Ausgabe 1/2014

KBV

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
ONLINE UNTER: HTTP://AIS.KBV.DE

KBV - Fortbildung CME 2 Punkte http://ais.kbv.de

Ustekinumab

Patienten mit Plaque-Psoriasis stehen nach Versagen einer topischen Behandlung und PUVA systemische Immunsuppressiva zur Verfügung. Als Arzneimittel für die systemische Therapie kommen zunächst Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat infrage. Ohne ausreichenden Therapieerfolg, bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für die konventionellen systemischen Therapien ist eine Behandlung mit Biologika, zu denen Ustekinumab gehört, indiziert.

Indikation[1]

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA (Psoralen Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–6)

- Eine systemische Therapie der Plaque-Psoriasis ist ab einem PASI (Psoriasis Area and Severity Index) und/oder DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10 bzw. einem BSA (Body Surface Area) > 10 % indiziert. Therapieziel ist die bestmögliche Reduktion der Symptomatik und Steigerung der Lebensqualität (DLQI), wobei eine nachhaltige Wirkung bei akzeptablem Verträglichkeitsprofil und einer guten Anwendbarkeit angestrebt wird.
- Bei einem Einstieg in die systemische Therapie kommen mehrere Therapieoptionen nach Ausschluss von Kontraindikationen infrage: Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat.
- Ciclosporin und Methotrexat sind Mittel der Wahl, wenn ein rascherer Wirkeintritt notwendig ist oder wenn das Ansprechen und die Wirksamkeit unter Fumarsäureester unbefriedigend sind.
- Ciclosporin sollte möglichst nur intermediär zur akuten Intervention für maximal drei bis sechs Monate eingesetzt werden. Bei einer Langzeittherapie, spätestens nach ein bis zwei Jahren, ist vor allem wegen der Nephrotoxizität und der Blutdruckerhöhung und eines erhöhten Malignomrisikos, das bei allen systemischen Immunsuppressiva besteht, die Indikation zur Fortsetzung der Therapie kritisch zu überprüfen.
- Retinoide in niedriger Dosierung werden als Monotherapie bei Psoriasis vulgaris aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen.
- Orale Kortikosteroide sollten für die Langzeitanwendung bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis nicht eingesetzt werden.
- Nach Ausschöpfen der konventionellen systemischen Therapieoptionen ohne ausreichenden Therapieerfolg oder bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für die konventionellen systemischen Therapien ist eine Behandlung mit Biologika indiziert. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens ist die unterschiedliche Dauer der Induktionsphase (12–16 Wochen) zu beachten. Wird nach der Induktionsphase kein PASI von mindestens 50 % erreicht, sollte eine individuelle Therapieoptimierung stattfinden. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg ist eine Umstellung auf ein anderes Biologikum in Erwägung zu ziehen.
- Als Biologika sind aufgrund der größeren Erfahrung zunächst die zur Behandlung der Psoriasis zugelassenen TNF-α-Antagonisten einzusetzen. Die Wirksamkeit von Etanercept ist in der Induktionsphase hinsichtlich der mittleren Ansprechrate geringer.
- Alternativ kann Ustekinumab der Zulassung entsprechend eingesetzt werden.
- Bei Patienten, die auf die Therapie mit Ustekinumab nach bis zu 28 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung beendet werden.
- Wie bei allen biologischen Immunsuppressiva ist bei einer Behandlung mit Ustekinumab das erhöhte Infektions- und Tumorrisiko zu berücksichtigen.
- Ustekinumab sollte wie alle anderen Biologika nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis hat, angewendet werden.

[1] Ustekinumab ist auch zur Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten zugelassen.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg)[1]	Dosis[2]	Kosten für 1 Jahr [€][3,4,5]
Interleukininhibitor				
Ustekinumab	Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	0,54[6]	45 mg / 12 Wochen s.c.[7]	23.459,80
Tumornekrosefaktor alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren				
Adalimumab	Humira® 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen	2,9[6]	40 mg / 2 Wochen s.c.	22.817,11
Etanercept	Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze	7[6]	50 mg / Woche s.c.	19.279,65
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75[6]	5 mg / kg / 8 Wochen i.v.	22.437,30[8,9]
Calcineurininhibitor				
Ciclosporin	Generikum, 100 mg Weichkapseln	250[6,10]	2,5 mg / kg / Tag p.o.	2331,47[8]
Antimetabolit				
Methotrexat	Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg Tabletten[11]	2,5[10]	15 mg / Woche p.o.	84,87
Methotrexat	Generikum, 2,5 mg, 7,5 mg, 15 mg Injektionslösung, Fertigspritze	–	15 mg / Woche s.c./i.m./i.v.	736,39[12]
Retinoide				
Acitretin (in Kombination mit MTX oder Etanercept)[13]	Generikum, 5 mg Hartkapseln	35[10]	25 mg / Tag[14] p.o.	934,04 (+ MTX oder Etanercept)
Sonstige				
Fumarsäureester	Fumaderm® initial (30/67/5/3 mg), Fumaderm® (120/87/5/3 mg), magensaftresistente Tabletten	–	6 x 120/87/5/3 mg / Tag p.o. (≙ 3 x 2 Tabletten / Tag)	5485,25

Stand Lauertaxe: 15.01.2014

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

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

Wirkungsweise (6;8;9)

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1k-Antikörper, der die Aktivität von Interleukin(IL)-12 und IL-23 hemmt. Es bindet mit hoher Affinität und Spezifität an der p40-Proteinuntereinheit beider Interleukine, wodurch diese daran gehindert werden, sich an ihr IL-12Rß1-Rezeptorprotein, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird, zu heften. Diese sind bei immunvermittelten Erkrankungen wie der Psoriasis überexprimiert und führen so über eine vermehrte T-Zell-Aktivierung zu einer gesteigerten Sekretion inflammatorischer Zytokine wie TNF-α, IFN-γ, IL-17 und IL-22. Durch Ustekinumab wird die Immunzellaktivierung blockiert und die Entzündungsreaktion bei der Psoriasis unterbrochen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ustekinumab nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung liegt bei Patienten mit Psoriasis bei 57 %. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. zwei bis vier Wochen. Der genaue Stoffwechselweg (Metabolismus und Elimination) ist nicht bekannt.

