



Topische Langzeittherapie der Psoriasis mit Vitamin-D₃-Analoga, Kortikosteroiden und deren Kombinationen: Positionspapier zu Evidenz und praktischer Anwendung

Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D₃ analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice

Matthias Augustin¹, Ulrich Mrowietz², Bernd Bonnekoh³, Thomas Rosenbach⁴, Diamant Thaçi⁵, Michael Reusch⁶, Michael Ardabili⁷, Kristian Reich⁸

- (1) Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- (2) Psoriasis-Zentrum Kiel, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- (3) Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- (4) Hautarztpraxis, Osnabrück
- (5) Zentrum für Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- (6) Dermatologische Gemeinschaftspraxis am Tibarg, Hamburg
- (7) Gemeinschaftspraxis Dr.med. Ardabili – Dr.med.Niesmann, Bochum
- (8) Dermatologikum Hamburg

Zusammenfassung

Hintergrund: Aktuelle Daten aus der Versorgungsforschung zeigen, dass Vitamin-D₃-Analoge, Kortikosteroide und deren fixe Kombinationen in der topischen Langzeittherapie der Psoriasis sehr unterschiedlich eingesetzt werden.

Zielsetzung: Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz zur topischen Langzeittherapie mit Vitamin-D₃-Analoge, Kortikosteroiden und deren Kombinationen bei der Psoriasis vulgaris und der Kopfhaut-Psoriasis und Entwicklung einer Praxisempfehlung.

Methodik: Systematische Literaturrecherche in PubMed® und Embase® und informeller Expertenkonsens.

Ergebnisse: Die Suchstrategie ergab insgesamt 21 relevante Arbeiten. Die beste Evidenz in der topischen Langzeittherapie lag für die Fixkombination aus Calcipotriol und Betamethason vor. In direkten Vergleichsstudien zeigte diese Fixkombination bei der Psoriasis vulgaris eine überlegene Verträglichkeit und Wirtschaftlichkeit im Vergleich zu den Monopräparaten. Bei der Kopfhaut-Psoriasis war die Fixkombination in Gelformulierung der Calcipotriol-Monotherapie überlegen. Feste, einfache Anwendungsschemata zeigten einen höheren Therapieerfolg als Bei-Bedarf-Therapien.

Praxisempfehlungen: Patienten müssen aktiv in die Wahl der Therapie, der Grundlage und der Anwendungsweise einbezogen werden. In der Praxis haben sich neben der Langzeittherapie mit der Fixkombination auch andere Therapieschemata unter Einbeziehung der Calcipotriol-Monotherapie bewährt. Aufgrund des guten Nutzen-Risiko-Profiles in Studien zur Erhaltungstherapie und aufgrund der höheren Wirtschaftlichkeit ist im Anschluss an die Initialtherapie eine 1- bis 2-mal wöchentliche Applikation der Fixkombination zu empfehlen.

Summary

Background: Current data from daily practice show that vitamin D₃ analogues, corticosteroids and their fixed combination products are used heterogeneously for topical long-term treatment of psoriasis.

Aim: To evaluate scientific evidence about topical long-term therapy with vitamin D₃ analogues, corticosteroids and their two-compound-products in psoriasis vulgaris and scalp psoriasis and to develop daily practice recommendations.

Methods: Systematic literature review via PubMed® and Embase® and informal expert consensus.

Results: The search strategy identified 21 relevant clinical trials. Best evidence regarding topical long term treatment was available for the two-compound-formulation containing calcipotriene and betamethasone. In a comparative trial in psoriasis vulgaris the two-compound-formulation showed superior tolerability and cost effectiveness compared to monotherapy. In scalp psoriasis the two-compound-gel was superior compared to calcipotriene monotherapy. Standardized and simplified treatment application modes resulted in a better clinical outcome comparing to on - demand therapies.

Daily practice recommendations: Patients should be proactively involved in the choice of treatment, formulation and mode of application. Besides long term treatment with the two-compound formulation other treatment regimens including calcipotriene monotherapy can also be considered. Due to a favorable risk-benefit ratio in maintenance trials and due to better cost-effectiveness the application of two-compound-products once or twice a week after initial therapy is recommended.

Hintergrund/Einleitung

Topische Vitamin-D₃-Analoga und deren fixe Kombinationen mit topischen Glukokortikosteroiden (nachfolgend Kortikosteroide genannt) werden in der S3-Leitlinie als Behandlungsstandards zur Induktionstherapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis empfohlen [1]. Aktuelle Versorgungsforschungsdaten aus 681 deutschen dermatologischen Praxen zeigen eine sehr hohe Verbreitung der topischen Therapie mit Vitamin-D₃-Analoga bei zugleich hoher Variation der Anwendungsweise [2]. Ungleich ausgeprägt waren die Anteile an Erst- und Folgetherapien der Kortikosteroid- und Vitamin-D₃-Analoga, die Verteilung von Monotherapie mit Vitamin-D₃-Analoga vs. Kombinationen mit Kortikosteroiden sowie die Anteile an fixer vs. freier Kombinationen derselben. Auch wurden die Anwendungsdauer und die Abfolge von Kortikosteroid- und Vitamin-D₃-Analoga-Therapien unterschiedlich gepflegt. Konkrete Empfehlungen für die Langzeitbehandlung der Psoriasis mit diesen Substanzen liegen in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis nicht vor.

Zielsetzung

Das vorliegende Positionspapier soll nach systematischer Literaturrecherche die bestehende Evidenz zur topischen Langzeittherapie der Psoriasis vulgaris und Kopfhaut-Psoriasis mit Vitamin-D₃-Analoga, Kortikosteroiden und deren Kombinationen bewerten und noch bestehenden Forschungsbedarf aufzeigen.

Die auf dieser Basis erarbeiteten Therapieempfehlungen sollen dazu beitragen, die topische Langzeittherapie der Psoriasis zu standardisieren und Grundlagen für zukünftige klinische Studien zu legen.

riasis zu standardisieren und Grundlagen für zukünftige klinische Studien zu legen.

Methodik

Die Entwicklung des Positionspapiers wurde zweistufig durchgeführt:

1. Systematische Literaturrecherche in den internationalen medizinischen Online-Datenbanken inklusive adjustierter Effektivitäts- und Verträglichkeitsanalysen
2. Expertenreview der Datenlage und gemeinsame Entwicklung und Konsentierung von Praxisempfehlungen im Rahmen eines Expertentreffens

Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien

In dieses Positionspapier wurden nur Interventionsstudien eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- ▶ Prospektive, ausschließlich an Erwachsenen durchgeführte Studien.
- ▶ Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis an Stamm und Extremitäten und/oder der Kopfhaut. Studien zur Psoriasis pustulosa und erythrodermischen Psoriasis wurden ausgeschlossen.
- ▶ Studien, die ausschließlich eine topische Therapie mit einem Vitamin-D₃-Analogon, einem Kortikosteroid oder einer freien oder fixen Kombinationen derselben untersuchten.
- ▶ Studien, in denen die topische Therapie primär als kontinuierliche Erhaltungstherapie eingesetzt worden war

Tabelle 1 Anzahl der Treffer der Suchstrategie für topische Langzeittherapie bei Psoriasis mit Vitamin-D₃-Analoga, deren Kombinationen und Kortikosteroiden.

#	Suchbegriff und Kombination	PubMed® Treffer ¹	Embase® Treffer ²
1	“psoriasis” AND “clinical trial” (Publication type)	2 768	5 682
2	“vitamin* d” OR “calcipotriol” OR “tacalcitol” OR “calcitriol” OR “steroid*” OR “cortison*” OR “betamethason*” OR “flumethason*” OR “prednisolon*” OR “prednicarbat*” OR “hydrocortison*” OR “fluticason*” OR “clobetasol*” OR “mometason*” OR “halobetasol*”	190 136	2 559 930
3	“long term” OR “maintenance treatment” OR “24 weeks” OR “25 weeks” OR “26 weeks” (...) OR “54 weeks” OR “6 months” OR “7 months” OR “8 months” (...) OR „24 months“ OR “1 year*” OR “2 year*” OR “3 year*”	1 078 587	3 149 928
4	#1 AND #2 AND #3	62	217

¹Datenbank: MEDLINE®
²Datenbanken: BIOSIS Previews®, Embase®, International Pharmaceutical Abstracts, PASCAL, SciSearch®

(z. B. tägliche Anwendung, bei Bedarf Anwendung, 1- bis 2-mal wöchentliche Anwendung).

- ▶ Studien mit einer Mindesttherapiedauer von 24 Wochen.
- ▶ Studien, in denen ein validiertes, reproduzierbares Effektmaß mittels Score (PASI, TSS, PGA, TLA, BSA, DLQI) angegeben war (wenn Effektivität der primäre Endpunkt war).
- ▶ Studien, die in englischer oder deutscher Sprache vorlagen.

Methodik der Literaturrecherche

Die Methodik der Literaturrecherche orientierte sich am Vorgehen der S3-Leitlinie der Psoriasis vulgaris [3]. Die Literatursuche wurde in den Datenbanken PubMed® und Embase® durchgeführt (Tabelle 1). Erfasst wurden Studien aus einem Zeitraum von 1971 bis August 2013. Jeder der gefundenen Treffer wurde hinsichtlich obiger Einschlusskriterien mittels standardisierten Literaturbeurteilungsformularen bewertet und in Evidenztabelle übertragen [3]. Um auch Studien zu identifizieren, die nicht in PubMed®/ Embase® gelistet sind, wurden zusätzlich die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien gesichtet.

Bewertung des Evidenzgrads

Der Evidenzgrad der Studien wurde analog dem Vorgehen bei der S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris beurteilt [3] (Tabelle 2).

Bewertung von Effektivität und Verträglichkeit

Im Rahmen des Expertenkonsensus wurde festgelegt, dass als primärer Parameter für die Effektivität in der

Tabellenübersicht (Tabelle 3–5) das allgemeines Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA) verwendet werden sollte, da dieses – im Gegensatz zu anderen gängigen Effektivitätsparametern – in den meisten der eingeschlossenen Studien erfasst worden war. Es wurde zunächst immer der in der Originalstudie publizierte Effektivitätswert zum PGA dargestellt. Die adjustierte Effektivität sollte eine bessere Einordnung der Effektivität innerhalb des jeweiligen Evidenzniveaus erlauben. Hierzu wurden jeweils die 50 % positiveren Beurteilungen des PGAs ausgewertet (bei 6-stufiger Skala wurden die drei besten Beurteilungen, z. B. „abgeheilt“, „sehr mild“ oder „mild“ ausgewählt, bei 4-stufiger Skala die zwei besten Beurteilungen, z. B. „exzellent“ und „gut“). Diese Ansprechraten wurden grundsätzlich in Bezug auf die Intention-to-Treat-(ITT)-Population berechnet. Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Auswertungen wurden ebenfalls – wenn vorhanden – für die Darstellung der adjustierten Effektivität bevorzugt.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden immer als Anteil der Patienten mit UEs dargestellt. Es wurden grundsätzlich alle UEs – mit und ohne kausalen Zusammenhang – erfasst. Die häufigsten lokalen UEs an der Haut wurden separat und wenn möglich nach Irritation (Irr.), Verschlechterung der Psoriasis (Pso.) und kortikoidspezifische Hautreaktionen (Kort.) differenziert dargestellt. Systemische UEs (Laborveränderungen) waren sehr selten und wurden – wenn vorhanden – nur im Text beschrieben. Alle Prozentangaben in den Tabellen wurden auf die ITT-Population oder dem Safety-Data-Analysis-Set oder – wenn beides nicht angegeben – auf die initial eingeschlossene Patientenzahl bezogen.

Tabelle 2 Bewertung der Evidenzkriterien entsprechend der S₃-Leitlinie der Psoriasis.

Evidenzkriterien	Evidenzgrad
Metaanalyse, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A2-Level beinhaltet, wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind	A ₁
Randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studie von guter Qualität (z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichender Umfang)	A ₂
Randomisierte, klinische Studie von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studie (nicht-randomisiert: Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studie)	B
Nicht-vergleichende Studie	C

Ergebnisse

Insgesamt wurden k = 62 Publikationen in PubMed® bzw. k = 217 Publikationen in Embase® zum Thema gefunden. Von diesen erfüllten 17 bzw. 15 Studien die Einschlusskriterien für dieses Positionspapier (Abbildung 1). Zusätzlich wurden noch zwei Studien [4, 5] über den Abgleich der Literaturverzeichnisse identifiziert, so dass 21 Studien für die Beurteilung der topischen Langzeittherapie herangezogen werden konnten. Davon untersuchten 18 Studien die Plaque-Psoriasis an Extremitäten und Rumpf [4–25] und zwei Studien die Psoriasis der Kopfhaut [26–28]. Eine Studie schloss beide Formen der Psoriasis ein [29]. Nur drei dieser Studien [7, 8, 26–28] waren nach den Kriterien einer randomisierten, doppelblinden und klinisch vergleichenden Studie mit guter Qualität (Evidenzniveau A₂) durchgeführt worden.

Die höchste Evidenz mit insgesamt k = 12 Studien für die topische Langzeittherapie lag für den Wirkstoff Calcipotriol und dessen Kombinationen (k = 5) vor, während die Langzeitanwendung für Tacalcitol (k = 4) und Calcitriol (k = 1) nur in offenen, nicht randomisierten Beobachtungsstudien des Evidenzgrades C untersucht wurde. Bei den topischen Kortikosteroiden hatten vor allem Betamethason (k = 3 Kombinationsstudien mit Calcipotriol, k = 3 in Monotherapie) und Clobetasol (k = 1 Kombinationsstudie mit Calcipotriol, k = 3 in Monotherapie) eine nennenswerte Evidenz für die Erhaltungstherapie der Psoriasis. In Tabellen wurden für die Psoriasis vulgaris jeweils die Monotherapiestudien zu den topischen Vitamin-D₃-Analoga (Tabelle 3), deren Kombinationen (Tabelle 4) und topischen Kortikosteroiden (Tabelle 5) zusammengefasst.

Die Studien zur Kopfhaut-Psoriasis wurden separat in Tabelle 6 dargestellt.

Monotherapie mit Vitamin-D₃-Analoga in der Langzeittherapie der Psoriasis vulgaris (Tabelle 3 und 4)

Die erste offene Pilotstudie zur topischen Langzeitanwendung von Calcipotriol 50 µg/g wurde 1991 von Kragballe et al. an 15 Patienten mit Psoriasis vulgaris über sechs Monate durchgeführt [22]. Am Ende der Studie zeigten 80 % der Patienten ein mindestens moderates Ansprechen auf die Therapie bei guter Verträglichkeit. Es folgten zahlreiche weitere nicht randomisierte, offene Beobachtungsstudien (Evidenzniveau C) zu Calcipotriol 50 µg/g [4, 11, 20, 21, 29], Calcitriol 3 µg/g [17–19] und Tacalcitol 4–20 µg/g [9, 13–16]. Die deutlichsten Befundbesserungen nach topischer Vitamin-D₃-Therapie waren vor allem in den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn beobachtet worden [11, 20], danach war die weitere Besserung des Hautzustands nur noch gering.

In verblindeten Studien konnte nach vierwöchiger Induktion mit der Fixkombination aus Calcipotriol 50 µg/g und Betamethasondipropionat (BMD) 0,5 mg/g unter der fortgeführten Erhaltungstherapie mit Calcipotriol 50 µg/g Monotherapie nach 52 Wochen bei 56 % (adj. Effektivität) [7] bis 58 % (adj. Effektivität) [12] der Patienten ein mindestens zufriedenstellendes Therapieergebnis erzielt werden (Tabelle 4). Dagegen lag in den offenen Beobachtungsstudien (Tabelle 3) das adjustierte Ansprechen höher: 78 % [21] bzw. 80 % [22] unter Calcipotriol, während unter der Standarddosis von Tacalcitol (4 µg/g) das adjustierte Ansprechen zwischen 56–59 % [9, 14] lag, das unter der höheren Dosierung (20 µg/g) mit 69 % [13] entsprechend höher war. Unter Calcitriol 3 µg/g lag das adjustierte Ansprechen bei 40 % [17–19].

In allen Studien zeigten sich keine schweren unerwünschten Ereignisse (sUEs), die in einem kausalen Zusammenhang mit der topischen Vitamin-D₃-Therapie standen. Unter Calcipotriol wurden UEs in einer Häufigkeit zwischen 30 % und 40 % beobachtet (Tabelle 3). Lokale UEs der Haut traten in 20–32 % der Fälle auf. Unter Tacalcitol war das Auftreten von Haut-UEs dosisabhängig: 38 % unter der 20 µg/g [13] und 18 % unter der 4 µg/g Dosierung [14]. Unter Calcitriol-Therapie wurden nur in 15 % der Fälle Haut-UEs beobachtet, dagegen traten hier in einigen wenigen Fällen (2 %) leichte Hyperkalzämien auf [17–19], die sich aber trotz Fortführung der Therapie von alleine wieder normalisierten. Lediglich bei der Gabe von Tacalcitol in höherer Dosis (20 µg/g) wurde eine signifikante Erniedrigung von Parathormon und 1-alpha,25-(OH)₂D₃-Serumspiegel gemessen, doch auch hier blieb die Kalzium-Homöostase erhalten [13].

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Studien mit und ohne Positiv-Responder-Selektion war bei Studienende nicht festzustellen.

Tabelle 3 Studienübersicht zur Langzeitbehandlung der Psoriasis vulgaris mit topischen Vitamin-D₃-Analoga in Monotherapie.

