⁶⁶.

Kommentar

Die Studienergebnisse basierten auf Ergebnissen in einer spezifischen Einrichtung. Die Autoren verglichen ihre Studienresultate nicht mit Ergebnissen anderer Studien. Die Repräsentativität der Studiengruppe in Bezug auf die Zielpopulation wurde nicht überprüft.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch die Swedish Psoriasis Association und dem Swedish Medical Research Council finanziert.

7.7.2.19 Lee et al.¹⁷¹

Lee GC, Weinstein GD: Comparative cost-effectiveness of different treatments for psoriasis. Care management of skin diseases: life quality and economic impact. New York: Marcel Dekker, 1998: S. 269-298¹⁷¹.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren schätzten die Kosten der Therapieoptionen UVB, PUVA, Etretinat, Methotrexat sowie Ciclosporin zur Behandlung schwerer Psoriasis in einem US-amerikanischen Setting. Die Auswahl beschränkte sich auf die effektivsten Therapieoptionen. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit schwerer Psoriasis vom Plaquetyp. Patienten mit Sonderformen der Psoriasis blieben in der Analyse weitestgehend außen vor. Die Wirksamkeiten wurden Publikationen entnommen, die zwischen 1952 und 1996 publiziert wurden. Die Arzneimittelpreise basierten auf 1996. Die Laborkosten gründeten auf Studiendaten der Jahre 1983 bis 1991. Die ökonomische Analyse wurde aus Perspektive eines Kostenträgers erstellt.

Als klinisches Outcome erfassten die Autoren die Erfolgsraten der einzelnen therapeutischen Optionen. Sie machten keine Angaben über Methodik der Literaturrecherche, durchsuchte Datenquellen, die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche, Kriterien zur Bewertung der gefundenen Treffer in Bezug auf Studienqualität, Relevanz und Zuverlässigkeit. Insgesamt wurden Ergebnisse aus über 60 klinischen Studien narrativ dargestellt. Unterschiede zwischen den Primärstudien wurden nicht erörtert.

In der ökonomischen Analyse wurden die Behandlungskosten der einzelnen Therapieoptionen geschätzt, indem Arzneimittel- sowie Laborkosten berücksichtigt wurden. Es wurden weder eine Basistherapie mit Hautpflegemitteln noch Honorare für ärztliche und stationäre Leistungen in die Behandlungskostenschätzung einbezogen. Der quantitative Ressourcenverbrauch sowie die zugehörigen Preise wurden getrennt dargestellt. Die Arzneimittelpreise wurden dem Roten Buch 1996 (Pharmapreisliste der USA) entnommen. Die durchschnittlichen Laborkosten basierten auf Studiendaten einer einzelnen ökonomischen Studie mit einer niedrigen Patientenzahl von zehn je Therapieoption. Bei Ciclosporin wurden sogar nur sechs Patienten eingeschlossen. Angaben über die Anpassung der Kosten mit einer Inflationsrate fehlten. Entsprechend der Studienperspektive wurden indirekte Kosten nicht berücksichtigt. Es fehlten Angaben sowohl über eine statistische Analyse der Kosten als auch über eine Sensitivitätsanalyse.

Ergebnisse

Die Autoren extrapolierten die Behandlungskosten der Therapie mit Kortikosteroiden mit Hilfe unterschiedlicher zweiphasiger Therapiestrategien über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Die Akuttherapie zielte auf eine Remission der Psoriasis ab und die zweite Therapiephase auf eine Erhaltung der Remission. Die Autoren nahmen an, dass insgesamt 45 g Salbe benötigt wurden, wenn die komplette Hautoberfläche einmal einzucremen war. Der Tagesverbrauch bei 5 % betroffener Hautoberfläche betrug demnach je Monat bei zweimal täglicher Anwendung $30 * 2 * 5 \% * 45 \text{ g} = 135 \text{ g}$. Die Kortikosteroide wurden entsprechend ihrer in die drei Gruppen (1 stark wirkend, 2 mittelstark wirkend und 3 schwach wirkend) eingeteilt. 1996 betrug der durchschnittliche Verkaufspreis in den USA für die Gruppe 1 (2 bzw. 3) je g 1,01 US-Dollar (0,72 US-Dollar bzw. 0,69 US-Dollar). Die Markenpräparate lagen preislich in der Gruppe 1 (2 bzw. 3) um Faktor 1,17 (2 bzw. 17,3) höher als die generischen Präparate. Zudem wurde angenommen, dass alle vier Monate die Psoriasis erneut aufflammt. Die Autoren variierten die Applikation in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie. Bei den Strategien 3 und 4 fielen Applikationsmenge als auch die

Behandlungskosten am niedrigsten aus. War mehr als 5 % der Hautoberfläche betroffen, fiel ein entsprechendes Vielfaches der Behandlungskosten an.

Topisches Vitamin D war so wirksam wie mittelstark wirkendes Kortikosteroid. Die Applikation sollte sich aufgrund der Nebenwirkungen auf max. 100 g wöchentlich begrenzen, so dass nur Patienten mit weniger als 15 % betroffener Hautoberfläche damit behandelt wurden. Topisches Vitamin D war bei vergleichbarer Wirksamkeit etwa doppelt so teuer wie mittel stark wirkendes Kortikosteroid, wenngleich keine Langzeithautschäden zu erwarten waren.

Eine Behandlung mit UVB in Kombination mit Teerpräparaten (Goeckermann-Therapie) in einer zwei- bis dreiwöchigen stationären Behandlung bewirkte bei 95 % der Patienten eine Verbesserung. Doch viele Patienten lehnten Teerpräparate wegen der schmierigen Anwendung, Fleckenbildung auf Haut und Verschmutzung der Kleidung ab. Früher wurde die Goeckermann-Therapie stationär durchgeführt. Aufgrund des zunehmenden Kostendrucks hatten sich verstärkt Tageskliniken etabliert, die diese Therapieoption ambulant durchführten.

In der Akuttherapie mit PUVA erreichten 89 bis 90 % der Patienten nach durchschnittlich 20 bis 30 Anwendungen eine Remission. Mit zwei weiteren Monaten Erhaltungstherapie hielt die Remission etwa sechs bis zwölf Monate an. Limitierend wirkte sich die Gefahr eines Hautlichtschadens aus, so dass die Anzahl der Anwendungen sich auf insgesamt 250 begrenzen sollte.

Die systemische Therapie mit Etretinat sollte sich wegen der Nebenwirkungen auf ein bis zwei Jahre begrenzen. Für eine Akuttherapie mit 50 mg täglich über drei Monate, einer Erhaltungstherapie mit 25 mg täglich über neun Monate inklusive Laborteste waren jährlich 2.939 US-Dollar aufzuwenden.

Die systemische Behandlung mit Methotrexat war verlässlich und sehr wirksam bei Patienten mit großflächiger Psoriasis oder schweren Formen. Meist waren diese Patienten mit UVB und oder PUVA vorbehandelt. Um die Nebeneffekte zu minimieren, war die Dosierung nur soweit zu erhöhen bis eine akzeptable Verbesserung erreicht wurde. Die jährlichen Behandlungskosten reichten von 864 US-Dollar bis 2.153 US-Dollar.

Systemisches Ciclosporin zeigte eine schnelle Wirkung in schweren akuten Phasen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollte eine Langzeitbehandlung ein Jahr nicht überschreiten. Eine Akuttherapie mit 3 mg/kg täglich über drei Monate, eine Erhaltungstherapie mit 2 mg/kg täglich über neun Monate inklusive Labortests erforderte Aufwendungen von jährlich 4.766 US-Dollar. Der Einsatz von Ciclosporin dürfte nicht in der Primärtherapie der Psoriasis liegen, sondern im Krisenmanagement schwer verlaufender Psoriasisfälle.

Bedenklich war bei der Behandlung chronisch verlaufender Psoriasis die kumulative Toxizität der unterschiedlichen Therapieoptionen. Durch Rotationsansätze oder Kombinationen wird daher eine Maximierung der Therapieeffekte und Minimierung der Nebenwirkungen sowie Folgeschäden angestrebt. Die Goeckermann-Therapie war der erste Ansatz dieser Art. Die Kombination von Retinoiden mit der PUVA (RePUVA) war ebenfalls erfolgreich, da die Anzahl der Anwendungen um ca. 25 % reduziert werden kann.

Tabelle 45: Durchschnittliche Kosten der Behandlung von Psoriasis (geschätzt).

| Therapieoption | Behandlungskosten von ... bis in US-Dollar | Anmerkungen |
|---------------------------------|--|--|
| Topisches Kortikosteroid | 500 bis 2.000 | 5 bis 20 % betroffene Hautoberfläche |
| Topisches Vitamin D | 2.000 bis 8.000 | 62 Anwendungen in 34 Wochen |
| UVB-Therapie ambulant | 1.850 | |
| Goeckermann-Therapie, ambulant | 1.700 bis 5.050 | |
| Goeckermann-Therapie, stationär | 6.300 bis 14.700 | |
| PUVA | 3.300 | 55 Anwendungen |
| RePUVA | 3.500 | |
| Etretinat | 2.950 | 50 mg/d x drei Monate, 25 mg/d x neun Monate |
| Methotrexat | 1.500 bis 2.150 | 2,5 mg bis 15 mg je Woche |
| Ciclosporin | 4.800 | 3 mg/kg/d x drei Monate, 2 mg/kg/d x neun Monate |

PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. RePUVA = Retinoide, Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A.

UVB = Ultraviolettlicht B.

Quelle: Lee et al.¹⁷¹.

Kommentar

Die Auswahl der Therapiealternativen wurde von den Autoren mit der Anwendung in der gängigen Praxis begründet. Es fehlten in der Publikation Angaben darüber, ob eine Literaturrecherche durchgeführt wurde. Wenn ja, war unklar, ob die Literaturrecherche systematisch durchgeführt wurde, um die relevante Literatur zu identifizieren und Verzerrungen zu vermeiden. Die Autoren kombinierten die Wirksamkeiten aus den Primärstudien narrativ ohne Fallzahlunterschiede zu berücksichtigen. Effektivitätsunterschiede zwischen den Primärstudien wurden von den Autoren nicht erörtert. Die Autoren leiteten aus den Studien keine Maßzahl für das klinische Outcome ab. Die Analyse war daher als eine Kosten-Konsequenzen-Studie einzustufen. Obwohl die Autoren die Perspektive der Kostenträger einnahmen, wurden Honorare für ärztliche und stationäre Leistungen nicht berücksichtigt, so dass die Behandlungskosten der einzelnen Therapieoptionen unterschätzt wurden. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und ihre Preise wurden nicht durchgängig getrennt dargestellt. Es fehlte eine Sensitivitätsanalyse als auch eine statistische Analyse der Ressourcenverbräuche und deren Preise. Auszugsweise wurden die Ergebnisse mit denen anderer Publikationen verglichen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings und Einschränkungen der Interpretation wurden von den Autoren nicht erörtert.

Interessenkonflikt

Die Autoren machen keine Angaben über einen möglichen Interessenkonflikt.

7.7.2.20 Leu et al.¹⁷⁵

Leu RE, Doppmann R, Keller T: Psychosoziale und wirtschaftliche Auswirkungen der Psoriasis. In: Hexagon Roche 11 (1983) Nr. supplement: S. 1-8¹⁷⁵.

Methodik

Die Autoren befragten 1981 schriftlich alle in der Schweizer Psoriasisgesellschaft zusammengeschlossenen Psoriasispatienten. Vom Rücklauf konnten 465 Fragebogen ausgewertet werden. Über Rücklaufquote sowie fehlende Werte machten die Autoren keine Angaben. Zusätzlich wurden sekundärstatistisch Krankenkassendaten erhoben und analysiert. Hierzu gaben die Verfasser keine weiteren Informationen. Die mengenmäßige Inanspruchnahme von Leistungen wurde gezeigt, nicht jedoch die den Kosten zugrunde liegenden Preise bzw. Honorare.

Ergebnisse

Die medizinischen Behandlungskosten betragen jährlich für alle Befragten (n = 465) 2.700 CHF und für die schweren Fälle (n = 74) 4.700 CHF. Zusätzlich wendeten die Befragten jährlich 172 Stunden für die persönliche Hautpflege auf und 16 Stunden für die medizinische Behandlung. Der Zeitaufwand multipliziert mit nicht-angegebenen Stundensätzen ergab jährliche Zeitkosten für die persönliche Hautpflege von 8.798 CHF und für die medizinische Behandlung von 432 CHF. Insgesamt 42 % der ambulanten medizinischen Behandlung ging zu Lasten der Arbeitszeit mit einem Verlust an 14,5 Arbeitsstunden je Patient und Jahr. Wegen stationärer oder tertiärer Behandlung blieben die Befragten jährlich ca. 14 Tage von der Arbeit fern. Insgesamt ergaben sich indirekte Kosten in Höhe von 2.827 CHF. Zusätzlich nahmen sich die Befragten jährlich 4,6 Tage Exurlaub verbunden mit zusätzlichen Kosten in Höhe von 1.025 CHF. Aus volkswirtschaftlicher Perspektive beliefen sich die jährlichen Gesamtkosten je Psoriasispatient auf 15.700 CHF, bei schweren Fällen auf 23.900 CHF. Hochgerechnet auf die Gesamtzahl der 14.000 Psoriasispatienten in medizinischer Behandlung in der Schweiz ergaben sich jährliche volkswirtschaftliche Kosten in der Größenordnung von 220 Mio. CHF.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über einen möglichen Interessenkonflikt.

7.7.2.21 Marchetti et al.¹⁸³

Marchetti A, LaPensee K, An P: A pharmacoeconomic analysis of topical therapies for patients with mild-to-moderate stable plaque psoriasis: a US study. In: Clinical therapeutics 20 (1998) Nr. 4: S. 851-869¹⁸³.

Fragestellung und Methodik

Neben der eigentlichen Veröffentlichung bezogen sich noch drei weitere Literaturtreffer auf den gleichen Inhalt. Die Autoren präsentierten Inhalte auf dem 56. jährlichen Treffen der American Academy of Dermatology 1998¹⁸⁴. Davon ist eine Zusammenfassung publiziert²⁹⁸. Ferner findet sich noch ein Kommentar¹⁸². Die Wirtschaftlichkeitsanalyse verglich die Kostenwirksamkeit der Lokalthherapie mit 0,05 % Tazarotene, 0,1 % Tazarotene versus den Behandlungsalternativen CAL bzw. Fluocinonide aus Perspektive eines Kostenträgers, wie beispielsweise eine Krankenkasse. Die Wahl der Vergleichsalternativen war implizit damit begründet, dass topische Wirkstoffe wie Tazarotene, Fluocinoide und CAL als Primärtherapie eingesetzt werden. Tazarotene ist nur einmal täglich aufzubringen.

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis. Inwieweit die hypothetische Kohorte der Zielgruppe entsprach, wurde nicht ausgeführt. Mit dem Modell wurde ein primärärztliches Setting in den USA modelliert. Die Autoren gaben nicht an, in welchem Zeitraum die Wirksamkeitsdaten erhoben wurden. Die Leistungsanspruchnahme wurde nicht weiter ausgeführt. Die Preisdaten basierten offensichtlich auf Daten von 1997.

Als Wirksamkeitsparameter entschieden sich die Autoren für die Anzahl symptomfreier Tage bis zum Rückfall. Die Resultate der mit einer Literaturrecherche gefundenen klinischen Studien synthetisierten die Autoren per Metaanalyse. Weitere Details über die durchgeführte Literaturrecherche, wie beispielsweise Ein- und Ausschlusskriterien für die Publikationen, durchsuchte Datenbanken, Methodik und Bewertungskriterien der Studienqualität, Anzahl eingeschlossener Studien usw., fehlten ebenso wie die deskriptive Darstellung der Wirksamkeit und Rückfallraten. Eine Verbindung zwischen Wirksamkeit und Kosten, d. h. gleiche Identität der Studienteilnehmer, dürfte nicht vorliegen.

Das entscheidungsanalytische Modell modellierte das Krankheitsmanagement über zwölf Monate. Es fehlten Angaben über die Anzahl der Zyklen und über die verwendete Software.

Entsprechend der Kostenträgerperspektive schloss die Studie die Kosten der Diagnostik, Arztbesuche, therapeutischer Interventionen, Lokalthapeutika, Laborleistungen und Behandlung der Nebenwirkungen ein. Die Preise für die ärztlichen und technischen Komponenten sowie der ärztlichen Leistungen waren der ärztlichen Gebührentabelle Medicare entnommen. Weitere Kosten wurden aus der Literatur abgeleitet. Den Lokalthapeutika lagen die aktuellen durchschnittlichen Verkaufspreise zugrunde. Deskriptive Angaben über Kosten sowie deren Aufteilung in Quantitäten und Preise fehlten. Indirekte Kosten wurden nicht eingeschlossen. Aufgrund des Modellierungszeitraums von zwölf Monaten war eine Diskontierung nicht notwendig. Eine statistische Analyse der Kosten wurde nicht durchgeführt. Die Sensitivität der Modellparameter wurde mit einer „Rank-Order-Stability“-Analyse getestet, die als Sensitivitätsanalyse angesehen werden konnte.

Ergebnisse

Die erwarteten Kosten der vier betrachteten Wirkstoffe lagen jährlich zwischen 1.126 US-Dollar und 1.200 US-Dollar mit Ausnahme von CAL mit einem Wert von 1.856 US-Dollar (siehe Tabelle 46: Ergebnisse.). Bei den erwarteten Gesamtkosten änderte sich an diesem Verhältnis nichts. Tazarotene bewirkte jedoch mehr symptomfreie Tage pro Jahr, so dass die Kosteneffektivität günstiger ausfiel, insbesondere bei Tazarotene 0,1 % mit 49,46 US-Dollar je symptomfreien Tag. In der Sensitivitätsanalyse blieben diese Ergebnisse stabil. Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen, dass der nachhaltige therapeutische Effekt von Tazarotene zu weniger Verordnungen und weniger Arztkontakten führte. Zukünftige Studien sollten den nachhaltigen Therapieeffekt und die Anzahl der Applikationen fokussieren.

Tabelle 46: Ergebnisse.

| | Tazarotene 0,05 % | Tazarotene 0,1 % | Calcipotriol | Fluocinonide |
|--|----------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Behandlungskosten in US-Dollar | 3.465,00 | 3.413,00 | 4.220,00 | 3.394,00 |
| Davon | | | | |
| Alle verbrauchten | 1.793,00 | 1.868,00 | 2.773,00 | 2.086,00 |
| Lokaltherapeutika in US-Dollar | | | | |
| Nur Lokaltherapeutika erster Wahl in US-Dollar | 1.129,00 | 1.200,00 | 185,00 | 1.126,00 |
| Symptomfreie Tage pro Jahr | 60,00 | 69,00 | 35,00 | 37,00 |
| Kosteneffektivität (US-Dollar/Tag) | 57,74 | 49,46 | 120,56 | 91,73 |

Quelle: Marchetti et al.¹⁸³.

Kommentar

Die Wahl der alternativen Behandlungsoptionen war implizit mit der gegenwärtigen Standardtherapie begründet. Die Autoren gaben an, dass sie eine Literaturrecherche durchführten. Es war unklar, ob die Recherche systematisch durchgeführte wurde, um die relevante Literatur zu identifizieren und Verzerrungen zu minimieren. Die Wirksamkeitsdaten wurden in einer Metaanalyse synthetisiert. Aufgrund fehlender Angaben waren die Ergebnisse weder nachvollziehbar noch beurteilbar.

Entsprechend der Studienperspektive wurden alle Kostenkategorien und -arten in das Modell einbezogen. Die Krankheitsprogression der Psoriasis war nicht modelliert und es war unklar, wie die Behandlung bei Therapieversagern weitergeführt wurde. Es ist daher davon auszugehen, dass im Modell die Kosten der sekundären und tertiären medizinischen Versorgung fehlten. Weder der quantitative Ressourcenverbrauch noch deren Preise wurden dargestellt. Detaillierte Angaben über eine Sensitivitätsanalyse der Leistungsanspruchnahme sowie Preise fehlten.

Einen Vergleich der Modellergebnisse mit anderen Studien nahmen die Autoren nicht vor. Auch wurde die Übertragbarkeit in den Alltag nicht erörtert. Durch die knappe Darstellung konnte eine selektive Darstellung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Die Limitationen des Modells wurden von den Autoren insbesondere bezüglich des dauerhaften Therapieerfolgs und der Applikationsfrequenz gesehen.

Der Einsatz von Tazarotene war im Vergleich zu Fluocinoniden kostenneutral, im Vergleich zu CAL Kosten sparend. Zusätzlich konnten mehr symptomfreie Tage gewonnen werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt.

7.7.2.22 Park et al.²⁴⁰

Park C, Klebanov M. Cost-effectiveness and cost-utility study of alefacept and efalizumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis²⁴⁰.

Zusammenfassung

Die Autoren modellierten in einer Kosteneffektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analyse die Behandlung einer hypothetischen Patientenkohorte mit den Wirkstoffen Alefacept und Efalizumab über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Kosten beliefen sich bei Alefacept auf 55.536,09 US-Dollar je QALY und für Efalizumab auf 37.767,24 US-Dollar je QALY. In einer Sensitivitätsanalyse zeigten sich diese Ergebnisse als robust.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt.

7.7.2.23 Pattersen et al.²⁴²

Pattersen HK, Gillis SM: A managed care cost analysis of the treatment of psoriasis. PGD6. In: Value in Health 1 (1998) Nr. 1, S. 59c.

Methodik

Die Autoren identifizierten aus den Versichertenkollektiven von vier HMO alle, die innerhalb eines Jahrs eine ICD-9 Klassifizierung Psoriasis oder eine spezifische Psoriasisbehandlungsprozedur aufwiesen.

Ergebnisse

Von 2.868 Versicherten nahmen 82 % Kortikosteroide in Anspruch, 9 % Phototherapie und 11 % stationäre Versorgung. Die Psoriasis-bezogenen Versorgungskosten bewegten sich im Median zwischen 155 US\$ und 170 US\$ in einer Bandbreite von 0 US\$ bis 24.334 US\$. Die stationären Versorgungskosten bezogen auf Psoriasis variierten zwischen 252 US\$ und 1.383 US\$ (Median) in einer Bandbreite von 40 US\$ bis 18.933 US\$.

Interessenkonflikt

Die Autoren gehörten SmithKline Beecham Pharmaceuticals, USA, an.

7.7.2.24 Poyner et al.²⁴⁷

Poyner TF, Wall ARJ, Adnitt PI, Menday AP: Economic impact of psoriasis treatment on the patient and on the National Health Service. In: Journal of Dermatological Treatment 10 (1999): S. 25-29²⁴⁷.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren ermittelten die privaten Ausgaben von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis sechs Monate vor und nach der Teilnahme an einem RCT zu CAL versus Dithranol. Insgesamt 122 Patienten wurden über durchschnittlich zwölf Wochen mit CAL und 110 Patienten über durchschnittlich elf Wochen mit Dithranol behandelt.

Ergebnisse

Die privaten Ausgaben vor der Behandlung mit CAL (Dithranol) betragen monatlich durchschnittlich 15,23 UK-Pfund (13,54 UK-Pfund) pro Patient. Die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen beim NHS wurde bei 147 Patienten der CAL- und 131 Patienten der Dithranolbehandlung erhoben. Die NHS-Ausgaben betragen in den sechs Monaten vor der Studie pro Patient 49,65 UK-Pfund (8,28 UK-Pfund monatlich) und nach der Studie 55,61 UK-Pfund (9,27 UK-Pfund monatlich). Die privaten Ausgaben lagen damit deutlich über den Ausgaben des NHS.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch das Unternehmen Leo Pharmaceuticals gesponsert.

7.7.2.25 Rich²⁵³

Rich SJ: Considerations for assessing the cost of biologic agents in the treatment of psoriasis. In: Journal of Managed Care Pharmacy 10 (2004) Nr. 3 Suppl B: S. S38-S41²⁵³.

Zusammenfassung

Die neuen Biologics erlauben mit ihrer selektiven Wirkung eine Behandlung ohne die toxischen Wirkungen der herkömmlichen systemischen Therapie bei mittlerer bis schwerer Psoriasis. Zudem wirkt die herkömmliche Therapie (Ciclosporin, Methotrexat und Retinoide) suppressiv, so dass diese eine quasi-lebenslange Erhaltungstherapie erfordern mit dem Nachteil, dass die Wirkung im Zeitverlauf nachlässt. Die Autoren mutmaßten, dass die neuen Biologics so auf das Krankheitsbild einwirken könnten, dass die Krankheit nachlässt (remittive effect). Bei Alefacept hält die Remission durchschnittlich zehn Monate an (Bandbreite: sechs bis 18 Monate). Ein ähnlich nachhaltiger Effekt war bei PUVA zu beobachten, wo der Therapieerfolg ein Jahr oder länger anhält. Bislang waren vergleichende klinische Studien (Biologics versus herkömmliche Therapiealternativen) noch nicht durchgeführt worden, so dass zur Bewertung auf eine Modellierung zurückzugreifen ist. Das langfristige Modell über zwei Jahre oder mehr sollte die Kosten je symptomfreien Tag fokussieren. Zu berücksichtigen waren zum einem von klinischer Seite Kontraindikationen, Therapiedauer, Compliance, Häufigkeit von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen und zum anderen von ökonomischer Seite Wirkstoffkosten, Applikationsleistungen, Begleitmedikation, Lokaltheraeutika, ambulante ärztliche Leistungen, Monitoring (Anzahl CD4+-Zellen bei Alefacept, Leberwerte bei Methotrexat usw.), Behandlung unerwünschter Nebenwirkungen sowie stationäre Leistungen.

Der Autor schloss aus seinen Ausführungen, dass zukünftig rationale Entscheidungen für Biologics eine wichtige Rolle in der Versorgung der Psoriasis einnehmen und betont die Notwendigkeit vergleichender, langfristiger Kostenmodelle, die sich zielgerichtet auf den Bedarf der Betroffenen ausrichten sollten.

Interessenkonflikt

Das Manuskript wurde durch das Unternehmen Biogen finanziert.

7.7.2.26 Sander et al.²⁶⁴

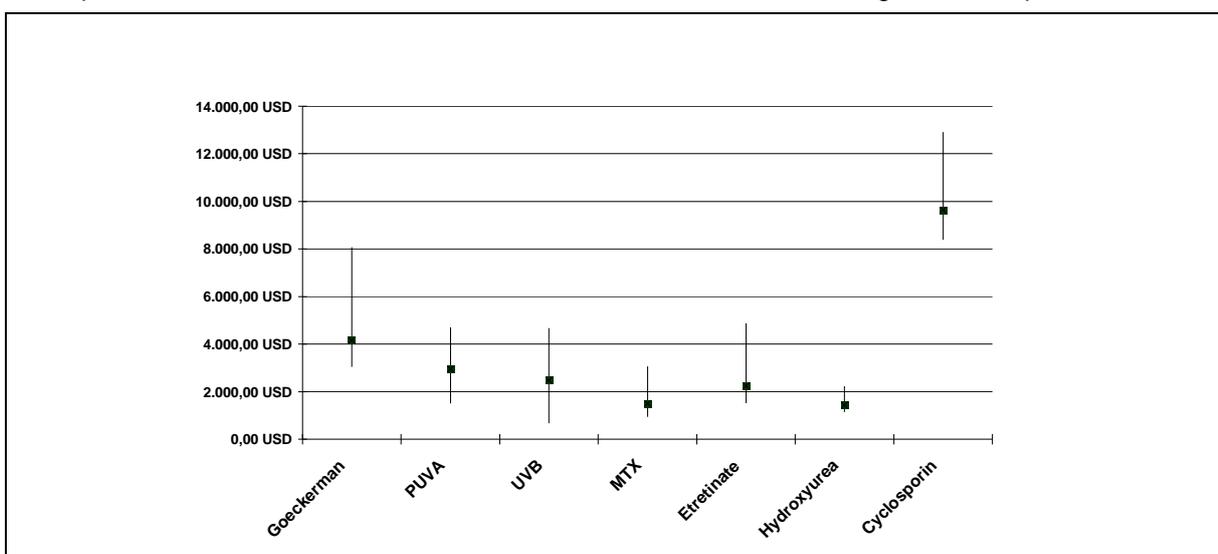
Sander HM, Morris LF, Phillips CM, Harrison PE, Menter A: The annual cost of psoriasis. In: Journal of the American Academy of Dermatology 28 (1993) Nr. 3: S. 422-425²⁶⁴.