Wirksamkeit (6;8–12)

In der randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie PHOENIX 1 wurden insgesamt 766 Patienten mit einer Plaque-Psoriasis untersucht. Die Patienten erhielten in der ersten Phase zunächst Ustekinumab oder Placebo. Ustekinumab wurde initial und nach 4 Wochen in einer Dosis von 45 mg (n = 255) oder 90 mg (n = 256) appliziert; 255 Studienteilnehmer erhielten Placebo. In der zweiten Phase nach 12 Wochen erhielten alle Beteiligten Ustekinumab. Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung im Psoriasis Area and Severity Index (PASI-Verbesserung) von 75 % gegenüber dem Ausgangswert zeigten. In der Studie wurde ein PASI-75-Ansprechen nach 12 Wochen von 67 % unter 45 mg und von 66 % unter 90 mg im Vergleich zu 8 % unter Placebo beobachtet ($p < 0{,}001$ jeweils gegenüber Placebo) beobachtet.

In der randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie PHOENIX 2 erhielten die Patienten entweder 45 mg Ustekinumab (n = 409), 90 mg Ustekinumab (n = 411) oder Placebo (n = 410). In der zweiten Phase nach 12 Wochen erhielten alle Beteiligten Ustekinumab. Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung im Psoriasis Area and Severity Index (PASI-Verbesserung) von 75 % gegenüber dem Ausgangswert zeigten. In der Studie wurde ein PASI-75-Ansprechen nach 12 Wochen von 67 % unter 45 mg und von 76 % unter 90 mg im Vergleich zu 4 % unter Placebo beobachtet ($p < 0{,}001$ jeweils gegenüber Placebo).

In der einfachblinden ACCEPT-Studie wurden Patienten mit Plaque-Psoriasis entweder mit Etanercept (n = 347) oder mit Ustekinumab behandelt. Die Behandlung mit Ustekinumab erfolgte mit 45 mg (n = 209) oder 90 mg (n = 347). Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung im Psoriasis Area and Severity Index (PASI-Verbesserung) von 75 % gegenüber dem Ausgangswert zeigten. Nach 12-wöchiger Behandlung wurde mit Ustekinumab häufiger ein PASI-75-Wert erreicht als mit Etanercept: 67 % unter Ustekinumab 45 mg und 74 % unter Ustekinumab 90 mg versus 57 % unter Etanercept (jeweils $p < 0{,}001$).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (6;8;9)*

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es wird nicht empfohlen, Lebendvirusimpfstoffe (wie z. B. Masern- oder Rötelnimpfstoffe) gleichzeitig mit Ustekinumab zu verabreichen. Vor einer Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien muss die Behandlung mit Ustekinumab nach der letzten Dosis für mindestens 15 Wochen unterbrochen gewesen sein und kann frühestens zwei Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Patienten, die Ustekinumab erhalten, können gleichzeitig Impfungen mit inaktivierten oder Totimpfstoffen erhalten.

Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse der Phase-III-Studien wurden die Auswirkungen der am häufigsten gleichzeitig bei Patienten mit Psoriasis angewendeten Arzneimittel (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln.

Nebenwirkungen	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	dentale Infektionen, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Schwindel, Kopfschmerzen, oropharyngeale Schmerzen, Diarrhö, Nausea, Pruritus, Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Müdigkeit, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Cellulitis, Herpes zoster, Virusinfektion der oberen Atemwege, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria), Depression, Fazialisparese, verstopfte Nase, pustulöse Psoriasis, Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung und Pruritus)
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)

* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da es in der älteren Bevölkerung generell eine höhere Inzidenz für Infektionen gibt, soll bei der Behandlung von älteren Patienten mit Vorsicht vorgegangen werden.
Kinder und Jugendliche	Für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Es können keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es können keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Die Anwendung ist zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung eingestellt oder die Therapie abgebrochen wird, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind bzw. der Therapie für die Frau getroffen werden.

Literatur

1. Scottish Medicines Consortium: Advice Ustekinumab (Stelara®): http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ustekinumab_Stelara_FINAL_January_2010_Amended_04.02.10_for_website.pdf. Date Advice Published: 15 January 2010. Zuletzt geprüft: 13. Januar 2014.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S-3 Leitlinie: Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/001; Stand: 2011. Zuletzt geprüft: 13. Januar 2014.
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence: Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis: www.nice.org.uk/TA180. NICE technology appraisal guidance 180. Issued January 2010. Zuletzt geprüft: 13. Januar 2014.
5. von Kiedrowski R, Dirschka T, Kirchesch H et al.: Psoriasis vulgaris - ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe 2011; Heft 9: 1-8.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stelara™ 45 mg Injektionslösung (Ustekinumab) - zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html. Neue Arzneimittel 2009-001 vom 18. März 2009.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Berlin: DIMDI, 2013.
8. Janssen-Cilag International: Fachinformation "Stelara® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: September 2013.
9. Janssen-Cilag International: Fachinformation "Stelara® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: September 2013.
10. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P et al.: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med 2010; 362: 118-128.
11. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008; 371: 1665-1674.
12. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008; 371: 1675-1684.

Stand: 10.01.2014

© Wirkstoff AKTUELL ist eine Information der **KBV** in Kooperation mit der **ARZNEIMITTELKOMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT**