

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brodalumab (Kyntheum[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	24
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	22
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	23

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 2-A: In Deutschland für mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassene Arzneimittel.....	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Pathogenese der Psoriasis und Wirkmechanismen von Biologika 11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
Ca ²⁺	Calciumionen
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
CAMP	cathelicidin antimicrobial peptide
CC-Chemokin	Gruppe von Signalproteinen mit Beteiligung an der Chemotaxis, u.a. von Monozyten
CCL20	CC-Chemokin-Ligand 20
CD8+-T-Zellen	CD8+ spezifische cytotoxische T-Zellen
CHO	Chinesische Hamster Ovarialzellen
DC	Dendritische Zellen
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMF	Dimethylfumarat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
ELAM	Endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül (endothelial leukocyte adhesion molecule)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicine Agency)
EU	Europäische Union
Fc	Konstanter Bereich eines Antikörpers (fragment crystallizable)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICAM	Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül (intercellular adhesion molecule)
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-17RA	IL-17-Rezeptor A
mDC	Myeloide dendritische Zelle
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
MTX	Methotrexat
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NFκB	Nukleärer Faktor kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
p40-Untereinheit	Untereinheit eines Interleukins
p55	TNF-Rezeptor Typ 1
p75	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pDC	plasmazytoiden dendritische Zelle
PDE	Phosphodiesterase
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett A (Photochemotherapie)
PZN	Pharmazentralnummer
RAR	Retinsäurerezeptor (retinoic acid receptor)
T _H -Zellen	T-Helferzellen
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR2	Tumornekrosefaktor-Rezeptor 2
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolett A-Licht
UVB	Ultraviolett B-Licht
VCAM	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül (vascular cell adhesion molecule)
VEGF	Vaskulärer Endothel Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brodalumab
Handelsname:	Kyntheum®
ATC-Code:	L04AC12

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13570696	EU/1/16/1155/001	210 mg, Brodalumab Injektionslösung	2 Fertigspritzen, befüllt mit 210 mg Brodalumab Injektionslösung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Brodalumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (Europäische Kommission 2017; LEO Pharma GmbH 2017).

Brodalumab ist ein vollhumaner, rekombinanter, monoklonaler IgG2 Antikörper, der im Rahmen der Psoriasis-Therapie subkutan injiziert wird. Brodalumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den Interleukin (IL)-17-Rezeptor A (IL-17RA) und blockiert nachfolgend die biologische Aktivität verschiedener IL-17-Zytokine (IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL-17C und IL-17E) (Beringer et al. 2016; Russell et al. 2010; Russell et al. 2011).

Die Blockade des Rezeptors und die damit verbundene Unterbrechung der Entzündungskaskade führen schnell zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Krankheitsanzeichen. Brodalumab unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von anderen, in der Therapie der Psoriasis zugelassenen IL-17-Therapien, durch die gezielte Intervention am IL-17-Rezeptor A. Während bei den bisherigen IL-17-Inhibitoren nur das IL-17-Zytokin abgefangen wird, führt die Rezeptorblockade erstmalig auch zur Hemmung weiterer, die Entzündungsaktivität fördernder Zytokine (Russell et al. 2011). Diese zielgerichtete, direkt am Keratinozyten lokalisierte Intervention, unterbricht am Ende der Signalkaskade die entzündlichen Immunprozesse und führt zu einer Reduktion der Entzündung, der Hyperproliferation und der epidermalen Verdickung (Martin et al. 2013; Russell et al. 2014).

Pathogenese der Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) ist eine chronische, immunvermittelte Entzündungserkrankung der Haut, die sich durch eine epidermale Hyperproliferation mit gestörter Differenzierung der Keratinozyten und einer ausgeprägten kutanen Entzündung und Gefäßneubildung zeigt (Nast et al. 2011). Einerseits sind die Keratinozyten mit dem klassischen histologischen Psoriasis-Phänotyp, der epidermalen Hyperplasie und Akanthose, assoziiert, andererseits sind Keratinozyten für die Bildung und Erhaltung der natürlichen Barriere der Haut verantwortlich.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Außerdem produzieren Keratinozyten inflammatorische Zytokine wie TNF (Tumornekrosefaktor), exprimieren IL-17-Rezeptoren und tragen zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Psoriasis bei (Chiricozzi et al. 2014; Zheng et al. 2007). Neben den Keratinozyten spielen auch Zellen des Immunsystems wie die dendritischen Zellen (DC) und T-Zellen eine zentrale Rolle (Greb et al. 2016).

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse beeinflusst wird (Girolomoni et al. 2012), wobei der genaue Entstehungsmechanismus teilweise noch unbekannt ist (Deng et al. 2016).

Es wird angenommen, dass es sich bei der Psoriasis um eine Autoimmunerkrankung handelt, weshalb das Immunsystem körpereigene Strukturen als fremd erkennt und diese angreift.

Genetisch prädisponierte Personen können durch vielfältige Auslöser wie Medikamente, Infektionen, Traumen oder emotionalen Belastungen an einer Psoriasis erkranken (Altmeyer 2017). Möglicherweise führen mechanische Stressoren oder andere Reize zur Ausschüttung von Botenstoffen (Zytokinen) (Nast et al. 2011), die das körpereigene Schutzsystem (Immunsystem) aktivieren.

Dendritische Zellen (DC) nehmen in der Dermis und Epidermis ihre Funktion auf und aktivieren über verschiedene Signalübertragungswege kutane T-Lymphozyten. Diese spezialisieren sich zu T_H -1- und T_H -17 Zellen und produzieren entzündungsfördernde Zytokine der IL-17 Familie (Campa et al. 2016; Nast et al. 2011). Nach der Aktivierung des Immunsystems werden über verschiedene Signaltransduktionswege spezifische T-Zellen (T_H -1 und T_H -17) angelockt, die bevorzugt in die Haut einwandern.

T_H -1-Zellen produzieren TNF- α und Interferon (IFN)- γ . T_H 17-Zellen sezernieren bevorzugt Botenstoffe mit pro-inflammatorischen Eigenschaften wie, IL-17 (A-E) und IL-22 (Campa et al. 2016; Nast et al. 2011).

Die Zytokine IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C und IL-17E unterhalten das psoriatische Entzündungsgeschehen unter Einbeziehung ortsständiger Zellen wie Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten, die ihrerseits durch Überexpression von Adhäsionsmolekülen und weiteren Mediatoren die kutane Immunreaktion verstärken

Diese zugrundeliegenden Signalprozesse sind typischerweise selbsterhaltend und führen zum chronischen Verlauf der Psoriasis bis einer oder mehrere der Krankheitsmediatoren, wie z. B. TNF- α oder IL-17 (A-E) inhibiert werden (Greb et al. 2016; Lizzul et al. 2005).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Gruppe der IL-17 Zytokine beinhaltet verschiedene miteinander verwandte Botenstoffe (Zytokine), die Interleukine 17A-17F. Sie weisen teilweise überlappende biologische Funktionen in der Immunabwehr auf (Papp et al. 2012).

Die zugelassenen IL-17A-Antikörper Secukinumab und Ixekizumab binden mit hoher Affinität und Spezifität an das Zykotin IL-17A und neutralisieren nur die biologische Funktion von IL-17A und IL-17A/F (Gaffen 2009).

An der psoriatischen Entzündung sind jedoch zumindest die Zytokine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, und IL-17C beteiligt.

Die Interleukine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL-17C und IL-17E vermitteln ihre Signale über Rezeptoren, die aus zwei unterschiedlichen (heterodimeren) Ketten bestehen. Eine dieser Ketten in jedem dieser Rezeptoren ist die IL-17-RA-Kette.

Durch die Bindung von Antikörpern an die IL-17-RA-Kette wird die Signalvermittlung verschiedener IL-17-Zytokine, die alle gleichzeitig an der psoriatischen Entzündung beteiligt sind, gehemmt.