Fragestellung und Methode

Die Autoren berechneten die jährlichen Behandlungskosten je Patienten mit schwerer Psoriasis der ambulanten Therapiealternativen Goeckermann-Therapie, PUVA, UVB, Methotrexat, Etreinat, Hydroxyurea und Ciclosporin in einem US-amerikanischen Setting. Je Therapiealternative wählten die Autoren zehn Patienten, die im Zeitraum 1983 und 1991 eine Monotherapie in einem Behandlungszentrum erhielten, aus und ermittelten schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die jährlichen Behandlungskosten aller untersuchten ambulanten Therapiealternativen günstiger ausfielen als die der stationären Therapie.

Ergebnisse

Die nachfolgende Abbildung 2: Kosteneffektivitäten (Kosten je Remission). zeigt die Kosteneffektivitäten ohne Rückfall gemäß einer eigenen Berechnung mit den Daten von Sander 1987²⁶⁴. Der Punkt repräsentiert jeweils die im Behandlungszentrum realisierte Abheilung kombiniert mit den Behandlungskosten. Für eine Abheilung mit der Goeckermann-Methode war ca. 4000 US-Dollar aufzuwenden. Bis auf Ciclosporin lagen alle Kosteneffektivitäten um 4000 US-Dollar oder niedriger. Die mini- bzw. maximalen Therapiekosten kombiniert mit den Effektivitäten aus der Literatur zeigten, dass die Kosteneffektivitäten beträchtlich schwankten. Unter der Annahme einer 100 %-Abheilungsrate, entsprach die Kosteneffektivität einer stationären Therapie mit 10.000 US-Dollar je Abheilung in etwa dem Wert der ambulanten Ciclosporintherapie. Alle übrigen ambulanten Therapiealternativen waren kosteneffektiver als die stationäre Behandlung und Ciclosporin.



Quelle: eigene Darstellung mit Daten aus Sander 1993.
Siehe auch Arikian⁵ und Sander²⁶³.

Abbildung 2: Kosteneffektivitäten (Kosten je Remission).

Interessenkonflikt

Die Publikation wurde mit Zuwendungen der Simmons Foundation unterstützt.

7.7.2.27 Snellman et al.²⁷⁹

Snellman E, Maljanen T, Aromaa A, Reunanen A, Jyrkinen-Pakkasvirta T, Luoma J: Effect of heliotherapy on the cost of psoriasis. In: British Journal of Dermatology 138 (1998) Nr. 2: S. 288-292²⁷⁹.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren untersuchten 45 finnische Patienten, die eine überwachte vierwöchige Heliotherapie entweder im März 1989 oder im November 1989 auf den Kanarischen Inseln, Spanien, erhielten. Die Intervention umfasste Sonnenbaden, Schulung und Sportübungen, die von einem finnischen Dermatologen, zwei finnischen Krankenpflegerinnen sowie einem Fitnesstrainer betreut wurden. Während der Heliotherapie sollten mit Ausnahme von Rheumaarzneimitteln andere antipsoriatische Therapien vermieden werden. Die Stichprobenbildung wurde von den Autoren nicht weiter erläutert. Bei Interventionsbeginn hatten die Studienteilnehmer eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 18 Jahren und ein mittleres Alter von 39 Jahren. 71 % der Studienteilnehmer waren männlich. Als Ergebnisparameter wurden der Schweregrad sowie die quantitative Inanspruchnahme und Kosten von Gesundheitsleistungen jeweils zwölf Monate vor und nach der Intervention erfasst. Die Klinikkontakte fanden im Studienzeitraum in ein bis zwei Monatsintervallen statt.

Die Behandlungskosten der Psoriasis wurden während des Zeitraums 1988 bis 1990 separat für jeden Studienteilnehmer gesammelt. Die Anzahl Krankenhaustage wurde direkt in den Krankenhäusern erhoben. Ein Krankenhaustag wurde mit durchschnittlichen Tageskosten dermatologischer Abteilungen in finnischen Krankenhäusern bewertet. Die Preise der Arzneimittel wurden dem Register der National Health Insurance entnommen. Die Anzahl der Fototherapien sowie Arztkontakte wurden von den Patienten in Wochenprotokollen erfasst. Letztere wurden mit anbieterspezifischen Preisen bewertet (private oder öffentliche Anbieter). Für die Berechnung der Fahrtkosten zur Therapie wurde jeweils das kostengünstigste Verkehrsmittel veranschlagt. Alle Kosten bezogen sich auf das Basisjahr 1989.

Die indirekten Kosten umfassten Arbeitsunfähigkeitstage sowie unbezahlte Pflegeleistungen. Die Arbeitsunfähigkeitstage wurden mit dem durchschnittlichen finnischen Werten je verlorenem Arbeitstag bewertet. Unbezahlte Pflegeleistungen wurden mit dem Stundenlohn einer Krankenschwester bewertet.

Ergebnisse

Während der Intervention fiel der durchschnittliche PSI-Wert von 5,7 auf 0,8. Zwölf Monate nach der Intervention lag der PSI-Wert noch immer unter dem Eingangswert, jedoch statistisch nicht signifikant.

Direkte Kosten fielen während der vierwöchigen Heliotherapie in Höhe von 12.298 FIM an und zusätzlich indirekte Kosten in Höhe von 7.500 FIM. Vor der Intervention beliefen sich die durchschnittlichen jährlichen Kosten je Studienteilnehmer auf 7.355 FIM und nach der Heliotherapie auf 5.700 FIM. Aufgrund der hohen Streuung war die Differenz statistisch nicht signifikant. Die Kosten der Intervention überstiegen die späteren Einsparungen, so dass Heliotherapie für den durchschnittlichen Psoriasispatienten ökonomisch nicht sinnvoll war. Lediglich bei schwer erkrankten Betroffenen war die Intervention Kosten sparend unter der Voraussetzung, dass teure Arzneimittel und stationäre Behandlungen vermieden werden konnten.

Interessenkonflikt

Die Studie war Teil einer größer angelegten Studie zur Heliotherapie, die von der finnischen Sozialversicherung durchgeführt und finanziert wurde.

7.7.2.28 Sohn et al.²⁸⁰

Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K et al.: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicentre Cost-of-Illness Study. In: Dermatology accepted for publication (2005)²⁸⁰.

Fragestellung und Methodik

Ziel der retrospektiven Studie war eine auf Primärdaten basierende Schätzung der jährlichen Krankheitskosten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in Deutschland im „Bottom-Up“-Verfahren. Die Studienteilnehmer wurden aus Patienten im primärärztlichen Sektor bei

niedergelassenen Hautärzten bzw. dermatologischen Klinikambulanzen rekrutiert. Die Autoren machten keine Angaben über die Merkmale der Grundgesamtheit und inwieweit diese der Zielpopulation entsprach. Es wurde lediglich eine breite geographische Streuung der Studienzentren angestrebt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, definiert durch einen PASI von mehr als 12 und / oder Psoriatic Body Surface Area (PBSA) größer als 10 % in den vergangenen zwölf Monaten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die privat krankenversichert waren, weniger als zwölf Monate vom Studienzentrum betreut wurden bzw. deren detaillierte Dokumentation der Krankheitsgeschichte nicht vorlag oder Teilnehmer in klinischen Studien waren. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer fand zwischen Oktober 2003 und Februar 2004 statt. Die Leistungsanspruchnahme und Preise schienen auf 2003 zu beruhen, da die Studienteilnehmer retrospektiv befragt wurden. Die Autoren nahmen in der Kostenanalyse eine gesamtgesellschaftliche Studienperspektive ein.

Die angestrebte Stichprobengröße von 180 Patienten wurde erreicht, indem bei einer geschätzten Rücklaufquote von 80 % insgesamt 220 Patienten einbezogen wurden. Geeignete Patienten wurden in den Studienzentren ad hoc mithilfe von Patientenakten identifiziert und sukzessive beim nächsten Praxisbesuch um Teilnahme gebeten. Jedes Studienzentrum selektierte jeweils vier bis sieben Patienten aus den Subgruppen A: Patienten ohne systemische Behandlung, B: Patienten in herkömmlicher systemischer Behandlung (Methotrexat, Ciclosporin, orale Retinoide, PUVA / UVB, Fumarate) und C: Patienten, deren Psoriasis nicht therapeutisch angemessen kontrolliert werden kann, da die herkömmlichen Therapien versagten, weil Kontraindikationen vorlagen oder gegen mindestens zwei systemische Therapien Intoleranzen auftraten. Insgesamt wurden bei sechs niedergelassenen Hautärzten und acht dermatologischen Klinikambulanzen 180 Studienteilnehmer erfasst, davon 60 in Subgruppe A, 63 in Subgruppe B und 61 in Subgruppe C. Die Autoren machten keine Angaben darüber, wie viele Patienten ausgeschlossen wurden bzw. eine Teilnahme ablehnten.

Das Studiendesign entsprach weitestgehend einer deskriptiven Querschnitterhebung. Neben den Patientenmerkmalen, wie Alter, Geschlecht und Body Mass Index, Krankheitsdauer, Zeitbedarf für die tägliche Pflege sowie Erwerbstätigkeit wurde die Krankheitsschweregrade mit PASI sowie PBSA zum Zeitpunkt der Rekrutierung (baseline) erhoben. Das Vorliegen von Psoriasis-Arthritis wurde von den Autoren nicht untersucht.

Die soziographischen und krankheitsbezogenen Patientenmerkmale sowie die Leistungsanspruchnahme wurden retrospektiv bei den gleichen Studienteilnehmern erhoben. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwiesen die Autoren auf eine kommende Publikation. Mit Hilfe eines Arztfragebogens erfassten sie die Leistungsanspruchnahme ambulanter und stationärer ärztlicher Leistungen sowie Verschreibungen und mit einem von den Studienteilnehmern auszufüllenden Fragebogen Zuzahlungen, private krankheitsbedingte Ausgaben, Arbeitsunfähigkeitstage sowie Erwerbstätigkeit. Gemäß eigenen Angaben bewerteten die Autoren ambulante ärztliche Leistungen mit dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Arzneimittel mit Preisen aus der Roten Liste 2003 und Zubereitungen mit der Hilfstaxe für Rezepturen. Bei stationären Aufenthalten wurde der tagesgleiche Pflegesatz der entsprechenden Krankenhäuser zugrunde gelegt. Zuzahlungen und krankheitsbedingte privaten Ausgaben wurden mit den Angaben der Teilnehmerfragebögen bewertet. Die indirekten Kosten umfassten Arbeitsunfähigkeitstage, krankheitsbedingte Umschulungen, Arbeitslosigkeit und vorzeitiger Rentenzugang nach dem Friktionskostenansatz (drei Monate). Die Bewertung der indirekten Kosten erfolgte mit durchschnittlichen Erwerbseinkommen. Die quantitative Leistungsanspruchnahme und die Preise bzw. Honorierungen wurden von den Autoren nicht separat dargestellt. Eine statistische sowie eine Sensitivitätsanalyse wurden von den Autoren nicht vorgenommen.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 51,7 Jahre (SD 13,1) (siehe Tabelle 47: Studienergebnisse im Vergleich der drei Subgruppen A, B und C. in einer Bandbreite von 21 bis 83 Jahren. Der durchschnittliche Body Mass Index betrug 28,3 kg/qm (SD 5,84) in einer Bandbreite von 16,9 kg/qm bis 59,3 kg/qm. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Psoriasis war 21,8 Jahre in einer Bandbreite von 1 bis 66 Jahren. Der durchschnittliche tägliche Hautpflegeaufwand betrug 57,5 Minuten (SD 47,2), in der Subgruppe A 50,5 Minuten und 56,8 Minuten bzw. 65,5 Minuten in den

Subgruppen B bzw. C. Der durchschnittliche Wert PASI betrug 18,2 (Subgruppe A: 19,3, Subgruppe B: 13,5 und Subgruppe C: 22,2) und der durchschnittliche Wert PBSA 28,9 % (Subgruppe A: 30,9 %, Subgruppe B: 21,2 % und Subgruppe C: 34,9 %). Der Anteil Erwerbstätigkeit der Studienteilnehmer betrug 56,4 %. Insgesamt 15 Studienteilnehmer waren arbeitslos, davon sechs krankheitsbedingt. Insgesamt 24,3 % der Studienteilnehmer waren erwerbsgemindert mit einer durchschnittlichen Reduzierung um 51,8 %. Acht Studienteilnehmer hatten einen vorzeitigen Rentenbeginn. Die Unterschiede zwischen den Subgruppen wurden von den Autoren nicht auf statistische Signifikanz getestet.

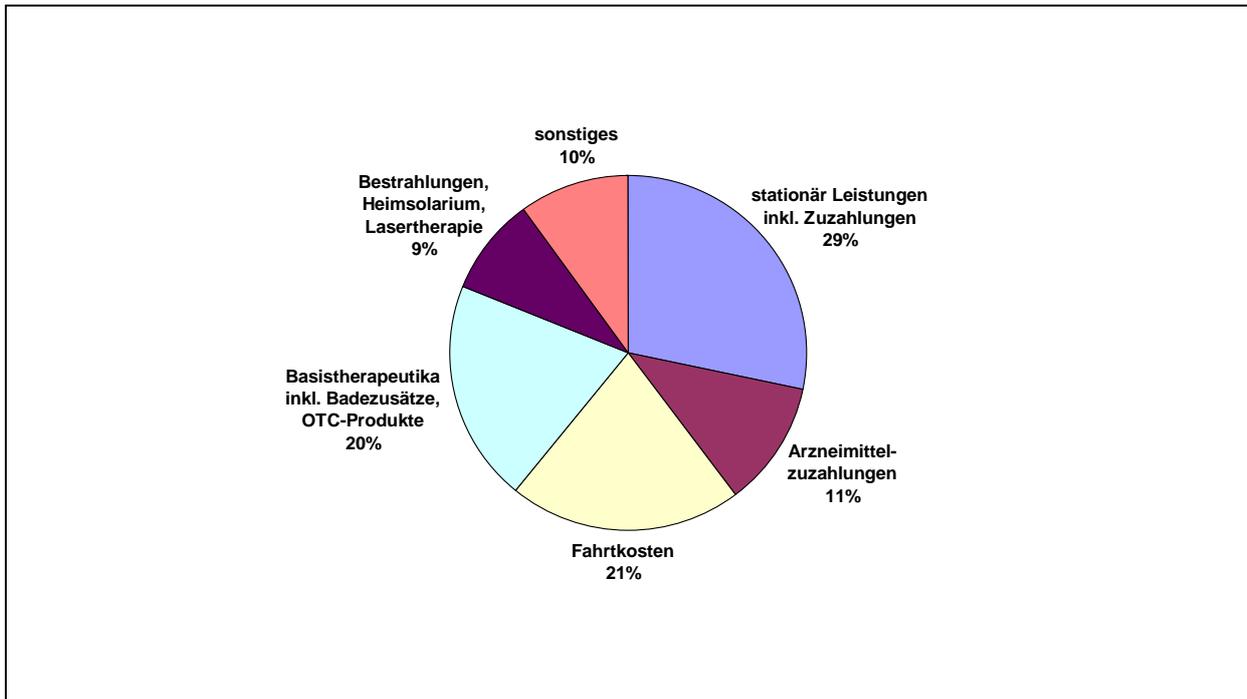
Die Studienteilnehmer ließen sich zu 73,1 % nur von einer primärärztlichen Einrichtung versorgen. Die durchschnittlichen Kosten für die ambulante ärztliche Versorgung beliefen sich auf 204 EURO (Subgruppe A, B bzw. C: 188 EURO, 224 EURO bzw. 199 EURO) (siehe Tabelle 47: Studienergebnisse im Vergleich der drei Subgruppen A, B und C.). Die Arzneimittelkosten beliefen sich durchschnittlich für 4,7 verschiedene Arzneimittel auf 2.014 EURO jährlich (Subgruppe A, B bzw. C: 1.042 EURO, 3.089 EURO bzw. 1.860 EURO). Insgesamt 28,3 % Studienteilnehmer hatten in den zwölf Monaten vor Baseline durchschnittlich 1,21 stationäre Aufenthalte. Die durchschnittliche Dauer je stationärem Aufenthalt betrug 29,8 Tage. Die durchschnittlichen Kosten für stationäre Leistungen ergaben 2.229 EURO (Subgruppe A, B bzw. C: 1.187 EURO, 1.822 EURO bzw. 3.887 EURO). Bei 31,0 % der Studienteilnehmer fanden sich durchschnittlich 46,4 Arbeitsunfähigkeitstage, die positiv mit dem Krankheitsschweregrad gemäß PASI korrelierten (Pearson Korrelationskoeffizient: 0,374, $p < 0,01$). Die Schätzung der durchschnittlichen indirekten Kosten ergab 1.310 EURO (Subgruppe A, B bzw. C: 1.048 EURO, 1.244 EURO bzw. 1.635 EURO) Die durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeitstage über alle Studienteilnehmer beliefen sich auf 14,1 Tage, die mit bereits publizierten Werten korrespondierten. Privat bezahlten die Studienteilnehmer 794 EURO (Subgruppe A, B bzw. C: 609 EURO, 770 EURO bzw. 1.002 EURO), davon für private Kuren (29 %), Arzneimittelzuzahlungen (11 %), Fahrtkosten (21 %), Solarium und Lasertherapie (9 %), Basistherapeutika, Badezusätze und OTC-Präparate (20 %) und sonstiges (10 %) (siehe auch Tabelle 47: Studienergebnisse im Vergleich der drei Subgruppen A, B und C.). Die durchschnittlichen Gesamtkosten beliefen sich auf 6.709 EURO (Subgruppe A, B bzw. C: 4.088 EURO, 7.149 EURO bzw. 8.831 EURO)¹⁸³.

Tabelle 47: Studienergebnisse im Vergleich der drei Subgruppen A, B und C.

| | Subgruppe A | Subgruppe B | Subgruppe C | Gesamt |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Anzahl Studienteilnehmer | 60 | 63 | 61 | 184 |
| Ø Alter | 52,8 | 50,7 | 51,7 | 51,7 |
| Ø Body Mass Index (kg/qm) | 28,7 | 28,3 | 27,8 | 28,3 |
| Anteil Männer | 58,3 % | 77,8 % | 62,3 % | 66,3 % |
| PASI | 19,3 | 13,5 | 22,2 | 18,2 |
| Kosten in EURO | | | | |
| Ambulante Versorgung | 188,00 | 224,00 | 199,00 | 204,00 |
| Arzneimittel | 1.042,00 | 3.089,00 | 1.860,00 | 2.014,00 |
| Stationäre Versorgung | 1.187,67 | 1.822,00 | 3.886,50 | 2.299,25 |
| Indirekte Kosten | 1.048,22 | 1.244,27 | 1.634,72 | 1.309,79 |
| Private Ausgaben | 608,53 | 769,73 | 1.002,41 | 794,30 |
| Gesamtkosten | 4.088,29 | 7.148,92 | 8.830,95 | 6.708,52 |

PASI = Psoriasis Area and Severity Index Score.

Quelle: Sohn et al.²⁸⁰.



Quelle: Sohn et al.²⁸⁰.

Abbildung 3: Struktur der privaten Ausgaben bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass mittelschwere bis schwere Psoriasis enormen Kosten verbunden ist, vor allem bei Patienten deren Psoriasis sich nicht angemessen mit den traditionellen Therapien kontrollieren lässt und zu unbefriedigenden Behandlungsergebnissen führt.

Kommentar

Das Studiendesign in Form einer retrospektiven deskriptiven Querschnittsbefragung niedergelassener Dermatologen sowie dermatologischer Klinikambulanzen und deren Patienten ist der Studienfrage in mancher Hinsicht angemessen. Die Autoren nahmen jedoch unbegründet eine Gleichverteilung der drei Therapiesubgruppen (Behandlung der Psoriasis ohne systemische Therapie, systemische Therapie und Therapieversager) vor. Ferner wurde angenommen, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis nicht auch von anderen Facharztgruppen behandelt wurden. Die Studienteilnehmer repräsentierten damit nicht die Studienpopulation.

Entsprechend der Studienperspektive wurden offensichtlich alle Kosten und Kostenkategorien in die Analyse eingeschlossen. Eine genauere Beurteilung war nicht möglich, da wesentliche Detailangaben fehlten, wie beispielsweise Angaben über die quantitative Ressourceninanspruchnahme, Preise und Honorare sowie zugehörige Quellenangaben. Auch die statistische Analyse, die deskriptive als auch die analytische, griff erheblich zu kurz und eine Sensitivitätsanalyse fehlte.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse nicht mit denen von anderen Publikationen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Settings sowie Einschränkungen bei der Interpretation der Studienergebnisse wurden von den Autoren nicht diskutiert. So wurde beispielsweise der Zusammenhang zwischen Psoriasis-Arthritis und den Behandlungskosten nicht analysiert. Zudem wurden die Studienergebnisse in der Publikation lediglich selektiv dokumentiert.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch das Unternehmen Serono GmbH finanziert.

7.7.2.29 Stern et al.²⁸⁷

Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL: Effect of methoxsalen photochemotherapy on cost of treatment for psoriasis. An example of technological assessment. In: Journal of the American Medical Association 245 (1981) Nr. 19: S. 1913-1918²⁸⁷.

Methodik

Die Autoren analysierten die Inanspruchnahme von stationären Leistungen vor und nach ambulanter PUVA bei n = 1.320 Patienten mit schwerer Psoriasis (mindestens 30 % der Körperoberfläche war betroffen). Es nahmen 16 Studienzentren mit je über 50 Studienteilnehmern teil. Die retrospektive Beobachtung erfolgte über zwölf Monate vor Beginn der PUVA sowie über zwölf Monate nach Abschluss der PUVA. Zwischen den beiden Analysezeiträumen lagen durchschnittlich zehn Monate. Die Daten wurden mit Hilfe von Patientenfragebögen, -akten sowie ärztlichen Untersuchungen erfasst.

Ergebnisse

Im ersten Jahr nach der ambulanten PUVA realisierten die Studienteilnehmer einen Rückgang der Inanspruchnahme von stationären Psoriasisbehandlungen in Höhe von 77 %. Die Autoren wiesen nach, dass ein Zusammenhang zwischen Leistungsanspruchnahme (und Compliance) sowie Krankheitsschweregrad, Erwerbstätigkeit, Geschlecht, Alter und Höhe der Kostenbeteiligung für stationäre Leistungen und ambulante PUVA bestand.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch das National Institute of Arthritis and Metabolic Disease, National Institute of Health, sowie vom National Center for Health Services Research unterstützt.

7.7.2.30 Stern²⁸⁵

Stern RS: Long-term use of psoralens and ultraviolet A for psoriasis: evidence for efficacy and cost savings. In: Journal of the American Academy of Dermatology 14 (1986) Nr. 3: S. 520-526²⁸⁵.

Methodik

In einer prospektiven Nachbeobachtungsstudie befragten die Autoren 1.323 Teilnehmer einer PUVA-Studie. Die jährlichen Interviews starteten durchschnittlich drei Jahre nach der Primärstudie und endeten 4,3 Jahre später. Insgesamt wurden 5.525 Personenjahre in vier Jahresperioden eruiert. Für die statistische Auswertung gruppieren die Autoren die Studienteilnehmer entsprechend ihrer Inanspruchnahme an PUVA: regelmäßig, nach Bedarf und keine Anwendungen.

Ergebnisse

Im Verlauf der vier Jahre ging die Intensität der PUVA-Anwendungen zurück (siehe Tabelle 48: Intensität der PUVA-Anwendungen.).

Tabelle 48: Intensität der PUVA-Anwendungen.

| | Periode | | | | Krankenhaustage | |
|------------------|---------|------|------|------|-------------------|----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | Psoriasis bezogen | Sonstige |
| PUVA-Anwender | 60 % | 44 % | 41 % | 31 % | 1,1 | 1,3 |
| PUVA nach Bedarf | 26 % | 37 % | 38 % | 46 % | 1,7 | 1,5 |
| Keine PUVA | 15 % | 19 % | 21 % | 23 % | 4,5 | 2,6 |

PUVA = Psoralen und UVA-Bestrahlung. UVA = Ultraviolettlicht A.

Quelle: Stern et al. 1986²⁸⁷.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde unterstützt durch Forschungsmittel verschiedener staatlicher Institutionen.

7.7.2.31 Wilhelm et al.³¹⁰

Wilhelm H, Meyer H, Schröpl F: Norddeutsches Institut für Fremdenverkehrs- und Heilbäderforschung e.V., (Hrsg.): Thermalsole-Phototherapie. Hannover: Buchdruckerei Verlag 'Niedersachsen', 1987³¹⁰.

Methodik

Die Autoren befragten Psoriasispatienten, die an einer stationären Thermalsolephototherapie teilnahmen, zu Anzahl der Arztbesuche (n = 536), Arbeitsunfähigkeitstage wegen Psoriasis (n = 433) und stationärer Aufenthalte wegen Psoriasis (n = 495) jeweils innerhalb vom zwölf Monaten vor und nach der Intervention. Ferner wurden die Patienten bezüglich ihrer Eigenanteile in den zwölf Monaten nach der Intervention befragt.

Ergebnisse

Die Zahl der Arztkontakte nahm im Zeitraum nach der Intervention lediglich marginal ab. Die Zahl der durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeitstage betrug vor der Intervention 14,9 Tage jährlich und nachher 6,9 Tage. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in stationärer Versorgung sank von durchschnittlich 5,7 Tage jährlich auf 4,9 Tage. Die Autoren machten keine Angaben, ob die Daten auf statistisch signifikante Unterschiede getestet wurden.

Zu den Eigenanteilen gaben die Patienten (n = 536) an, dass sie jährlich durchschnittlich 120,30 DM (61,51 EURO) für Arzneimittel, 75,50 DM (38,60 EURO) für Fahrtkosten und 65,10 DM (33,29 EURO) für sonstige Kosten aufwendeten. Die Autoren äußerten Zweifel an der Zuverlässigkeit der Angaben zu den Eigenanteilen.

Ferner werteten die Verfasser die Versichertendaten einer Betriebskrankenkasse von 1982 aus. Insgesamt konnten 675 Versicherte (ca. 1 % der Versicherten) mit Behandlungskosten Psoriasis identifiziert werden. Je Fall fielen jährlich durchschnittlich 189,07 DM (96,67 EURO) an. Jeder zwanzigste Versicherungsnehmer musste stationär behandelt werden mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 30 Tagen, die 7.060,35 DM (3609,90 EURO) kostete. Im Vergleich dazu kostete die Thermalsolephototherapie im Behandlungszentrum lediglich 3.714,90 DM (1899,40 EURO) (1986).

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über einen möglichen Interessenkonflikt.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Abramovits W, Stevenson L. Comparison of biologic therapies for the treatment of psoriasis. 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 2004 (Konferenzbeitrag).
- (2) Andreassi L, Giannetti A, Milani M. Efficacy of betamethasone valerate mousse in comparison with standard therapies on scalp psoriasis: An open, multicentre, randomized, controlled, cross-over study on 241 patients. In: British Journal of Dermatology 2003; 148(1): 134-138.
- (3) Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung". Ambulante Balneophototherapie. 1. Nicht-synchrone Photosoletherapie. 2. Bade-PUVA. Köln 2000.
- (4) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (Hrsg.). Psoriasis-Therapie (Leitlinie). Düsseldorf, Berlin 1999.
- (5) Arikian SR, Einarson TR. The annual cost of psoriasis (Brief an den Herausgeber). In: Journal of the American Academy of Dermatology 1994; 30: 1047-1048.
- (6) Arndt KA, Clark RAF. Principles of topical therapy. In: Fitzpatrick TB et al. (Hrsg.). Dermatology in general medicine. 2. Auflage, New York 1979: 1753-1758.
- (7) Arthur AB, Klinkhoff AV, Teufel A. Safety of self-injection of gold and methotrexate. In: Journal of Rheumatology 1999; 26(2): 302-305.
- (8) Ashcroft DM, Li Wan, Williams HC, Griffiths CE. Cost-effectiveness analysis of topical calcipotriol versus short-contact dithranol in the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. In: PharmacoEconomics 2000; 18(5): 469-476.
- (9) Ashcroft DM, Li W, Williams HC, Griffiths CE. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. In: Archives of Dermatology 2000; 136(12): 1536-1543.
- (10) Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. In: British Medical Journal 2000; 320(7240): 963-967.
- (11) Augustin M, Rychlik R, Zschocke I. Pharmako-ökonomisches Gutachten zu Nutzen und Wirtschaftlichkeit von Fumaderm und Fumaderm initial. Freiburg, Herne 2003.
- (12) Barzegari M, Ghaninejad H, Shizarpour M. A survey on treatment of psoriasis with Bath PUVA compared to acitretine. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
- (13) Behrens S, Grundmann-Kollmann M, Peter RU, Kerscher M. Combination treatment of psoriasis with photochemotherapy and tazarotene gel, a receptor-selective topical retinoid. In: British Journal of Dermatology 1999; 141(1): 177.
- (14) Behrens-Williams SC, Kraus D, Reuther T, Kerscher MJ. Do we alter ultraviolet sensitivity in vivo with stratum corneum rehydration? A pilot study and review of the literature. In: British Journal of Dermatology 2002; 146(2): 280-284.
- (15) Bergstrom KG, Arambula K, Kimball AB. Medication formulation affects quality of life: a randomized single-blind study of clobetasol propionate foam 0.05% compared with a combined program of clobetasol cream 0.05% and solution 0.05% for the treatment of psoriasis. In: Cutis 2003; 72(5): 407-411.

- (16) Berth-Jones J. Maxacalcitol - a new, potent and safe vitamin D analogue for treatment of psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(5): 992 (Kurzzusammenfassung).
- (17) Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, Ganpule M, Griffiths WA, Haydey RP, Klaber MR, Murray SJ, Rogers S, Jurgensen HJ. A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 1992; 127(3): 266-271.
- (18) Bhushan M, Bleiker TO, Ballsdon AE, Allen MH, Sopwith M, Robinson MK, Clarke C, Weller RPJB, Graham-Brown RAC, Keefe M, Barker JNWN, Griffiths CEM. Anti-e-selection is ineffective in the treatment of psoriasis: A randomized trial. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 146(5): 824-831.
- (19) Blue Cross Blue Shield Association (BCBS). Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune disease. In: *TEC bulletin* 2001; 16(10): 1-28.
- (20) Blue Cross Blue Shield Association (BCBS) (Hrsg.). Off-label use of tumor necrosis factor inhibitors on ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, and psoriasis. In: *TEC bulletin* 2003; 18(8): 1-62.
- (21) Boehncke WH, Friedrich M, Mrowietz U, Reich K, Rosenbach T, Sticherling M, Thaçi D. Stellenwert von Biologics in der Psoriasis-Therapie: Ein Konsensus-Papier der Arbeitsgruppe Psoriasis, Arbeitsgemeinschaft dermatologische Forschung. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2003; 8(1): 620-628.
- (22) Böhm K, Cordes M, Forster T, Krahe K, in Zusammenarbeit mit Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Gruppe VIII A des Statistischen Bundesamtes. Krankheitskostenanalyse 2002. Wiesbaden 2004.
- (23) Bohm M, Voorhees JJ, Armstrong KB, Bickers DR, Cram DL, Farber EM, Harber LC, Menter A, Roenigk HH. The role of the ambulatory psoriasis treatment center as a cost-effective program for severe psoriasis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1985; 12: 740-747.
- (24) Boyvat A, Erdi H, Birol A, Gurgey E. Interaction of commonly used emollients with photochemotherapy. In: *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2000; 16(4): 156-160.
- (25) Braathen LR. Cost of caring for hospital-based patients in dermatology in Europe. In: *European Academy of Dermatology and Venereology* 2001; 15: 292.
- (26) Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer Jr AB. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. In: *Dermatology online journal* 2003; 9(1): 2.
- (27) Burls A, Chen YF. Protocol for technology assessment report for clinical effectiveness and cost effectiveness of tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) inhibitors - adalimumab, etanercept, infliximab for the treatment of adult rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Birmingham 2005.
- (28) Cameron H. A comparison of 2x and 3x weekly narrow-band (TL-OI) UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(3): 655 (Kurzzusammenfassung).
- (29) Cameron H. Ultraviolet B phototherapy clears psoriasis through local effects. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(3): 675 (Kurzzusammenfassung).

- (30) Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(5): 973-978.
- (31) Cameron H, Yule S, Moseley H, Dawe RS, Ferguson J. Taking treatment to the patient: development of a home TL-01 ultraviolet B phototherapy service. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(5): 957-965.
- (32) Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Alefacept: Potential new therapy for patients with moderate-to-severe psoriasis. In: *Issues in emerging health technologies* 2003; (45): 1-4.
- (33) Cannavò SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
- (34) Cannavò SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: A prospective, randomized placebo-controlled study. In: *Dermatology* 2003; 206(2): 153-156.
- (35) Carretero-Mangolis C, Lim HW. Correlation between skin types and minimal erythema dose in narrowband UVB (TL-01) phototherapy [1]. In: *Photodermatology, photoimmunology and photomedicine* 2001; 17(5): 244-245.
- (36) Centre for Reviews and Dissemination. Health Technology Assessment (HTA) Database. 2004 <http://www.york.ac.uk/inst/crd/hta.htm> (27.09.2005).
- (37) Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis - systematic review (project). York 2005.
- (38) Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. Interventions for guttate psoriasis. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (2): CD001213.
- (39) Chalmers RR, O'Sullivan T, Owen CC, Griffiths CC. A systematic review of treatments for guttate psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 145(6): 891-894.
- (40) Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. In: *Lancet* 2001; 357(9271): 1842-1847.
- (41) Chen S, Shaheen A, Garber A. Cost-effectiveness and cost-benefit analysis of using methotrexate vs Goeckerman therapy for psoriasis. A pilot study. In: *Archives of dermatology* 1998; 134(12): 1602-1608.
- (42) Chibout SD, De B, Hartmann N, Picarles V, Grenet O, Cordier A, Molloy S, Medina J. Vitamin D3 24-hydroxylase mRNA expression in the skin of calcipotriol-treated psoriatic patients correlates with clinical efficacy. In: *Archives of dermatological research* 2003; 295(6): 269-271.
- (43) Chiou CF, Reyes E, Malone DC, et al. Cost-efficacy comparison of biologics in the treatment of psoriasis. 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 2004 (Konferenzbeitrag).
- (44) Chladek J, Grim J, Martinkova J, Simkova M, Vaniekova J, Koudelkova V, Noiekova M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. In: *British journal of clinical pharmacology* 2002; 54(2): 147-156.
- (45) Christensen OB, Mork NJ, Ashton R, Daniel F, Anehus S. Comparison of a treatment phase and a follow-up phase of short-contact dithranol and calcipotriol in outpatients with chronic plaque psoriasis. In: *The Journal of dermatological treatment* 1999; 10(4): 261-265.

- (46) Christophers E, Jecht E, Kreusch J, Luger T, Mrowietz U, Springorum B, Ständer M, Wollina U. Psoriasis-Therapie. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 1999 <http://www.awmf-online.de> (31.05.2005).
- (47) Cockayne SE, Cork MJ, Gawkrödger DJ. Treatment of psoriasis: day care vs. inpatient therapy. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 140(2): 375-376.
- (48) Committee for medicinal Products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London 2004.
- (49) Cork M. Economic considerations on the treatment of psoriasis. In: *Dermatology in Practice* 1993; 1: 16-20.
- (50) Craze M, Young M. Integrating biologic therapies into a dermatology practice: Practical and economic considerations. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 49(2): S139-S142.
- (51) Crown WH, Bresnahan BW, Orsini LS, Kennedy S, Leonardi C. The burden of illness associated with psoriasis: cost of treatment with systemic therapy and phototherapy in the US. In: *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20(12): 1929-1936.
- (52) Cullington D, Jhamatt A. Combination treatment seems rarely to be used in psoriasis. In: *British Medical Journal* 2000; 321(Aug 12): 452.
- (53) Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. In: *Drugs* 2002; 62(17): 2493-2537.
- (54) Darvay A. Phototherapy for psoriasis. In: *CME Bulletin Dermatology* 2001; 3(1): 9-14.
- (55) Das S, Lloyd JJ, Walshaw D, Diffey BL, Farr PM. Response of psoriasis to sunbed treatment: Comparison of conventional ultraviolet A lamps with new higher ultraviolet B-emitting lamps. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(5): 966-972.
- (56) Davies L, Levell N, Munro CS, Cork MJ. Short course cyclosporin therapy for psoriasis: benefits, risks and costs. In: *British Journal of Dermatology* 1997; 137(supplement 50): 53 (Kurzzusammenfassung).
- (57) Dawe RS. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 149(3): 669-672.
- (58) Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs. bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 148(6): 1194-1204.
- (59) De Jong, Mørk NJ, Seijger MMB, de la Brassine M, Lauharanta J, Jansen CT, Guilhou JJ, Guillot B, Ostrojcic A, Souteyrand P, Vaillant L, Barnes L, Rogers S, Klaber MR, Van d. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate and vehicle in psoriasis: Results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 148(2): 318-325.
- (60) de Rie MA, de Hoop D, Jonsson L, Bakkers EJ, Sorensen M. Pharmacoeconomic evaluation of calcipotriol (Daivone / Dovonex) and UVB phototherapy in the treatment of psoriasis: a Markov model for The Netherlands. In: *Dermatology* 2001; 202(1): 38-43.
- (61) Dogan B, Taskapan O, Cekmen S, Karabudak O, Harmanyeri Y. PUVA-alone, bath-PUVA, and re-PUVA in the treatment of psoriasis: A clinical comparison. In: *Gulhane Medical Journal* 1999; 41(4): 439-442.

- (62) Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, Krogstad AL, Larsen FG, Iglesias L, Buckley C, Bibby AJ. A new calcipotriol / betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. In: *Acta Dermato Venereologica* 2002; 82(2): 131-135.
- (63) Durakovic C, Malabanan A, Holick MF. Rationale for use and clinical responsiveness of hexafluoro-1,25-dihydroxyvitamin D3 for the treatment of plaque psoriasis: A pilot study. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(3): 500-506.
- (64) Duweb GA, Abuzariba O, Rahim M, Al Taweel M, Abdulla SA. Scalp psoriasis: Topical calcipotriol 50 mug/g/ml solution vs. betamethasone valerate 1% lotion. In: *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 2000; 20(3-4): 65-68.
- (65) Duweb GA, Abuzariba O, Rahim M, Al Taweel M, Al Alem S, Abdulla SA. Occlusive versus nonocclusive calcipotriol ointment treatment for palmoplantar psoriasis. In: *International Journal of Tissue Reactions* 2001; 23(2): 59-62.
- (66) Ehrlich A, Booher S, Becerra Y, Borris DL, Figg WD, Turner ML, Blauvelt A. Micellar paclitaxel improves severe psoriasis in a prospective phase II pilot study. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 50(4): 533-540.
- (67) Einarson TR, Arikian SR, Shear N. Oral treatments of severe psoriasis: government payer analysis for Canada. In: *Journal of Dermatological Treatment* 1994; 5(Supplement 1): S23-S27.
- (68) Ellis CN, Hermann RC, Grosulowsky DC, Goldfarb MD, Voorhees JJ. Etrexinate therapy reduces inpatient treatment of psoriasis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987; 17: 787-791.
- (69) Ellis CN, Reiter KL, Bandekar RR, Fendrick AM. Cost-effectiveness comparison of therapy for psoriasis with a methotrexate-based regimen versus a rotation regimen of modified cyclosporine and methotrexate. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(2): 242-250.
- (70) Ellis NE, Reiter KL, Wheeler JRC, Fendrick AM, Arbor A. Economic analysis in dermatology. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(2): 271-283.
- (71) Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. In: *New England Journal of Medicine* 2001; 345(4): 248-255.
- (72) Ellis CN, Mordin MM, Adler EY. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis: Results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. In: *American Journal of Clinical Dermatology* 2003; 4(2): 131-139.
- (73) EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases. The EURONHEED Methodology. 2005 <http://www.euronheed.org> (23.09.2005).
- (74) Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, Mahrle G, Meffert H, Drechsler S. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. In: *American Journal of Clinical Dermatology* 2001; 2(1): 41-47.
- (75) Faergemann J, Diehl U, Bergfelt L, Brodd A, Edmar B, Hersle K, Lindemalm B, Nordin P, Ringdahl IR, Serup J. Scalp Psoriasis: Synergy between the Malassezia Yeasts and Skin Irritation due to Calcipotriol. In: *Acta Dermato Venereologica* 2003; 83(6): 438-441.
- (76) Farkas B, Dobozy A, Horvath A, Hunyadi J, Schneider I. Comparison of tacalcitol ointment with short-contact dithranol therapy in the treatment of psoriasis vulgaris: A randomized multicentre, open prospective study on efficacy and safety. In: *The Journal of dermatological treatment* 1999; 10(2): 93-99.

- (77) Feldman SR, Fleischer AB Jr, Cooper JZ. New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologists remain the primary providers of this care. In: *International journal of dermatology* 2000; 39(1): 41-44.
- (78) Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML, Clark AR. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 37(4): 564-569.
- (79) Feldman SR, Sahu S, Fleischer AB Jr, Dezii CM. Per-gram cost of medication is by itself a poor indicator for comparing costs of different psoriasis treatments: a retrospective cohort study of the cost of psoriasis treatment with topical corticosteroids versus topical calcipotriene. In: *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2000; 4(3): 121-125.
- (80) Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2004; 150(2): 317-326.
- (81) Feldman S, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. In: *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003; 4(9): 1525-1533.
- (82) Ferguson J. A controlled study of ultraviolet A sunbed treatment of psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 143(5): 919-920.
- (83) Finlay AY. Quality-of-Life Issues and Economic Burden of Psoriasis and Atopic Dermatitis: Rationale for Treatment. In: *Drug investigation* 1995; 10(1): 1-6.
- (84) Finlay AY, Salek MS, Haney J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. In: *Dermatology* 2003; 206(4): 307-315.
- (85) Finzi AF, Mantovani LG, Belisari A. The cost of hospital-related care of patients with psoriasis in Italy based on the AISP study. *Associazione Italiana Studi Psoriasi*. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2001; 15(4): 320-324.
- (86) Floutard E, Segulier C, Giraudon L, Girbal V, Hansel S. Ciclosporin: pharmaceutical evaluation of treatment and prescription. In: *ASHP Midyear Clinical Meeting* 2001; 36: 2250 (Kurzzusammenfassung).
- (87) Fricke U. Dermatika und Wundbehandlungsmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2004. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg, New York 2004: 485-538.
- (88) Fricke U. Dermatika und Wundbehandlungsmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2005. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg, New York 2005: 556-606.
- (89) Galadari I, Rigel E, Lebwohl M. The cost of psoriasis treatment (Brief an den Herausgeber). In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2001; 15(4): 290-291.
- (90) Galadari H, Fuchs B, Lebwohl M. Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis. In: *International Journal of Dermatology* 2003; 42(3): 231-237.
- (91) Gambichler T, Altmeyer P, Hoffmann K. Cost-effectiveness of Dead-Sea climatotherapy and balneophototherapy of psoriasis. In: *International journal of dermatology* 2001; 40(2): 158-159.
- (92) Gambichler T, Kreuter JA, Altmeyer P, Hoffmann K. Meta-Analyse zur Effektivität der Balneophototherapie. In: *Aktuelle Dermatologie* 2000; 26(12): 402-406.

- (93) Gambichler T, Rapp S, Senger E, Altmeyer P, Hoffmann K. Balneophototherapy of psoriasis: Highly concentrated salt water versus tap water - A randomized, one-blind, right/left comparative study. In: *Photodermatology, photoimmunology and photomedicine* 2001; 17(1): 22-25.
- (94) Gawlik C, Gibis G, Sander G, Rheinberger P. Nutzen und Notwendigkeit der nicht-synchronen Photosoletherapie und Bade-PUVA - zweier Varianten der Balneophototherapie - in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung. In: *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2001; 5(8): 509.
- (95) Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(3): 583-586.
- (96) Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, van der ZR, Biedermann T, Prinz J, Mack M, Mrowietz U, Christophers E, Schlondorff D, Plewig G, Sander CA, Rocken M. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. In: *Nature Medicine* 2003; 9(1): 40-46.
- (97) Gladman DD. Effectiveness of psoriatic arthritis therapies. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2003; 33(1): 29-37.
- (98) Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S, Ziegler J. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. In: *Dermatology* 2002; 205(1): 46-53.
- (99) Gordon KB, Leonardi C, Tyring S, Gottlieb A, Walicke P, Dummer W, Papp K. Efalizumab (Anti-CD11a) is Safe and Effective in the Treatment of Psoriasis: Pooled Results of the 12-Week First Treatment Period from 2 Phase III Trials. In: *The journal of investigative dermatology* 2002; 119(1): 242 (Kurzzusammenfassung).
- (100) Gordon KB, Papp K, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, Bresnahan BW, Menter A. Efalizumab for Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. In: *Journal of the American Medical Association* 2003; 290(23): 3073-3080.
- (101) Gordon KB, Vaishnav AK, O'Gorman J, Haney J, Menter A. Treatment of Psoriasis with Alefacept: Correlation of Clinical Improvement with Reductions of Memory T-Cell Counts. In: *Archives of Dermatology* 2003; 139(12): 1563-1570.
- (102) Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 49(2 Supplement): S112-S117.
- (103) Gottlieb AB, Casale TB, Frankel E, Goffe B, Lowe N, Ochs HD, Roberts JL, Washenik K, Vaishnav AK, Gordon KB. CD4+ T-cell-directed antibody responses are maintained in patients with psoriasis receiving alefacept: Results of a randomized study. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2003; 49(5): 816-825.
- (104) Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2003; 48(6): 829-835.
- (105) Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51(4): 534-542.

- (106) Gottlieb AB, Lebwohl M, Shirin S, Sherr A, Gilleaudeau P, Singer G, Solodkina G, Grossman R, Gisoldi E, Phillips S, Neisler HM, Krueger JG. Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: Results of a pilot, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2000; 43(4): 595-604.
- (107) Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, Dooley LT, Fasanmade AA, Wagner CL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2003; 48(1): 68-75.
- (108) Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R, Naldi L. A Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. In: *Archives of Dermatology* 2003; 139(12): 1627-1632.
- (109) Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% Gel, with and without a high- or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. In: *Journal of Cutaneous Medicine & Surgery* 2002; 6(2): 95-102.
- (110) Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. In: *Annals of the rheumatic diseases* 2001; 60(3): 214-217.
- (111) Griffiths CE. Intermittent short courses of cyclosporin for psoriasis unresponsive to topical therapy: a one year multicentre, randomised study. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(Supplement 55): 73 (Kurzzusammenfassung).
- (112) Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. In: *Health Technology Assessment* 2000; 4(40): 1-125.
- (113) Griffiths CEM, Ortonne JP, Christophers E. Effect of alefacept based on patients' response to prior therapy for psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(Supplement 62): 45 (Kurzzusammenfassung).
- (114) Guenther L, Cambazard F, Van d, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia-Diez A, Springborg J. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(2): 316-323.
- (115) Hafner J, Nestle F, Lautenschlager S, et al. Moderne dermatologische Lichttherapie (Semesterinformation der Dermatologischen Klinik des USZ und der Züricher Dermatologen Gesellschaft Nr. 8). 2001 (unveröffentlicht).
- (116) Hakkaart-Van Roijen L, Verboom P, Redekop WK, Touw KR, Rutten FF. Cost effectiveness of tapered versus abrupt discontinuation of oral cyclosporin microemulsion for the treatment of psoriasis. In: *PharmacoEconomics* 2001; 19(5 Supplement): 599-608.
- (117) Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Rhodes LE, et al. Guidelines for topical PUVA: report of a workshop of the British Photodermatology group. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 142(Jan): 22-31.
- (118) Han GW, Yu BT, Li H, Zhu XJ, et al. A randomized controlled multicenter clinical trial on tazarotene gel versus calcipotriol ointment in the treatment of plaque psoriasis vulgaris. In: *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 17(6): 419-422.
- (119) Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansén CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40(5, Part 1): 694-696.

- (120) Hanson DL. Cost-effectiveness of orally administered liquid methotrexate: comment on the letters by McLaughlin and by Wase. In: *Arthritis & Rheumatism* 1994; 37: 1713.
- (121) Harrington CI. Cost-effectiveness analysis of calcipotriol ointment and 'short-contact' dithranol in treating mild-to-moderate psoriasis. In: *The British journal of medical economics* 1995; 8: 27-32.
- (122) Hartmann M, Prins M, Swinkels O, Severens J, De Boo Th, van der Wilt G, van de Kerkhof PCM, van de Valk PGM. Cost-effectiveness analysis of a psoriasis care instruction programme with dithranol compared with UVB phototherapy and inpatient dithranol treatment. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(3): 538-544.
- (123) Hayes (Hrsg.). *Alefacept for the treatment of psoriasis*. Lansdale 2003.
- (124) Hayes (Hrsg.). *Laser therapy for psoriasis*. Lansdale 2003.
- (125) Healthcare Insurance Board (eds.). *Oral treatment of psoriasis - primary research*. The Netherlands 2001.
- (126) Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, De B, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, Bossuyt PMM, Bos JD, de R. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. In: *New England Journal of Medicine* 2003; 349(7): 658-665.
- (127) Heydendael VMR, Spuls PI, Ten B, I, Opmeer BC, Bos JD, de R. Cyclosporin trough levels: is monitoring necessary during short-term treatment in psoriasis? A systematic review and clinical data on trough levels. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(1): 122-129.
- (128) Ho VC, Griffiths CEM, Albrecht G, Vanaclocha F, Leon-Dorantes G, Atakan N, Reitamo S, Johannesson A, Mork NJ, Clarke P, Pfister P, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: A 1-year multicentre, randomized study. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(2): 283-291.
- (129) Ho VCY, Griffiths CEM, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, Beard A, Puvanarajan L, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44(4): 643-651.
- (130) Hoare C, Li W, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. In: *Health Technology Assessment* 2000; 4(37): 1-191.
- (131) Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. In: *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 88(2): 296-307.
- (132) Holm EA, Jemec GB. The therapeutic potential of calcipotriol in diseases other than psoriasis. In: *International Journal of Dermatology* 2002; 41(1): 38-43.
- (133) Housman TS, Rohrback JM, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Phototherapy utilization for psoriasis is declining in the United States. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(4): 557-559.
- (134) Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 µg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: A comparison with short-contact dithranol. In: *Dermatology* 2000; 201(2): 139-145.
- (135) International Network of Agencies for Health Technology Assessment. HTA Database. 2005 http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp (28.09.2005).

- (136) Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(6): 850-860.
- (137) Jenner EA. Nursing care study. Psoriasis: a threat to promotion. In: *Nursing Times* 1973; 69(27): 856-858.
- (138) Jenner N, Campbell J, Plunkett A, Marks R. Cost of psoriasis: a study on the morbidity and financial effects of having psoriasis in Australia. In: *The Australasian Journal of Dermatology* 2002; 43(4): 255-261.
- (139) Jeynes-Ellis A. An Appraisal Submission for the National Institute for Clinical Excellence. Etanercept (Enbrel®) to establish the clinical and cost effectiveness of the use of etanercept for the treatment of psoriasis. 2004 (unveröffentlicht).
- (140) Jin HZ, Wang JB, He ZX, Xie Y. A Randomized, Placebo, Controlled, Double Blind Trial Study on IL-8 Monoclonal Antibody Cream in the Treatment of Psoriasis Vulgaris. In: *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 17(1): 36-40.
- (141) Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. In: *British Journal of Rheumatology* 1997; 36(1): 95-99.
- (142) Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (2): CD000212.
- (143) Kainth A. Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis. Final version. York 2004.
- (144) Kainth A. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriasis arthritis. Final version. York 2004.
- (145) Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. In: *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(6): 1939-1950.
- (146) Kardorff B, Hönig d'Orville I, Wahlen M, Kardorff M, Dorittke P. Kombinationstherapie der Psoriasis vulgaris mit dem 308-nm-Excimer-Laser und Calcipotriol. Vorläufiger Erfahrungsbericht. In: *Aktuelle Dermatologie* 2003; 29(6): 236-239.
- (147) Katoh N, Kishimoto S. Combination of calcipotriol and clobetasol propionate as a premixed ointment for the treatment of psoriasis. In: *European Journal of Dermatology* 2003; 13(4): 382-384.
- (148) Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Graham MA, Pendley CE, Mascelli MA. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. In: *Journal of Investigative Dermatology* 2004; 123(6): 1037-1044.
- (149) Kernick D, Cox A, Powell R, Reinhold D, Sawkins J, Warin A. A cost consequence study of the impact of a dermatology-trained practice nurse on the quality of life of primary care patients with eczema and psoriasis. In: *British Journal of General Practice* 2000; 50(456): 555-558.
- (150) Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, Zaman T. Psoralen-ultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: Our experience with Fitzpatrick skin type IV. In: *International Journal of Dermatology* 2000; 39(11): 865-867.

- (151) Kimball AB, Kawamura T, Tejura K, Boss C, Hancox AR, Vogel JC, Steinberg SM, Turner ML, Blauvelt A. Clinical and immunologic assessment of patients with psoriasis in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using recombinant human interleukin 10. In: *Archives of Dermatology* 2002; 138(10): 1341-1346.
- (152) Klaber MR, McKinnon C. Calcipotriol (Dovonex®) scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: Comparative efficacy with 1% coal tar/1% coconut oil/0.5% salicylic acid (Capasal®) shampoo, and long-term experience. In: *The Journal of dermatological treatment* 2000; 11(1): 21-28.
- (153) Koek MBG, Blijham GH. UVB-home phototherapy in psoriasis (project). The Netherlands 2001.
- (154) Koo JYM, Behnam SE, Behnam SM. The efficacy of topical tazarotene monotherapy and combination therapies in psoriasis. In: *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003; 4(12): 2347-2354.
- (155) Koo JYM, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. In: *International Journal of Dermatology* 2001; 40(N3): 210-212.
- (156) Köse K, Utas S, Yazici A, Akdas A, Kelestimur F. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and thyroid function in patients with psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(6): 1121-1126.
- (157) Kowalick L. Clinical experience with topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) in psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(Supplement 58): 21-25.
- (158) Kraning KK, Odland GF. Psoriasis. In: *Journal of Investigative Dermatology* 1979; 73: 402-413.
- (159) Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ, Voorhees JJ, Weinstein GD. Psoriasis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1984; 11(5 Part 2): 937-947.
- (160) Krueger GG. Clinical response to alefacept: Results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17(Supplement): 17-24.
- (161) Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2003; 49(2): S87-S97.
- (162) Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2002; 47(6): 821-833.
- (163) Lambert JRMG. Economic analyses of the treatment of psoriasis. In: *European journal of dermatology* 1996; 6(8): 543-547.
- (164) Lambert JRMG. Cost-effectiveness of treatments in psoriasis. In: *The journal of dermatological treatment* 1999; 10(1): S9-S13.
- (165) Langan SM, Heerey A, Barry M, Barnes L. Cost analysis of narrowband UVB phototherapy in psoriasis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 50(4): 623-626.
- (166) Lärko O, Swanbeck G. Psoriasis treatment and a day-care centre: clinical aspects and an attempt at a cost-benefit analysis. In: *Acta Dermato Venereologica* 1982; 62(5): 413-418.