Design	Effektivität (Arzteinschätzung)					Verträglichkeit		
	Effektmaß und primärer Endpunkt	Effektivität gem. Studie	Adjustierte Effektivität (nach Evidenzniveau)	UE (%)	UE (Haut) (%)	Drop-out		
Miyachi 2002 [13]	n 154 Schweregrad bei Einschluss Mittl. PASI 21,38 26 ⁺ Therapiedauer in Wochen Tacalcitol 20 µg/g 1 x tgl. Dosisung Randomisierung Verbindung ITT Responder Selektion	PGA Verbesserung (6-Pkt.-Skala) Endpunkt: % mit Abheilung oder deutlich/mod. Verbesserung	69 % (ITT) 45 % Pat. (ITT)	n.a. in % Pat.	38 %	25 %		
Lambert 2002 [14]	n 157 Schweregrad bei Einschluss Mittl. PASI 9,36 24 Therapiedauer in Wochen Tacalcitol 4 µg/g 1x tgl. Dosisung Randomisierung Verbindung ITT Responder Selektion	PGA Schweregrad (4-Pkt.-Skala) Endpunkt: % mit Schweregrad exzellent/gut oder mod.; Reduktion des mittl. PASI	88 % (PP) PASI-Reduktion 67 %	56 % (PP)	n.a.	18 %	48 %	
van de Kerkhof 2002 [15, 16]	n 197 Schweregrad bei Einschluss Mittl. PASI 4,6 72 Therapiedauer in Wochen Tacalcitol 4 µg/g 1 x tgl. [†] Dosisung Randomisierung Verbindung ITT Responder Selektion	PGA Ansprechen (4-Pkt.-Skala) Endpunkt: % mit exzellenten/guten oder moderatem Ansprechen; PASI	90 % (PP) PASI: 4,6 → 3,25	n.a. ^{§§}	21 %; 15 % Irr; 3 % Pso	42 %	42 %	
van de Kerkhof 1997 [9]	n 58 Schweregrad bei Einschluss SumScore 7,9 60 Therapiedauer in Wochen Tacalcitol 4 µg/g 1 x tgl. ^{††} Dosisung Randomisierung Verbindung ITT Responder Selektion	PGA Ansprechen (4-Pkt.-Skala) Endpunkt: % sehr gutes/gutes/mod. Ansprechen; Symptom-Score	95 % (PP)	59 % (ITT)	26 %	14 %	28 %	
Langner 1996 [18]	n Mod. (41%), schwer 78 Therapiedauer in Wochen Calcitriol 3 µg/g 2 x tgl. Dosisung Randomisierung Verbindung ITT Responder Selektion	PGA Verbesserung (6-Pkt.-Skala) Endpunkt: % mit Abheilung, deutlicher oder erheblicher Verbesserung	40 % ⁽⁻⁾ (ITT)	n.a.	15 %	64 %		
van de Kerkhof 1996 [19]	n 253 Schweregrad bei Einschluss Mod. (43%), sehr schwer (4%) W 54 Therapiedauer in Wochen Calcitriol 3 µg/g 2 x tgl. Dosisung Randomisierung Verbindung ITT Responder Selektion	Endpunkt: % mit Abheilung, deutlicher oder erheblicher Verbesserung	40 % ⁽⁻⁾ (ITT)	n.a.	15 %	64 %		
Gerritsen 2001 [17]	n 253 Schweregrad bei Einschluss Mod. (43%), sehr schwer (4%) W 54 Therapiedauer in Wochen Calcitriol 3 µg/g 2 x tgl. Dosisung Randomisierung Verbindung ITT Responder Selektion	Endpunkt: % mit Abheilung, deutlicher oder erheblicher Verbesserung	40 % ⁽⁻⁾ (ITT)	n.a.	15 %	64 %		

Tabelle 3 Fortsetzung.

Design	Effektivität (Arzteinschätzung)					Verträglichkeit					
	Endpunkt	Effektivität gem. Studie	Adjustierte Effektivität (nach Evidenzniveau)	UE (%)	UE (Haut) (%)	Drop-out					
Barnes 2000 [29]	n 202	Schweregrad bei Einschluss 52	Therapiedauer in Wochen 52	Dosierung Calcipotriol 50 µg/g Creme (Körper) 2 x tgl. Calcipotriol 50 µg/g Lösung (Kopf) 2 x tgl.	Randomisierung —	Verblindung —	ITT —	Responder Selektion —	Körper: mod. PASI; PaGA Endpunkt:(kursiv) PASI Reduktion; PASI 6,8 → 2,6	n.a. in % Pat. n.a. in % Pat.	n.a. in % Pat. 32 %
Cullen 1996 [11]	397	Mittl. PASI 6,8	52	Calcipotriol 50 µg/g 2 x tgl.	—	—	+	—	50 % Abheilung nach 17 W (ITT) (Median)	n.a. [#] 30 %	26 %
Ellis 1995 [4]	330	Mittl. PASI 4,18	48	Erhaltungstherapie von Calcipotriol-Responder mit Calcipotriol 50 µg/g 2 x tgl. [#] Erhaltungstherapie von Dithranol Non-Respon- der mit Calcipotriol 50 µg/g 2 x tgl. [#]	—	—	—	—	98 % (PP) PASI 3,23 → 3,59 n.a. [§]	37 %	15 % Irrr; 38 % 12 % Pso.
Ramsay 1994 [20]	167	Mittl. PASI 3,90	52	Calcipotriol 50 µg/g 2 x tgl. ^(*)	—	—	+	—	96 % (PP) PASI 5,31 → 3,63 Endpunkt: % gutes/zufrie- denstellendes Ansprechen; PASI PGA Ansprechen (3-Pkt.-Skala) Endpunkt: % gutes/zufrie- denstellendes Ansprechen; PASI	n.a. [§] 32 %	24 % 25 % Irrr.

Tabelle 3 Fortsetzung.

Design	Effektivität (Arzteinschätzung)					Verträglichkeit			
	Drop-out	UE (%)	UE (Haut) (%)	Adjus- tierte Effektivität (nach Evidenzniveau)	Effektivität gem. Studie	Az	B	C	
Poyner 1993 [21]	n 203	Schweregrad bei Einschluss Mild (8 %), mod. (63 %), schwer (29 %)	Therapiedauer in Wochen 48	Dosierung Calcipotriol 50 µg/g 2 x tgl.	PGA Schweregrad (4-Pkt.-Skala) 78 % (vs. 8 % am Endpunkt: % mit abgeheil- ter oder milder Pso.	78 %	41 %	20 % Irr.; 10 % Pso.	29 %
Kragballe 1991 [22]	n 15	Schweregrad bei Einschluss 14 % KO	Therapiedauer in Wochen 26 W	Dosierung Calcipotriol 50 µg/g 2 x tgl. ⁽⁺⁾	PGA Verbesserung (6-Pkt.-Skala), Symptom- Score (4-Pkt.-Skala) 80 % (ITT) Endpunkt: % Pat. mit mind. moderater Verbesserung	80 % (ITT)	20 %	20 %; 13 % Irr.	0 %

Abk.: BMD, Betamethasondipropionat; db, doppelblind; ITT, Intention to treat; Irr., irritative Hauterscheinungen; Pso., Verschlechterung der Psoriasis; n.a., nicht ange-
geben; n.s., nicht signifikant; PGA, Physician's Global Assessment; Pkt., Punkt; PP, Per Protocol; UE, unerwünschte Arzneimittelwirkung; W, Woche; WE, Wochenende.
+kontinuierliche Therapie nur bis Woche 26, danach Abbruch bei Abheilung; †Induktion mit Tacalcitol über 12 W; nur Pat. mit > 30 % Symptomreduktion in Erhaltung-
therapie eingeschlossen (77 % d. Pat.); ††Studienteilnehmer aus db, placebokontrollierter Induktionsstudie mit Tacalcitol eingeschlossen. Nach 4 W Pause Einschluss in
offene Anschlussstudie (46 % d. Pat.); ‡keine Angabe von PGA Bewertung pro Skala, Top 2 von 3 Bewertungen ergibt zu positiven Wert für adj. Effektivität; §§keine An-
gabe von PGA pro Skala; Top 3 von 4 Bewertungen ergibt zu positiven Wert für adj. Eff.; ¶Induktion mit Calcipotriol über 8 W, nur zufriedenstellende Ansprecher sind in
Erhaltungstherapie eingeschlossen worden. ##Induktion 8 W mit Dithranol in max. verträglicher Dosierung; nur Dithranol Non-Responder eingeschlossen, k. A. von PGA
Bewertung pro Skala, Top 2 von 3 Bewertungen ergibt zu positiven Wert für adj. Effektivität †)Nur Responder ohne schwere UEs aus Induktionsstudie eingeschlossen.
(+)(+)Patienten hatten bereits auf Calcipotriol angesprochen, aber dann einen Rückfall erlitten; †)Keine Angabe, wie viele der Patienten insgesamt eine Remission erreichten;
Nur 75 Pat. über mind. 12 M therapiert; †)46 abgeheilte Pat. brachen Therapie ab; diese sind nicht in ITT eingeschlossen, sondern als „Abbrecher“ geführt.

Tabelle 4 Studienübersicht zur Langzeitbehandlung der Psoriasis vulgaris mit topischen Vitamin-D₃-Analoga in fixer oder freier Kombination.

Design	n	Schweregrad bei Einschluss	Therapiedauer in Wochen	Dosierung	Effektivität (Arzteinschätzung)				Verträglichkeit									
					Randomisierung	Verblindung	ITT	Responder Selektion	Effektmaß und primärer Endpunkt	Effektivität gem. Studie	Adjustierte Effektivität (nach Evidenzniveau)	UE (%)	UE (Haut) (%)	Drop-out				
Fleming 2010 [6]	19	16 % KO	52	Calcipotriol 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g (fix) 1 x tgl.*							0%							
				Calcipotriol 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g (fix) im 4 wöch. Wechsel mit Calcipotriol 50 µg/g 1 x tgl.*	db	+	-						16% (1/6) Cortisol-Suppression	n.a.	n.a.			
				Calcipotriol 50 µg/g 1 x tägl.**									16% (1/6) Cortisol-Suppression					
Kragballe 2006 [7, 8]	634	mod. (70 %); schwer (30 %)	52	Calcipotriol 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g (fix) im 4 wöch. Wechsel mit Calcipotriol 50 µg/g 1 x tgl.*														
				Calcipotriol 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g (fix) im 4 wöch. Wechsel mit Calcipotriol 50 µg/g 1 x tgl.*	db	+	-						84 % (p = 0,025 vs. C.)	63 % (W52, LOCF)	22 % (p < 0,001 vs. C.)	5 % Pso.; 5 % Kort.; n.s.	5 % Pso.; 5 % Kort.;	30 %
				Calcipotriol 50 µg/g									75 %	62 %	30 %	4 % Pso.; 3 % Kort.	26 %	
				Calcipotriol 50 µg/g 1 x tägl.**														
				Calcipotriol 50 µg/g 1 x tägl.**														

Tabelle 4 Fortsetzung.

Design	Effektivität (Arzteinschätzung)				Verträglichkeit													
	Autor (Jahr)	n	Schweregrad bei Einschluss	Therapiedauer in Wochen	Dosierung	Randomisierung	Verblindung	ITT	Responder Selektion	Effektmaß und primärer Endpunkt	Effektivität gem. Studie	Adjustierte Effektivität (nach Evidenzniveau)	A ₂	B	C	UE (%)	UE (Haut) (%)	Drop-out
Koo (Teil II) 2006 [#] [12]	38	PGA 3,16 mod.	24	Calcipotriol-Salbe 50 µg/g 2 x tgl. an Wochentagen + Clobetasol-Propionat Schaum 0,05 % am WE	+ db	+ +				PGA Schweregrad (6-Pkt.-Skala) Endpunkt: Erhaltung oder Verbesserung der Remission	85 % (PP) (n.s.)	68 % (ITT, LOCF)			n.a.	n.a.	n.a.	32 %
Lebwohl 1998 [#] [10]	40	n.a.	24	Halobetasol 2 x tgl. am WE, Calcipotriol 2 x tgl. unter der Woche	+ db	- +				PGA Schweregrad (6-Pkt.-Skala) Endpunkt: Erhaltung oder Verbesserung der Remission (def. als mind. 75 % Verbesserung od. Wert 2 oder weniger in PGA)	76 % (PP) (p = 0,045)	65 % (ITT, LOCF)			20 %	20 %		10 %

Abb.: BMD; Betamethasondipropionat; C, Calcipotriol; db, doppelblind; fix, fixe Kombination; ITT, Intention To Treat; LOCF, Last Observation Carried Forward; M, Monat; Pso., Verschlechterung der Psoriasis; n.a., nicht angegeben; n.s., nicht signifikant; PGA, Physician's Global Assessment; Pkt., Punkt; PP, Per Protocol; UE, unerwünschte Arzneimittelwirkung; W, Woche; WE, Wochenende.

*Dosierung nach Bedarf; **Nach 4-wöchiger Induktion mit Calcipotriol 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g (fix); #2-teilige Studie: in db Induktionsphase über 2 W erreichte Kombination signifikant höhere Effektivität. Nur Patienten mit 50 % Verbesserung sind in Erhaltungsphase eingeschlossen worden. ##2-teilige Studie: Induktion über 2 W mit Calcipotriol morgens/ Halobetasol abends; nur Patienten mit 50 % Verbesserung sind in Erhaltungsphase eingeschlossen worden (90 % d. Pat.).

Tabelle 5 Studienübersicht zur Langzeitbehandlung der Psoriasis vulgaris mit topischen Kortikosteroiden in Monotherapie.

Autor (Jahr)	n	Schweregrad bei Einschluss	Therapiedauer in Wochen	Dosierung	Randomisierung	Verblindung	ITT	Responder Selektion	Effektivität (Arzteinschätzung)			Verträglichkeit		
									Effektmaß und primärer Endpunkt	Effektivität gem. Studie	Adjustierte Effektivität (nach Evidenzniveau)	UE (%)	UE (Haut) (%)	Drop-out
Katz 1991 [5]	90	abgeheilt -mild	24	Intermitt. aug. BMD 0,05 % Salbe an 3 Folgetagen/W* Intermitt. Placebo an 3 Folgetagen/W*	+	db	+	+	65 % (PP) p = 0,001	62 % (ITT)	0 %	0 %	4 %	
Cornell 1981 [23]	22	> 30 % KO	24	Desoximetason 0,25 % Creme 2 x tgl. Betamethason 17-Vale- rat 0,1 % Creme 2 x tgl.	+	db	-	-	72 % Symptom-Score (5-Pkt.-Skala) Endpunkt: % mit ≥ 50%iger Verbesserung	n.a.**	41 % Cortisol-Suppression	n.a.	7 %	
Corbett 1976 [25]	12	max. 15 % KO	24	Clobetasol-Propionat 0,05 % Salbe 2 x tgl. (unilateral) Betamethason-17-Valerat 0,1 % Salbe 2 x tgl. (unilateral)	SV	db	-	-	42% mit abgeheil- ten oder weniger erhabenen Läsio- nen nach 24 W; 100 % Clobetasol präferiert;	n.a.	0 %	0 %	14 %	
Floden 1975 [24]	29	n.a.	24	Clobetasol-Propionat 0,05 % Salbe 2 x tgl. (unilateral) Fluocinolon-Acetonid 0,025 % Salbe 2 x tgl. (unilateral)	SV	db	-	-	94 % Clobetasol präferiert	n.a.	0 %	0 %	n.a.	

Abk.: aug., augmentiert; BMD, Betamethasondipropionat; db, doppelblind; ITT, Intention to treat; n. a., nicht angegeben; ITT, Intention to treat; n. a., nicht angegeben; PGA, Physician's global Assessment; Pkt., Punkt; PP, per Protocol; SV, Seitenvergleich; UE, unerwünschte Arzneimittelwirkung; W, Woche.
*2-teilige Studie: Offene Screeningphase mit aug. BMD 2 x tgl. über 3–4 W. Nur abgeheilte oder milde Pso.-Patienten in Langzeitbeobachtung eingeschlossen; **PGA wurde nicht erhoben, nur Verbesserung im Symptomscore im Verhältnis zum Ausgangswert.

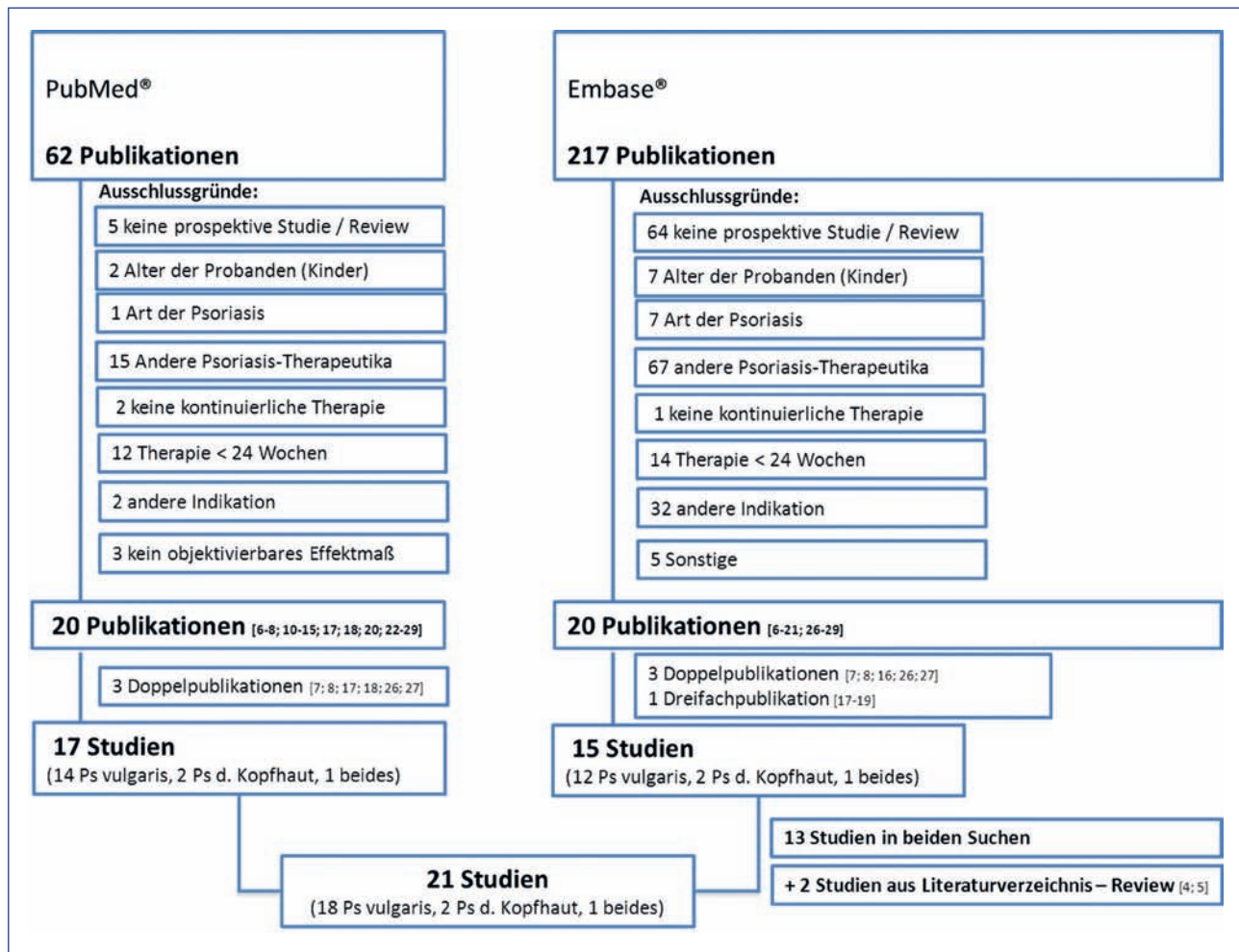


Abbildung 1 Trefferhistorie der Online-Recherche zur topischen Langzeittherapie der Psoriasis mit Vitamin-D₃-Analoga, Kortikosteroiden und Kombinationen derselben (Abk.: Ps, Psoriasis).

(Fix-)Kombinationen aus Calcipotriol plus Kortikosteroid in der Langzeittherapie der Psoriasis vulgaris (Tabelle 4)

Bereits in kleineren doppelblinden Vergleichsstudien von Lebwohl et al. (1998) (n = 44) und Koo et al. (2006) (n = 38) zeigte es sich, dass die Kombination von Calcipotriol mit einem Kortikosteroid (Halobetasol [10] oder Clobetasolpropionat [12]) Vorteile im Vergleich zur Monotherapie bringen konnte. So blieben unter einer Wochenend-Halobetasol-Monotherapie nur 40 % der Patienten über 24 Wochen in Remission, während unter der Kombination mit Calcipotriol an Wochentagen und Halobetasol am Wochenende 76 % (adj. Effektivität 65 %) der Patienten in Remission blieben [10]. Umgekehrt konnten unter einer Calcipotriol-Monotherapie nur 62 % (adj. Effektivität 58 %) der Patienten ihren Zustand halten oder verbessern, während in der Kombination

mit Clobetasol-Propionat-Schaum 85 % (adj. Effektivität 68 %) der Patienten in Remission blieben [12].

Die fixe Kombination aus Calcipotriol und Betamethason bei Psoriasis vulgaris wurde in einer prospektiven, doppelblinden und randomisierten Studie von Kragballe et al. untersucht (n = 634) [7, 8]. Dabei wurde die Fixkombination Calcipotriol 50 µg/g plus Betamethasondipropionat 0,5 mg/g (= Fixkombinationsgruppe) mit einem im Vier-Wochen-Rhythmus zwischen der Fixkombination und Calcipotriol-Monotherapie alternierendem Therapieregime (= alternierende Gruppe) und einer nach vierwöchiger Induktionstherapie mit der Fixkombination folgender Calcipotriol 50 µg/g Monotherapie (= Monotherapiegruppe) verglichen. Obwohl die Studie primär auf die Auswertung der Langzeitsicherheit ausgerichtet gewesen war [8], wurden auch alle vier Wochen Effektivitätsparameter erhoben [7]. Vierundachtzig Prozent der Patienten erzielten während des

Tabelle 6 Studienübersicht zur Langzeitbehandlung der Kopfhaut-Psoriasis mit topischen Vitamin-D₃-Analoga, deren Kombinationen und Kortikosteroiden.

Design	Effektivität (Arzteinschätzung)						Verträglichkeit									
	Autor (Jahr)	n	Schweregrad bei Einschluss	Therapiedauer in Wochen	Dosierung	Randomisierung	Verblindung	ITT	Responder Selektion	Effektmaß und primärer Endpunkt	Effektivität gem. Studie	A ₂	B	C	UE (%)	UE (Haut) (%)
Luger 2008 [28]	869	mod. 56 %; schwer 38%; sehr schwer 7 %	52	Calcipotriol 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g (fix; Gel) 1 x tgl.	Calcipotriol 50 µg/g + db	+	–	–	–	PGA Schweregrad (6-Pkt.-Skala) Endpunkt: % Patienten mit keiner, sehr milder oder milder Psoriasis (über alle Visits pro Patient im Studienzeitraum)	92,3 % (p < 0,001)	69 % (W52, ITT)	17,2 % (p < 0,001)	12 % Irr., 2,6 % Kort.	21 %	
Barnes 2000 [29]	202	mild 31 %; mod. 58 %; schwer 11 %	52	Calcipotriol 50 µg/g Lösung (Kopf) 2 x tgl. Calcipotriol 50 µg/g Creme (Körper) 2 x tgl.	–	–	–	–	–	Kopf: PGA Schweregrad (4-Pkt.-Skala) Endpunkt: % Patienten, die keine Behandlung benötigten (= 0) oder mit mildem Schweregrad (= 1) nach 52 W	75,2 % (Kopf) (PP)	58 % (Kopf) (ITT)	n.a. in % Pat.	n.a. in % Pat.	32 %	
Poulin 2010 [26, 27]	136	abgeheilt, sehr mild oder mild 84 %	24	Clobetazol 0,05 % Shampoo 1 x tgl., wenn Besserung 2 x wöch. Placebo-Vehikel-Shampoo 1 x tgl., wenn Besserung 2 x wöch.	+	db	+	+	+	PGA Schweregrad (6-Pkt.-Skala) Endpunkt: % Patienten, die keinen Rückfall hatten) bei Studienende	40,3 % (p < 0,001)	40,3 % (W26)	42 %	4,5 % Kort.	13 %	

Abk.: BMD, Betamethasondipropionat; db, doppelblind; fix, fixe Kombination; ITT, Intention to treat; Irr., irritative Hauterscheinungen (läsional und periläsional); Kort., Kortikoid assoziierte Haut-UEs; n. a., nicht angegeben; n.s., nicht signifikant; PGA, Physician's Global Assessment; Pkt., Punkt; PP, Per Protocol; UE, unerwünschte Arzneimittelwirkung; W, Woche.

*2-teilige Studie; offene Induktion mit Clobetazol-Shampoo über 4 W; nur Patienten mit einem Schweregrad von 0–2 nach Induktionsphase wurden in die Erhaltungstherapie eingeschlossen.

gesamten Beobachtungszeitraums in der Kombinationstherapie ein zufriedenstellendes Therapieergebnis (adj. Effektivität 63 %) im Vergleich zu 75 % (adj. Effektivität 62 %) in der alternierenden Gruppe und 70 % (adj. Effektivität 56 %) in der Monotherapiegruppe. Die Autoren schlussfolgerten daraus einen Trend, der den Langzeiteinsatz der Fixkombination auch hinsichtlich Effektivität begünstigt. Für eine aussagekräftige Effektivitätsauswertung wäre in dieser Studie allerdings eine Fallzahl von 304–490 (statt 204–213) Patienten pro Vergleichsarm erforderlich gewesen [7].

Zur objektiven Beurteilung von Kortikosteroid-typischen UEs in der Langzeitanwendung der Kombination wurden in dieser Studie alle Hautbefunde zusätzlich von einem unabhängigen Expertenkomitee beurteilt. Insgesamt waren in der Fixkombinationsgruppe signifikant weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (v. a. Brennen, Pruritus, Rötung der Haut) beobachtet worden als in der Monotherapiegruppe (21,7 % vs. 37,9 %, $p < 0,001$) [8]. Dagegen waren Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Kortikosteroid-Gabe (v. a. Hautatrophie und Follikulitis) standen, in der Fixkombinationsgruppe etwas häufiger (4,8 %) als in der alternierenden Gruppe (2,8 %) und der Monotherapiegruppe (2,9 %). Insgesamt war die Häufigkeit gering, der Unterschied nicht signifikant und die beobachteten Symptome überwiegend reversibel – bis auf einen Patienten mit Hautatrophie, der bereits eine über zehnjährige, topische Kortikosteroid-Anwendung vor Studienbeginn hinter sich hatte [8].

Die Patientenzahl in dieser Studie war groß genug kalkuliert, um Schlussfolgerungen für die Verträglichkeit ziehen zu können. Daher legten die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass die Langzeitanwendung der Fixkombination bei Psoriasispatienten – entweder als Dauertherapie oder im vierwöchigen Wechsel – sicher und gut verträglich ist [8]. Eine weitere, kleinere Sicherheitsstudie [6] mit gleichem Design an 19 Patienten mit zum Teil ausgedehnter Psoriasis ergab, dass eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse nach 52 Wochen nicht zu befürchten ist.

Studienergebnisse zur Langzeitanwendung von topischen Kortikosteroiden bei Psoriasis vulgaris (Tabelle 4 und 5)

Zur Langzeitanwendung von topischen Kortikosteroiden in Monotherapie bei der Psoriasis vulgaris liegen lediglich Studien mit relativ geringen Fallzahlen ($n = 12–90$ Patienten) vor [5, 10, 23–25]. Grundsätzlich hängen Effektivität und Sicherheit hier von der Wahl der Substanz, der angewendeten Menge (betroffene Körperoberfläche), der Lokalisation und der Häufigkeit der Anwendung (täglich oder intermittierend) ab. Dementsprechend sind auch die Ergebnisse sehr heterogen. Alle Studien beschränkten sich lediglich auf einen Zeitraum von sechs Monaten und hier ließen sich Abheilungsraten (adj.

Effektivität) zwischen 40 % [10] und 62 % [5] beobachten. Unter kontinuierlicher und großflächiger Anwendung von Desoximetason 0,25 % Creme zweimal täglich zeigte sich bei 72 % eine über 50%ige Verbesserung der Psoriasis, allerdings wurde hier auch bei 41 % der Patienten eine Suppression der HHN-Achse beobachtet, während dies in der gleichen Studie unter Betamethason-17-Valerat nicht beobachtet wurde [23]. In den anderen Langzeitstudien zur topischen Monotherapie mit Kortikosteroiden bei der Psoriasis vulgaris [5, 23–25] war weder unter Betamethason noch unter Clobetasol nach 24 Wochen eine Hautatrophie [5] oder eine Suppression der HHN-Achse beobachtet worden [5, 23–25].

Topische Langzeitbehandlung der Psoriasis der Kopfhaut

Die Effektivität einer Monotherapie mit Calcipotriol 50 µg/g Lösung bei der Psoriasis der Kopfhaut war von Barnes et al. (2002) in einer offenen Studie über 52 Wochen untersucht worden [29]. Die deutlichste Verbesserung wurde hier innerhalb der ersten zehn Wochen beobachtet. Nach 52 Wochen berichteten 75,2 % der Patienten über keine bzw. nur noch leichte Symptome (adj. Effektivität 58 %). Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war eine Reizung der Gesichtshaut, die vor allem in den ersten beiden Wochen der Therapie auftrat.

Luger et al. (2008) untersuchten 869 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Kopfhaut, die entweder mit der Fixkombination aus Calcipotriol 50 µg/g plus Betamethasondipropionat 0,05 mg/g einmal täglich oder mit Calcipotriol 50 µg/g Monotherapie über 52 Wochen lang behandelt wurden [28]. Dabei blieben in der Fixkombinationsgruppe 92,3 % der Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum zufriedenstellend kontrolliert vs. 80,0 % in der Monotherapiegruppe (adj. Effektivität bei Woche 52 lag bei 70 % vs. 46 %). Der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Unter der Fixkombination traten signifikant weniger UEs (v. a. weniger Juckreiz, Hautirritationen, Brennen und Rötung) als unter der Monotherapie auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,73$) zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich typischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen (2,6 % in der Kombinationsgruppe vs. 3 % in der Calcipotriol-Gruppe). Es wurde kein Fall von Hautatrophie beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Langzeitbehandlung der Psoriasis der Kopfhaut mit der Fixkombination in Gelform sowohl hinsichtlich Effektivität als auch hinsichtlich Verträglichkeit einer Calcipotriol-Monotherapie überlegen ist [28] (Tabelle 6).

In der Studie von Poulin et al. wurde die Effektivität der Monotherapie von Clobetasol 0,05 % Shampoo vs. Placebo über 24 Wochen bei mittelschwerer Psoriasis untersucht [26]. Obwohl nur Patienten eingeschlossen wurden, die nach

einer offenen vierwöchigen Induktionsphase mit Clobetasol gut angesprochen hatten, konnten nach sechs Monaten nur 40,3 % der Patienten in Remission gehalten werden ($p < 0,001$ vs. Placebo). Auch hier wurde auf das Auftreten von Kortikosteroid-typischen UEs geachtet: Ein häufigeres Auftreten von Hautatrophie, Teleangiektasien oder Zeichen einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse wurde nicht beobachtet.

Diskussion

Die vorliegende Zusammenstellung zur klinischen Evidenz der topischen Langzeittherapie mit Vitamin-D₃-Analoga, topischen Kortikosteroiden und deren Kombinationen stellt die erste systematische Literaturrecherche und Bewertung zu diesem Thema dar. Im aktuellen Cochrane-Review von Mason et al. (2013) [30] werden zur Langzeittherapie vornehmlich die Arbeiten mit A2-Evidenz besprochen. Eine Empfehlung für die praktische Anwendung lässt sich daraus nur schwer ableiten. Auch in der aktuellen Psoriasis-Leitlinie [1] finden sich keine Empfehlungen zur topischen Langzeittherapie. Vor diesem Hintergrund wurde in einem Expertenkreis diese Literaturrecherche initiiert, deren Ergebnisse mit dem aktuellen Versorgungsstand in Deutschland abgeglichen wurden. Im Rahmen eines Expertentreffens wurden gemeinsame Empfehlungen für die Praxis erarbeitet. In diesem Abgleich können nachfolgende Aussagen festgehalten werden, wobei die Klammern hinter den Punkten den jeweils zugrundeliegenden Evidenzgrad bzw., wenn die Evidenzlage nicht ausreicht, den Expertenkonsensus wiedergeben:

- ▶ Die Langzeittherapie mit topischen Vitamin-D₃-Analoga in Kombination mit Kortikosteroiden ist nach allen vorliegenden Daten wirksam und sicher. (A2, B)
- ▶ Die topische Therapie mit Vitamin-D₃-Analoga und deren Kombinationen kann als Erhaltungstherapie weitergeführt werden. (A2, B)
- ▶ Die bisher beste Evidenz für die topische Langzeittherapie der Psoriasis gibt es für die Fixkombination aus Calcipotriol und Betamethason. (A2)
- ▶ In direkten Vergleichsstudien zeigte sich eine Überlegenheit in der Verträglichkeit der (fixen) Kombinationen gegenüber einer Monotherapie mit Vitamin-D₃-Analoga. (A2, B)
- ▶ In einer Vergleichsstudie zur Erhaltungstherapie bei der Psoriasis des Körpers, d. h. außerhalb der Kopfhaut zeigte sich ein Trend für eine überlegene klinische Wirksamkeit der Fixkombination gegenüber einer Calcipotriol-Monotherapie. (A2)
- ▶ In einer Vergleichsstudie zur Erhaltungstherapie bei der Kopfhaut-Psoriasis zeigte sich eine überlegene klinische Wirksamkeit der Fixkombination in Gelform gegenüber der Calcipotriol-Monotherapie. (A2)

Topische Kortikosteroide in der Langzeitanwendung

Zur Langzeitanwendung von topischen Kortikosteroiden als Monotherapie bei der Psoriasis vulgaris liegen nur kleinere Studien mit Evidenzgrad B vor. Lediglich bei der großflächigen kontinuierlichen Anwendung von Desoximetason 0,25 % Creme wurde eine Suppression der NNR-Achse beobachtet [23], während unter den anderen untersuchten Substanzen (Betamethason-17-Valerat 0,1 % Creme, Betamethasondipropionat 0,05 % Salbe, Clobetasolpropionat 0,05 % Salbe) weder systemische noch lokale Nebenwirkungen beobachtet wurden. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass es unter Langzeitanwendung von Kortikosteroiden bei Psoriasispatienten – insbesondere periläsional – zu Atrophie-Erscheinungen kommen kann.

- ▶ Aufgrund der Datenlage zu den Nebenwirkungen wurde die kontinuierliche und großflächige Anwendung von Desoximetason 0,25 % Creme nicht empfohlen. (B)
- ▶ Klasse-IV-Kortikosteroide als kontinuierliche Monotherapie bei Psoriasis vulgaris können gemäß Fachinformation und heutiger Einschätzung nicht über Zeiträume von mehr als zwei bis vier Wochen bei der Psoriasis vulgaris empfohlen werden (Expertenkonsensus).

Bezüglich der Langzeitanwendung von topischen Kortikosteroiden in den fixen Kombinationen zeigte die derzeitige Datenlage bei Psoriasis im Unterschied zum atopischen Ekzem keine größeren Risiken für das Auftreten von Hautatrophien. Experimentelle Daten lassen vermuten, dass die Kombination von Vitamin D und einem topischen Kortikosteroid einen abmildernden Effekt auf das Atrophie-Risiko hat [31]. Allerdings fehlen Langzeitstudien mit validierten und objektivierbaren Messparametern für die Hautatrophie (wie z. B. Sonographie) oder Erhebungen von Atrophie-Biomarkern.

Dagegen ist bei der Psoriasis der Kopfhaut die Kortikosteroid-Monotherapie für die Langzeitanwendung zugelassen und auch gängige Praxis. Direkte Vergleichsstudien zwischen einem Vitamin-D₃-Analogon in fixer oder freier Kombination und einer Kortikosteroid-Monotherapie liegen derzeit nicht vor. Unsere Auswertungen zur adjustierten Effektivität bei der Kopfhautpsoriasis ergeben einen Trend, der die Anwendung der fixen Kombination in Gelform sowohl der Calcipotriol-Monotherapie als auch der Monotherapie mit Clobetasol-Shampoo 0,05 % überlegen erscheinen lässt (Tabelle 6).

- ▶ Die verfügbare Literatur lässt eine gute Effektivität der Calcipotriol-Betamethason-Fixkombination in Gelform in der Langzeitbehandlung der Kopfhaut-Psoriasis erkennen (A2), die über die Wirksamkeit der Monotherapie hinausgeht.

Wirtschaftliche Faktoren

In der topischen Langzeittherapie spielen neben medizinischen Aspekten auch wirtschaftliche Faktoren eine wichtige Rolle. Kosten- und Effizienzdaten sind dabei für die jeweiligen Gesundheitssysteme spezifisch. Zum Langzeiteinsatz von Vitamin-D₃-Analoga wurden für Deutschland zwei pharmakoökonomische Analysen publiziert [32, 33].

Anhand eines Entscheidungsbaummodells (Markov-Modell) wurde die Kosteneffektivität einer fixen Kombination von Calcipotriol und Betamethason untersucht und der täglichen Therapie mit den beiden Einzelwirkstoffen gegenübergestellt. Die fixe Kombination war über den Simulationszeitraum von 48 Wochen signifikant kosteneffektiver als die nicht-fixe Kombinationstherapie (Gesamtkosten € 571,33 vs. € 705,23; Kosten pro zusätzlichem erscheinungsfreien Tag € 21,38 vs. € 47,07) [33].

In einer weiteren Analyse erwies sich die Fixkombination von Calcipotriol und Betamethason sowohl der nicht-fixen Kombination als auch der Therapie mit Tacalcitol zweimal täglich als wirtschaftlich überlegen. Hier betragen die Gesamtkosten für 48 Wochen € 431,36, € 488,04 bzw. € 652,27, die Kosten pro erscheinungsfreien Tag € 16,14 gegenüber € 32,58 und € 35,80. Dieser pharmakoökonomische Vorteil ergibt sich mit aktualisierten Preisen auch im Jahr 2013 [32].

- ▶ Die fixe Kombination, einmal täglich angewendet, ist wirtschaftlicher als die freie Kombination der Einzelpräparate in jeweils einmal täglicher Anwendung. (C)

Adhärenz-Faktoren

Laut Einschätzung der WHO ist bei chronischen Erkrankungen wie der Psoriasis die Adhärenz einer der wichtigsten Faktoren für die Effektivität einer Therapie [34]. Bei der Psoriasis geht man davon aus, dass in der topischen Therapie 50–60 % der Patienten adhärenz zur Therapie sind [35]. Behandlungsbedingte Adhärenz wird verschlechtert durch geringe, langsam einsetzende Effektivität, schlechte galenische oder kosmetische Eigenschaften, unvorteilhaften Geruch, hohen Zeitaufwand (z. B. zweimal vs. einmal tägliche Applikation), geringe Anwendungsfreundlichkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen. Eine Studie zeigte, dass sich die Adhärenz um 10 % verminderte, wenn sich die Psoriasis um jeweils einen Punkt (auf einer 9-Punkte-Skala) gebessert hatte [36].

In der Arbeit von Sticherling et al. (2012) zur Fixkombination von Calcipotriol 50 µg/g plus Betamethason 50 µg/g in Gelform waren im retrospektiven Vergleich 85,7 % der Patienten nach vier Wochen Anwendung „sehr zufrieden“ oder „zufrieden“, während die vorgängige topische Therapie mit anderen Darreichungsformen (73,6 % Salben, 42,5 % Cremes, 8,7 % Schäume, 2,8 % Lotionen) nur von 27,6 % der Patienten diese Beurteilung erhielt [37]. Die

Gelform schnitt dabei sowohl vom Zeitaufwand (Zeitreduktion von 30 %) als auch von der Handhabung (66,1 % vs. 11,6 % sehr zufrieden) deutlich besser ab als die Vorthherapie mit den anderen Darreichungsformen. Auch bei der Psoriasis der Kopfhaut wurde die vierwöchige Gelapplikation der Fixkombination von 89,5 % der Patienten als effektiver im Vergleich zur topischen Vorthherapie eingeschätzt. 90,4 Prozent der Patienten stufte dabei die Anwendung als sehr einfach bzw. einfach ein [38].

Spezifische Studien zur Therapieadhärenz bei topischen Langzeittherapien liegen nicht vor. Aufgrund der andauernden Behandlungslast, der Chronizität der Erkrankung und des schnell eingetretenen Therapieerfolgs der Induktionstherapie ist mit einer schlechten Adhärenz in der Langzeittherapie zu rechnen. Umso wichtiger ist es, ein effektives, gut verträgliches und anwenderfreundliches Langzeittherapeutikum zu wählen, das vom Patienten akzeptiert und angewendet wird. Idealerweise wird der Patient in die Wahl des Therapeutikums, der passenden Grundlage und des Anwendungsmodus im Sinne des „Patienten-Empowerments“ aktiv einbezogen. Mehrere Studien zeigen, dass bei gemeinsamer Entscheidung von Arzt und Patient die Adhärenz im Langzeitverlauf besser ist [39].

- ▶ Adhärenz ist einer der wichtigsten Faktoren für die Effektivität einer chronischen Therapie. Patienten müssen daher aktiv in die Wahl der Therapie, der Grundlage und des Anwendungsmodus miteinbezogen werden. (C)

Bewertung der Therapieschemata

Neben der Handhabung spielen auch klare Instruktionen und ein einfaches Therapieschema für die Adhärenz eine wichtige Rolle [40]. In den topischen Langzeitstudien von Kragballe et al. und Luger et al. war die Applikation mit einmal täglich „nach Bedarf“ festgelegt [7, 8, 28]. In einer über zwölf Wochen durchgeführten Studie wurde das „Nach-Bedarf-Anwendungsschema“ mit einer wöchentlichen Limitierung der Verwendung (zwei- bis dreimal pro Woche) festgelegt und hat sich für praktische Belange gut bewährt [41]. Eine ebenfalls zwölfwöchige Studie bei Kopfhaut-Psoriasis verglich direkt das klassische „Nach-Bedarf-Anwendungsschema“ der Fixkombination in Gelform mit einem Erhaltungstherapieschema, das die Anwendung der Fixkombination auf zweimal pro Woche festlegte. Dabei zeigte die zweimal pro Woche verabreichte Fixkombinationstherapie einen signifikant ($p < 0,05$) höheren Anteil an Remissionen als eine „nach Bedarf“ angewendete Fixkombinationstherapie [42].

- ▶ Feste, einfache Therapieschemata scheinen einen höheren Therapieerfolg zu erzielen als „Nach-Bedarf-Therapien“. (B)

Es fehlen Studien, die über einen längeren Zeitraum als zwölf Wochen verschiedene Anwendungsmodalitäten

(Re-Induktionstherapie, „Nach-Bedarf“-Therapien) hinsichtlich Effektivität, Sicherheit und Adhärenz untersuchen. Es gibt zudem keine Daten, wann der geeignete Zeitpunkt für den Übergang von der täglichen Therapie in eine z. B. ein- bis zweimal wöchentlich angewendete Erhaltungstherapie ist.

Schlussfolgerung

In der Zusammenschau von Evidenz und Praxiserfahrung können folgende abschließende Expertenempfehlungen zur topischen Langzeittherapie der Psoriasis mit Vitamin-D₃-Analoga und deren Kombinationen gegeben werden:

- ▶ In der Praxis haben sich neben der Langzeittherapie mittels ein- bis zweimal wöchentlicher Anwendung der Fixkombination auch andere Therapieschemata unter Einbeziehung von Calcipotriol-Monotherapie bewährt. (Expertenkonsensus)
- ▶ Aufgrund des guten Nutzen-Risiko-Profiles in Studien zur Erhaltungstherapie mit hoher Evidenz (A2) und aufgrund der höheren Wirtschaftlichkeit (C) ist im Anschluss an die Initialtherapie eine ein- bis zweimal wöchentliche Applikation der Fixkombination zu empfehlen. (Expertenkonsensus)
- ▶ Aufgrund einer hohen Patientenzufriedenheit ist die Gelform der Fixkombination in der Erhaltungstherapie zu empfehlen. (Expertenkonsensus)

Danksagung

Literaturrecherche und Zusammenstellung ebenso wie die Erstellung des Manuskripts wurde unterstützt von Frau Dr. med. Michaela Dippel (MD Medscript & -consult, Bad Dürkheim). Die Kosten wurden von der Firma Leo getragen.

Interessenskonflikt

M. Augustin war als Berater und/oder Redner und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig: Abbott/AbbVie, Almirall-Hermal, Amgen, Biogen Idec, Celgene, Centocor, Janssen-Cilag, Leo Pharma, medac, MSD (ehemals Essex, Schering-Plough), Novartis, Pfizer (ehemals Wyeth).

U. Mrowietz war als Berater und/oder Redner und/oder Empfänger von Forschungsunterstützungen und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig: Abbott/AbbVie, Almirall-Hermal, Amgen, BASF, Biogen Idec, Celgene, Centocor, Eli Lilly, Forward Pharma, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Medac, MSD, Miltenyi Biotech, Novartis, Pfizer, Teva, VBL, Xenoport.

B. Bonnekoh war als Berater und/oder Redner und/oder Empfänger von Forschungsunterstützungen und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig:

Abbott/AbbVie, Biogen Idec, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis, Pfizer.

T. Rosenbach war als Berater und/oder Redner und/oder Empfänger von Forschungsunterstützungen und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig: Abbvie, Biogen-Idec, Janssen-Cilag, Leo, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer.

D. Thaci war als Berater und/oder Redner und/oder Empfänger von Forschungsunterstützungen und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig: Abbott/AbbVie, Almirall-Hermal, Amgen, Biogen Idec, Celgene, Centocor, Eli Lilly, Forward Pharma, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Maruho, Meda, Medac, Mitsubishi Pharma,, MSD, Novartis, Pfizer, VBL.

M. Reusch war als Berater und/oder Redner und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig: AbbVie, Janssen-Cilag, Leo, Novartis.

M. Ardabili war als Berater und/oder Redner und/oder Empfänger von Forschungsunterstützungen und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig: Amgen, Biogen-Idec, Janssen-Cilag, Leo, Novartis, Pfizer.

K. Reich war als Berater und/oder Redner und/oder Empfänger von Forschungsunterstützungen und/oder Teilnehmer an klinischen Studien für folgende Firmen tätig: Abbvie, Amgen, Biogen-Idec, Celgene, Centocor, Covagen, Forward Pharma, GSK, Janssen-Cilag, Leo, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Vertex, Takeda.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Matthias Augustin
Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm)
Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52
20246 Hamburg

E-Mail: m.augustin@derma.de

Literatur

- 1 Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. S₃-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris –Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10 Suppl 2: S1–S95.
- 2 Krensel M, Reich K, Bonnekoh B et al. Characterization of topical treatment for mild psoriasis by dermatologist in Germany [accepted at “Acta Dermatol Venereol” on 24 January, 2014].
- 3 Nast A, Rosumeck S, Sammain A et al. Special Issue: S₃-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Methodenreport. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (Suppl. 2): e64–e84.
- 4 Ellis JP, Griffiths WAD, Klaber MR. Longterm treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol ointment in patients

- unresponsive to short contact dithranol. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 247–57.
- 5 Katz HI, Prawer SE, Medansky RS et al. Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991; 183(4): 269–74.
 - 6 Fleming C, Ganslandt C, Leese GP. Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene/betamethasone dipropionate (Taclonex/Daivobet/Dovobet ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(8): 969–74.
 - 7 Kragballe K, Austad J, Barnes L et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 213(4): 319–26.
 - 8 Kragballe K, Austad J, Barnes L et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 154(6): 1155–60.
 - 9 Van de Kerkhof P, Van der Vleuten C, Gerritsen M et al. Long-term efficacy and safety of once daily treatment of chronic plaque psoriasis with tacalcitol ointment. *Eur J Dermatol* 1997; 7(6): 421–5.
 - 10 Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: Effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 447–50.
 - 11 Cullen SI. Long-term effectiveness and safety of topical calcipotriene for psoriasis. *South Med J* 1996; 89(11): 1053–6.
 - 12 Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(4): 637–41.
 - 13 Miyachi Y, Ohkawara A, Ohkido M et al. Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 µg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002; 12(5): 463–8.
 - 14 Lambert J, Trompke C. Tacalcitol ointment for long-term control of chronic plaque psoriasis in dermatological practice. *Dermatology* 2002; 204(4): 321–4.
 - 15 van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CE et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146(3): 414–22.
 - 16 van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CE et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten* 2002; 77(9): 424–32.
 - 17 Gerritsen MJ, van De Kerkhof PC, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 microg g(-1) ointment. *Br J Dermatol* 2001; 144(Suppl 58): 17–9.
 - 18 Langner A, Ashton P, van De Kerkhof PC, Verjans H. A long-term multicentre assessment of the safety and tolerability of calcitriol ointment in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135(3): 385–9.
 - 19 van de Kerkhof PC, van Harten J, Verjans H. A long term assessment of the safety and tolerability of calcitriol ointment in the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 1996; 7(Suppl.1): 11–4.
 - 20 Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994; 189(3): 260–4.
 - 21 Poyner T, Hughes JW, Dass BK, Adnitt PI. Long term treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 173–7.
 - 22 Kragballe K, Fogh K, Søgaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis. Results of an open study. *Acta Derm-Venereol* 1991; 71(6): 475–8.
 - 23 Cornell RC, Stoughton RB. Six-month controlled study of effect of desoximetasone and betamethasone 17-valerate on the pituitary-adrenal axis. *Br J Dermatol* 1981; 105(1): 91–5.
 - 24 Floden CH, Woodbridge P, Samman P, Kurwa AR. Comparison of the response of psoriasis over a 6-month period, to clobetasol propionate and fluocinolone acetonide ointments. *Curr Med Res Opin* 1975; 3(6): 375–81.
 - 25 Corbett MF. The response of psoriasis to betamethasone valerate and clobetasol propionate. A 6-month controlled study. *Br J Dermatol* 1976; 94(Suppl 12): 89–93.
 - 26 Poulin Y, Papp K, Bissonnette R et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05 % is efficacious and safe for long-term control of scalp psoriasis. *Cutis* 2010; 85(1): 43–50.
 - 27 Poulin Y, Papp K, Bissonnette R et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05 % is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2010; 21(3): 185–92.
 - 28 Luger TA, Cambazard F, Larsen FG et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008; 217(4): 321–8.
 - 29 Barnes L, Altmeyer P, Förström L, Stenström MH. Long-term treatment of psoriasis with calcipotriol scalp solution and cream. *Eur J Dermatol* 2000; 10(3): 199–204.
 - 30 Mason AR, Mason J, Cork M et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28(3): CD005028.
 - 31 Norsgaard H, Gonzalez T, Duenstl G et al. Beneficial effects of the fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate on skin atrophy biomarkers. Poster presented at 21st EADV, 2012: No. PRA12–0845.
 - 32 Augustin M, Peeters P, Radtke M et al. Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. A comparison of calcipotriol/betamethasone (Daivobet/Dovobet/Taclonex) once daily and a morning/evening non-fix combination of calcipotriol and betamethasone. *Dermatology* 2007; 215(3): 219–28.
 - 33 Augustin M, Radtke M, vanEngen A et al. Pharmakoökonomisches Modell zur Kosten-Effektivität topischer Behandlungsformen bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris in Deutschland. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(4): 329–38.
 - 34 World Health Organization. Adherence to long term therapy: evidence for action. 2003 http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf (accessed Oct 2011).

- 35 Augustin M, Holland B, Dartsch D et al. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology* 2011; 222 (4): 363–74.
- 36 Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT et al. Better medication adherence results in greater improvement in severity of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 151: 895–97.
- 37 Sticherling M, Eicke C, Anger T. Praktikabilität der kombinierten Anwendung von Calcipotriol/ Betamethason in Gel-Form und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (5): 420–7.
- 38 Mrowietz U, Macheleidt O, Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-Gel): results from a study in 721 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 825–31.
- 39 Umar N, Schaarschmidt M, Schmieder A et al. Matching physicians' treatment recommendations to patients' treatment preferences is associated with improvement in treatment satisfaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (6): 763–70.
- 40 Brown KK, Rehmus WE, Kimball AB. Determining the relative importance of patient motivations for non-adherence to topical corticosteroid therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 607–13.
- 41 White S, Vender R, Thaçi D et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex): a randomized, parallel-group clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7 (8): 177–184.
- 42 Saraceno R, Camplone G, D'Agostino M et al. Efficacy and maintenance strategies of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamiol® gel) in the treatment of scalp psoriasis: results from a study in 885 patients. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(1): 30–3.