- (167) Léauté-Labrèze C, Saillour F, Chêne G, Cazenave C, Luxey-Bellocq ML, Sanciaume C, Toussaint JF, Taieeb A. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: Lessons from the Salies de Béarn randomized study. In: *Archives of Dermatology* 2001; 137(8): 1035-1039.
- (168) Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CEM. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. In: *Archives of Dermatology* 2003; 139(6): 719-727.
- (169) Lebwohl M, Lombardi K, Tan MH. Duration of improvement in psoriasis after treatment with tazarotene 0.1% gel plus clobetasol propionate 0.05% ointment: Comparison of maintenance treatments. In: *International Journal of Dermatology* 2001; 40(1): 64-66.
- (170) Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, Walicke P, Dummer W, Wang X, Garovoy MR, Pariser D. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. In: *New England Journal of Medicine* 2003; 349(21): 2004-2013.
- (171) Lee GC, Weinstein GD. Comparative cost-effectiveness of different treatments for psoriasis. In: Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT (Hrsg.). *Care management of skin diseases: life quality and economic impact*. New York 1998: 269-298.
- (172) Lee JCT, Gladman DD, Schentag CT. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. In: *Journal of Clinical Rheumatology* 2001; 7(3): 160-165.
- (173) Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, Walicke PA, Compton PG, Gottlieb AB. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 52(3 Pt 1): 425-433.
- (174) Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. In: *New England Journal of Medicine* 2003; 349(21): 2014-2022.
- (175) Leu RE, Doppmann R, Keller T. Psychosoziale und wirtschaftliche Auswirkungen der Psoriasis. In: *Hexagon Roche* 1983; 11(supplement): 1-8.
- (176) Lichtinghagen R, Bahr MJ. Noninvasive diagnosis of fibrosis in chronic liver disease. In: *Expert review of molecular diagnostics* 2004; 4(5): 715-726.
- (177) Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Ljunggren B, Andersson T, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(1): 108-112.
- (178) Lowe NJ. Optimizing therapy: tazarotene in combination with phototherapy. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 140(Supplement 54): 8-11.
- (179) Lowe NJ, Gonzalez J, Bagel J, Caro I, Ellis CN, Menter A. Repeat courses of intravenous alefacept in patients with chronic plaque psoriasis provide consistent safety and efficacy. In: *International Journal of Dermatology* 2003; 42(3): 224-230.
- (180) Lucas RM, Ponsonby AL. Ultraviolet radiation and health: Friend and foe. In: *Medical Journal of Australia* 2002; 177(11-12): 594-598.
- (181) Mang R, Ruzicka T, Krutmann J, Stege H. TNF-alpha-Antagonisten in der Therapie der Psoriasis - Nutzen und Risiken. In: *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 2002; 77(11): 548-550.

- (182) Marchetti A. Commentary - A Pharmacoeconomic Analysis of Topical Therapies for Patients with Mild-to-Moderate Stable Plaque Psoriasis: A US Study. In: *Clinical therapeutics* 1998; 20(4): 851-869.
- (183) Marchetti A, LaPensee K, An P. A pharmacoeconomic analysis of topical therapies for patients with mild-to-moderate stable plaque psoriasis: a US study. In: *Clinical therapeutics* 1998; 20(4): 851-869.
- (184) Marchetti A, LePensee K, HER Study Team. Pharmacoeconomic analysis of topical therapies for mild-to-moderate stable plaque psoriasis. American Academy of Dermatology 56th Annual Meeting 1998 (Konferenzbeitrag).
- (185) Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. In: *Lancet* 2001; 358(9287): 1042-1045.
- (186) Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen - UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. In: *Archives of Dermatology* 2003; 139(3): 325-328.
- (187) Maskrey N, Jackson C, Critchlow H. Support to consider the resource implications of NICE guidance. In: *Journal of Clinical Excellence* 2002; 4(3): 306-309.
- (188) Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 146(3): 351-364.
- (189) Mastenbroek CG. Evaluation of the combination day- and home treatment of psoriasis - primary research (holländisch). Amstelveen 2002.
- (190) Mavena AG (Hrsg.). Aufnahme der standardisierten, kontrollierten ambulanten Balneo-Phototherapie in die Pflichtleistungskatalog (KLV) der Krankenkassen für die Behandlung mittelschwerer und schwerer Psoriasis. 2002 (unveröffentlicht).
- (191) McBride SR, Walker P, Reynolds NJ. Optimizing the frequency of outpatient short-contact dithranol treatment used in combination with broadband ultraviolet B for psoriasis: A randomized, within-patient controlled trial. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 149(6): 1259-1265.
- (192) McCarthy M. An evaluation of a day-care service for psoriasis patients. In: *Medical Social Science Thesis* 1987.
- (193) McLaughlin GE. Parental vs. oral methotrexate, a cost comparison (Brief an den Herausgeber). In: *Arthritis & Rheumatism* 1994; 37: 779-779.
- (194) Mease P. Psoriatic arthritis: the role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with behavioural. In: *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002; 20(6 Supplement 28): S116-S121.
- (195) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. In: *Lancet* 2000; 356(9227): 385-390.
- (196) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis - Safety, efficacy, and effect on disease progression. In: *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(7): 2264-2272.
- (197) Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, Whitmore JB. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. In: *Journal of Rheumatology* 2004; 31(7): 1356-1361.

- (198) Medical Technology Unit - Federal Social Insurance Office Switzerland (MTU-FSIOS). Balneophototherapy for treatment of psoriasis. Bern 2002.
- (199) Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, Li N, Gulliver W. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. In: Archives of Dermatology 2005; 141(1): 31-38.
- (200) Menter A, Kosinski M, Bresnahan BW, Papp KA, Ware JE, Jr. Impact of efalizumab on psoriasis-specific patient-reported outcomes. Results from three randomized, placebo-controlled clinical trials of moderate to severe plaque psoriasis. In: Journal of drugs in dermatology 2004; 3(1): 27-38.
- (201) MERG GmbH Forschungsgruppe Medizinische Ökonomie. Lebensqualitäts- und Krankheitskostenstudie: Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis in Deutschland. 2003 (unveröffentlicht).
- (202) Miyasaka K, Itoh M. Analysis of maintenance therapy with cyclosporine (CYA) in remitted psoriasis patients. In: Nishinohon Journal of Dermatology 2000; 62(4): 530-539.
- (203) Molin L. Psoriasis. In: Acta Dermato Venereologica 1975; 53(Supplement 72): 1-125.
- (204) Mortensen L, Kragballe K, Wegmann E, Schifter S, Risteli J, Charles P. Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol has no short-term effect on calcium or bone metabolism. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: Acta Dermato Venereologica 1993; 73(4): 300-304.
- (205) Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Rhodes LE, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. In: British Journal of Dermatology 2002; 146(4): 552-567.
- (206) Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, Bavinck JN, Williams H. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. In: Journal of Investigative Dermatology 2003; 120(5): 738-741.
- (207) National Horizon Scanning Centre. New treatments for psoriasis. Birmingham 2002.
- (208) National Horizon Scanning Centre. Adalimumab (Humira®) for moderate to severe psoriatic arthritis. Birmingham 2004.
- (209) National Horizon Scanning Centre. Infliximab for psoriasis. Birmingham 2004.
- (210) National Horizon Scanning Centre. BG-12 for moderate to severe psoriasis. Birmingham 2005.
- (211) National Horizon Scanning Centre. Rosiglitazone maleate for moderate to severe plaque psoriasis. Birmingham 2005.
- (212) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis - Final Scope. United Kingdom 2003.
- (213) National Institute for Clinical Excellence (NICE). New treatments for moderate to severe psoriasis - appraisal (project). United Kingdom 2003.
- (214) Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) (eds.). Richtlijn Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. Utrecht 2003.

- (215) Neeser K. Treatment of psoriasis: Comparison of cost-effectiveness between the Dead Sea and the in-hospital setting in Switzerland. 2000 (unveröffentlicht).
- (216) Nijsten TEC, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: A nested cohort study. In: Journal of the European Academy of Dermatology 2003; 49(4): 644-650.
- (217) Novartis Pharma (Hrsg.). Fachinformation Immunosporin. 2005 <http://www.fachinfo.de> (23.09.2005).
- (218) Oh IP, Gupta AK, Einarson TR, Maerov P, Shear NH. Calcipotriol in the Treatment of Psoriasis of Limited Severity: Pharmcoeconomic Evaluation. In: Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 1997; 2(1): 7-15.
- (219) Ohne Verfasser. Erprobungsmodell "Ambulante Balneo-Phototherapie". In: Der deutsche Dermatologe 1996; 44(5): 453-453.
- (220) Ohne Verfasser. Psoriasis: pharmacy and hospital costs in 4 US HMOs. In: PharmacoEconomics & outcomes news 1998; 176: 9-9.
- (221) Ohne Verfasser. Tazarotene - topical retinoid for psoriasis. In: Drug and Therapeutics Bulletin 1999; 37(Jun): 47-48.
- (222) Ohne Verfasser. Ambulante Balneo-Photo-Therapie von der Verordnung ausgeschlossen. In: NaturaMed 2000; 15(8): 16.
- (223) Ohne Verfasser. Home phototherapy for treatment of psoriasis. 2001.
- (224) Ohne Verfasser. Efficacy and safety of high-concentration TV-02 ointment in patients with psoriasis vulgaris: A double-blind, right-to-left comparative study (phase II study). In: Nishinohon Journal of Dermatology 2002; 64(1): 105-119.
- (225) Ohne Verfasser. Late phase II study on the efficacy and usefulness of high-concentration TV-02 ointment for treating psoriasis vulgaris: A double-blind, right-to-left study comparing different concentrations of tacalcitol. In: Nishinohon Journal of Dermatology 2002; 64(1): 88-104.
- (226) Ohne Verfasser. Psoriasis: economic burden substantial in the USA. In: PharmacoEconomics & outcomes news 2002; 375: 9-9.
- (227) Ohne Verfasser. Alefacept (Amevive) for treatment of psoriasis. In: Medical Letter on Drugs & Therapeutics 2003; 45(1154): 31-32.
- (228) Ohne Verfasser. Biologische Therapie der Psoriasis: Alefacept zur Behandlung der Psoriasis vulgaris. In: Deutsche Apotheker Zeitung 2003; 143(7): 42.
- (229) Ohne Verfasser. Costs similar for methotrexate, ciclosporin in plaque psoriasis. In: Inpharma weekly 2004; 1451: 3-16.
- (230) Ohne Verfasser. Costs similar for methotrexate, ciclosporin in plaque psoriasis. Effect on elderly of deinsuring chlorpropamide . Identifying issues and improving care in migraine. In: PharmacoEconomics & outcomes news 2004; 459: 8-8.
- (231) Ohne Verfasser. The costs associated with outpatient treatment of psoriasis using ultraviolet B (UVB) phototherapy in a UK teaching hospital are high. In: PharmacoEconomics & outcomes news 2004; 455: 9-9.

- (232) Ohtsuki M, Nakagawa H, Sugai J, Ozawa A, Ohkido M, Nakayama J, Hanada J, Morimoto Y, Jimbow K, Horikoshi T, Kitahara H, Tamaki K, Urabe K, Hori Y. Long-term continuous versus intermittent cyclosporin: Therapy for psoriasis. In: *Journal of Dermatology* 2003; 30(4): 290-298.
- (233) Opmeer BC, Heydendael VM, de Borgie CA, Spuls PI, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. Costs of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis: economic analysis in a randomized controlled comparison of methotrexate and cyclosporine. In: *Archives of dermatology* 2004; 140(6): 685-690.
- (234) Ortonne JP. Clinical response to alefacept: Results of a phase 3 study of intramuscular administration of alefacept in patient with chronic plaque psoriasis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17(supplement): 12-16.
- (235) Ortonne JP, Lebwohl M, Em G, Barber K, Murray E, Bourcier M, Gulliver W, Langley R, Guenther L, Papp K, Tan J, Poulin Y, Heenen M, Lambert J, de I, Kragballe K, Grønhøj-Larsen F, Humbert P, Guillet G, Thomas P, Schmutz JL, Dubertret L, Lorette G, Sterry W, Altmeyer P, Wozel G, Christophers E, Mahrle G, Haustein UF, Plewig G, Luger T, Leicha M, Aragües M, Aliaga A, Bos JD, Van d, Oranje A, Ferguson J, Rhodes L, Barker J, Stough D, Hamlin R, Smith S, Drehobl M, Lowe N, Brown R, Nelson C, Aton J, Ling M, Gordon K, Belsito D, Stewart D, Leonardi C, Heffernan M, Casale T, Hassman D, Baker D, Roberts J, Farber H, Frankel E, Loven K, Sander H, Hino P, Gonzalez J, Nigra T. Alefacept-induced decreases in circulating blood lymphocyte counts correlate with clinical response in patients with chronic plaque psoriasis. In: *European Journal of Dermatology* 2003; 13(2): 117-123.
- (236) Ortonne JP, Prinz JC, Bos JD, Wozel G, Lahfa M, Dubertret L, Gamon J. Efficacy and tolerability of retreatment with intramuscular alefacept in psoriasis patients. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
- (237) Papp KA, Guenther L, Boyden B, Grønhøj L, Harvima RJ, Guilhou JJ, Kaufmann R, Rogers S, Van d, Hanssen LI, Tegner E, Burg G, Talbot D, Chu A, Minne AK, Kessel L, Porters J, Lynde C, Benohanian A, Poulin Y, Bissonnette R, Kragballe K, Saari S, Beani JC, Bazex JA, Bagot M, Baspeyras M, Souteyrand P, Cambazard F, Combemale P, Leroy D, Beylot C, Guillot B, Drouault Y, Dubertret L, Ortonne JP, Humbert P, Bernard P, Brun P, Mrowietz U, Wozel G, Barth J, Elsner P, Meigel W, Murphy G, Damstra RJ, Arnold WP, de H, McFadden N, Beitner H, Saurat JH, Klaber MR, Goodfield JD, Wong E, Hardie RA, Barker JNWN, Douglas WS, Duhra P, Arya L, Blagden MD, James IG, Peacock K, Walker G, Hamling J, Poyner TF, Cahill T, Murphy JW, Rees TP, Kownacki S, Lal-Sarin R, Sinclair N, Taylor JM, Taylor B, McKinnon C, Karim S, Wells K, Thomson AS, Irwin P. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2003; 48(1): 48-54.
- (238) Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, Lui H, Lynde CW, Magee A, Minier D, Ouellet JP, Patel P, Shapiro J, Shear NH, Kramer S, Walicke P, Bauer R, Dedrick RL, Sun S, White M, Garovoy MR. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2001; 45(5): 665-674.
- (239) Paquet P, Pierard GE. Reply. Cancers and cyclosporin A: Anecdotal evidence and ethical concerns [2]. In: *Dermatology* 1999; 198(3): 321.
- (240) Park C, Klebanov M. Cost-effectiveness and cost-utility study of alefacept and efalizumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis. In: ASHP 39th Midyear Clinical Meeting and Exhibits, Orlando 2004
- (241) Pasker-de J, Wielink G, Van D, V, Van D. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. In: *Archives of Dermatology* 1999; 135(7): 834-840.

- (242) Pattersen HK, Gillis SM. A managed care cost analysis of the treatment of psoriasis. PGD6. In: Value in Health 1998; 1(1): 59 (Kurzzusammenfassung).
- (243) Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, Lamarque V, Dubertret L. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study. In: Journal of Investigative Dermatology 2003; 120(2): 211-216.
- (244) Piskin G, Heydendael VMR, de R, Bos JD, Teunissen MBM. Cyclosporin A and methotrexate are equally effective in reducing T cell numbers in psoriatic skin lesions but have no consistent effect on IFN-gamma and IL-4 expression in psoriatic skin in situ. In: Archives of dermatological research 2003; 294(12): 559-562.
- (245) Poyner T, Hughes IW, Dass BK, Adnitt PI. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol. In: Journal of Dermatological Treatment 1993; 4: 173-177.
- (246) Poyner TF, Menday AP. Economic impact of psoriasis on the national health service and the patient. In: The British journal of dermatology 1998; 51(supplement): 69 (Kurzzusammenfassung).
- (247) Poyner TF, Wall ARJ, Adnitt PI, Menday AP. Economic impact of psoriasis treatment on the patient and on the National Health Service. In: Journal of Dermatological Treatment 1999; 10: 25-29.
- (248) Prinz JC, Gronhoj-Larsen F, Lebwohl M, Ortonne JP. Effect of alefacept in the treatment of naive and previously treated chronic plaque psoriasis patients. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
- (249) Rabinovich M, Fainaru M. Infliximab for the treatment of extensive plaque psoriasis-regulation, cost and reimbursement. In: Israel Medical Association Journal 2003; 5(11): 817-818.
- (250) Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G, Cunliffe WJ, Dubertret L, Van De Kerkhof PC, Menne T, Wegmann E. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. In: Dermatology 1994; 189(3): 260-264.
- (251) Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M, Arlette J, Barber K, Benohanian A, Bourcier M, Cohen H, Kenny P, Murphy F, Nault P, Schachter D, Schachter R, Smith K, Zip C. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: A safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. In: Dermatology 2000; 200(1): 17-24.
- (252) Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CEM. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: A randomized controlled trial. In: British Journal of Dermatology 2001; 145(3): 438-445.
- (253) Rich SJ. Considerations for assessing the cost of biologic agents in the treatment of psoriasis. In: Journal of Managed Care Pharmacy 2004; 10(3 Supplement B): S38-S41.
- (254) Rim JH, Park JY, Choe YB, Youn JI. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: Comparison with acitretin monotherapy. In: American Journal of Clinical Dermatology 2003; 4(7): 507-510.
- (255) Ring J, Kowalzik L, Christophers E, Schill WB, Schöpf E, Ständer M, Wolff HH, Altmeyer P. Calcitriol 3 µg g-1 ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: Results of a comparative study. In: British Journal of Dermatology 2001; 144(3): 495-499.
- (256) Rodewald EJ, Housman TS, Mellen BG, Feldman SR. The efficacy of 308nm laser treatment of psoriasis compared to historical controls. In: Dermatology online journal 2001; 7(2): 4.

- (257) Rote Liste® Service GmbH. Rote Liste - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Frankfurt 2005.
- (258) Ruderman EM. Evaluation and management of psoriatic arthritis: The role of biologic therapy. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2003; 49(2): S125-S132.
- (259) Salek MS, Finlay AY. Quality of life in patients with severe psoriasis receiving cyclosporin: a multicentre study. In: *Journal of Applied Therapeutic Research* 2003; 4(1): 3-10.
- (260) Salek MS, Finlay AY, Lewis JJ, Sumner MI. Quality of life improvement in treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral®). In: *Quality of Life Research* 2004; 13(1): 91-95.
- (261) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, Cantini F, Salaffi F, Padula A, Lovino C, Dovigo L, Bordin G, Davoli C, Pasero G, Alberighi ODC. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. In: *Journal of Rheumatology* 2001; 28(10): 2274-2282.
- (262) Salzer B. Balneo-Phototherapie - der "trockenen" Bestrahlung überlegen. Zwischenergebnis der BVDD-Studie macht Hoffnung auf baldige Kassenzulassung. In: *Der deutsche Dermatologe* 2002; 50(12): 778.
- (263) Sander MH. Reply to Arikian (1994). In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994; 30(6): 1048-1084.
- (264) Sander HM, Morris LF, Phillips CM, Harrison PE, Menter A. The annual cost of psoriasis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1993; 28(3): 422-425.
- (265) Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; 301(2): 418-426.
- (266) Schiener R, Brockow T, Weimer M, Hochdorfer B, Freitag L. Überlegenheit lässt sich nicht länger von der Hand weisen. In: *Der Deutsche Dermatologe* 2005; 53(1): 14-17.
- (267) Schiener R, Behrens-Williams SC, Pillekamp H, Kaskel P, Peter RU, Kerscher M. Calcipotriol vs. tazarotene as combination therapy with narrowband ultraviolet B (311 nm): efficacy in patients with severe psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 143(6): 1275-1278.
- (268) Schiener R, Gottlob P, Muller B, Williams S, Pillekamp H, Peter RU, Kerscher M. PUVA-gel vs. PUVA-bath therapy for severe recalcitrant palmoplantar dermatoses. A randomized, single-blinded prospective study. In: *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2005; 21(2): 62-67.
- (269) Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Hofstadter F, Landthaler M, Stolz W. Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmacoeconomic implications. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(6): 1154-1160.
- (270) Schiffner R, Stolz W, Hohenleutner U, Landthaler M. Ein Erprobungsmodell in Bayern: die ambulante synchrone Balneo-Phototherapie. In: *Der deutsche Dermatologe* 1996; 44(4): 379-381.
- (271) Serono Europe Ltd.(Hrsg.). Fachinformation Raptiva. 2004 <http://www.fachinfo.de> (31.05.2005).
- (272) Serwin AB, Mysliwiec H, Hukalowicz K, Porebski P, Borawska M, Chodyncka B. Soluble tumor necrosis factor-alpha receptor type 1 during selenium supplementation in psoriasis patients. In: *Nutrition* 2003; 19(10): 847-850.

- (273) Shaffrali FC, Colver GB, Messenger AG, Gawkrödger DJ. Experience with low-dose methotrexate for the treatment of eczema in the elderly. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(3): 417-419.
- (274) Shamsuddin S, Haroon TS. Comparative study of psoralen-UVB vs. UVB-alone therapy in the treatment of psoriasis. In: *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2003; 13(2): 55-61.
- (275) Shani J, Harari M, Hristakieva E, Seidl V, Bar-Giyora J. Dead-Sea climatotherapy versus other modalities of treatment for psoriasis: comparative cost-effectiveness. In: *International journal of dermatology* 1999; 38(4): 252-262.
- (276) Shukla VK. Alefacept: potential new therapy for patients with moderate-to-severe psoriasis. In: *Issues in emerging health technologies* 2003; (45): 1-4.
- (277) Skov L, Kragballe K, Zachariae C, Obitz ER, Holm EA, Jemec GBE, Sølvsten H, Ibsen HH, Knudsen L, Jensen P, Petersen JH, Menné T, Baadsgaard O. HuMax-CD4: A Fully Human Monoclonal Anti-CD4 Antibody for the Treatment of Psoriasis Vulgaris. In: *Archives of Dermatology* 2003; 139(11): 1433-1439.
- (278) Smit JV, Franssen ME, de Jong EM, Lambert J, Roseeuw DI, De Weert J, Yocum RC, Stevens VJ, van de Kerkhof PC. A phase II multicenter clinical trial of systemic bexarotene in psoriasis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51(2): 249-256.
- (279) Snellman E, Maljanen T, Aromaa A, Reunanen A, Jyrkinen-Pakkasvirta T, Luoma J. Effect of heliotherapy on the cost of psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 1998; 138(2): 288-292.
- (280) Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M. Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicentre Cost-of-Illness Study. In: *Dermatology* 2005; accepted for publication.
- (281) Spuls PI, Whitkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis: reply. In: *British Journal of Dermatology* 1998; 139(4): 757-758.
- (282) Statistisches Bundesamt (Hrsg.). *Berufe des Gesundheitswesens 2000, Fachserie 12, Reihe 5*. Wiesbaden 2002.
- (283) Statistisches Bundesamt (Hrsg.). *Grunddaten der Krankenhäuser und Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen 2002, Fachserie 12, Reihe 6.1*. Wiesbaden 2004.
- (284) StClair EW. Infliximab treatment for rheumatic disease: clinical and radiological efficacy. In: *Annals of the rheumatic diseases* 2002; 61 Suppl 2: ii67-ii69.
- (285) Stern RS. Long-term use of psoralens and ultraviolet A for psoriasis: evidence for efficacy and cost savings. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 1986; 14(3): 520-526.
- (286) Stern RS. The benefits, costs and risks of topical tar preparations in the treatment of psoriasis: considerations of cost effectiveness. In: *Annals of the Academy of Medicine* 1988; 17(4): 473-476.
- (287) Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Effect of methoxsalen photochemotherapy on cost of treatment for psoriasis. An example of technological assessment. In: *Journal of the American Medical Association* 1981; 245(19): 1913-1918.
- (288) Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. In: *Archives of Dermatology* 1998; 134(12): 1582-1585.

- (289) Stinco G, Bragadin G, De F, V, Frattasio A, Patrone P. Combination phototherapy of psoriasis with tazarotene and UVB. In: *Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica* 1999; 8(3): 110-115.
- (290) Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Rheumatic diseases - surgical treatment. A systematic literature review by SBU--the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 2000; 294(Supplementum): 1-88.
- (291) Swinkels OQJ, Prins M, Veenhuis RT, De Boo T, Gerritsen MJP, Van Der Wilt GJ, Van De Kerkhof PCM, Van Der Valk PGM. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care instruction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. In: *European journal of dermatology* 2004; 14(3): 159-165.
- (292) Syed TA, Hadi SM, Qureshi ZA, Nordstrom CG, Ali SM. Management of psoriasis vulgaris with methotrexate 0.25% in a hydrophilic gel: A placebo-controlled, double-blind study. In: *Journal of Cutaneous Medicine & Surgery* 2001; 5(4): 299-302.
- (293) Taylor CR, Baron ED. Hand and foot PUVA soaks: An audit of the Massachusetts General Hospital's experience from 1994 to 1998. In: *Photodermatology, photoimmunology and photomedicine* 1999; 15(5): 188-192.
- (294) Thaçi D, Bräutigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. In: *Dermatology* 2002; 205(4): 383-388.
- (295) The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA). A systematic review of the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of efalizumab and etanercept within their licensed indications for the treatment of psoriasis. - NICE Technology Assessment Report (project). Southampton 2006.
- (296) Tjioe M, Smits T, Van d, Gerritsen MJP. The differential effect of broad band vs. narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation. In: *Experimental dermatology* 2003; 12(6): 729-733.
- (297) Tlacuilo-Parra JA, Guevara-Gutierrez E, Rodriguez-Castellanos MA, Ornelas-Aguirre JM, Barba-Gomez JF, Salazar-Paramo M. Leflunomide in the treatment of psoriasis: results of a phase II open trial. In: *British Journal of Dermatology* 2004; 150(5): 970-976.
- (298) Todd C. Tazarotene scales ahead in psoriasis costeffectiveness stakes. In: *Inpharma weekly* 1998; 1135: 7-7.
- (299) Toenders W. Onderzoek naar effectiviteit en doelmatigheid van orale behandeling van ernstige psoriasis met methotrexaat en cyclosporine A. Amstelveen 2002.
- (300) Touw CR, Koopmanschap MA. Costs of psoriasis in the Netherlands [Dutch]. In: *Nederlands Tijd Dermatol Venereol* 1998; 8: 215-219.
- (301) Toy BR, Spellman MC, Goltz RW. Dermatologists vs. family physicians: Cost-effectiveness in the treatment of psoriasis. In: *Journal of Investigative Medicine* 1998; 46(1): 76A (Kurzzusammenfassung).
- (302) Traupe H, Robra BP. Schuppenflechte. In: Robert-Koch-Institut (Hrsg.). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Heft 11, Berlin 2002: 1-15.
- (303) Turner RJ, Walshaw D, Diffey BL, Farr PM. A controlled study of ultraviolet A sunbed treatment of psoriasis. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 143(5): 957-963.
- (304) van de Kerkhof P. Vitamin D and systemic therapy. In: *Cutis* 2002; 70(5 Supplement): 16-20.

- (305) Walley T. Why health economics matter. In: Journal of Dermatological Treatment 1999; 10(Supplement 1): S3-S7.
- (306) Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. In: Clinical Therapeutics 2003; 25(10): 2487-2505.
- (307) Weinrauch L. The cost of psoriasis treatment at the Dead Sea. In: International journal of dermatology 1996; 35(2): 150-151.
- (308) Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. In: Journal of the American Academy of Dermatology 1993; 28: 454-459.
- (309) Wiedow O, Streit V. Sole-UV-Therapie. In: Fortschritte der Praktischen Dermatologie und Venerologie 1999; 376-378.
- (310) Wilhelm H, Meyer H, Schröpl F. Thermalsole-Phototherapie. Hannover 1987.
- (311) Wolff K. Quo vadis dermatology: A scenario for the future. In: Journal of the American Academy of Dermatology 2003; 48(4): 605-608.
- (312) Woo WK, McKenna K. Psoriasis patients improve faster and require less ultraviolet B using combination TL-01 phototherapy and calcipotriol. In: British Journal of Dermatology 2002; 147(Supplement 62): 100 (Kurzzusammenfassung).
- (313) Woo WK, McKenna KE. Combination TL01 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis: A prospective randomized placebo-controlled clinical trial. In: British Journal of Dermatology 2003; 149(1): 146-150.
- (314) Wyeth Europa Ltd (Hrsg.). Fachinformation Enbrel. 2005 <http://fachinfo.de> (28.10.2005).
- (315) Yilmaz E, Yilmaz F, Yerebakan O. Re-PUVA therapy for psoriasis vulgaris: an effective choice. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
- (316) Youn JI, Park BS, Park SB, Kim SD, Suh DH. Comparison of calcipotriol-PUVA with conventional PUVA in the treatment of psoriasis. In: The Journal of dermatological treatment 2000; 11: 125-130.
- (317) Youn JI, Park JY, Rim JH, Choe YB. The effect of addition of calcipotriol ointment to narrow-band ultraviolet B phototherapy in psoriasis patients. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
- (318) Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. In: American Journal of Clinical Dermatology 2003; 4(7): 441-447.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.