Ein Antikörper gegen IL-17A unterbindet lediglich die biologische Funktion von IL-17A und IL-17A/F, während die übrigen Zytokine der IL-17-Familie nicht beeinträchtigt werden.

Insofern kann angenommen werden, dass eine Blockade des IL-17-Rezeptors A möglicherweise eine breitere therapeutische Wirkung bedingt als die Blockade von IL-17A und IL-17A/F alleine (Gaffen 2009; Kuestner et al. 2007; Rickel et al. 2008; Wright et al. 2008). Dadurch könnten sich insgesamt Behandlungsvorteile gegenüber einzelnen IL-17-Inhibitoren ergeben (Russell et al. 2014).

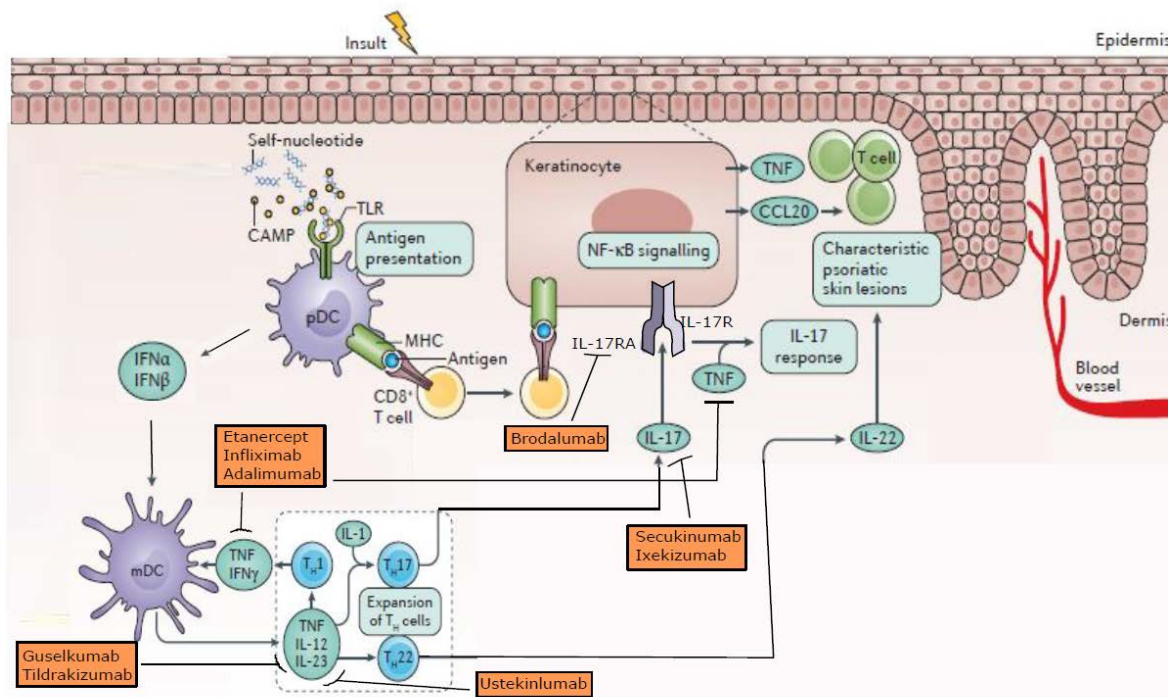


Abbildung 1: Pathogenese der Psoriasis und Wirkmechanismen von Biologika

Verändert nach Bartlett und Million 2015; Gaffen 2009; Greb et al. 2016; Kuestner et al. 2007; Papp et al. 2012; Rickel et al. 2008; Wright et al. 2008

CAMP: cathelicidin antimicrobial peptide-Antikörper; CCL20: CC-Chemokin-Ligand 20; CD8+ T cells: CD8+ spezifische cytotoxische T-Zellen; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IL-17R: IL-17-Rezeptor; mDC: myeloide dendritische Zelle; MHC Haupthistokompatibilitätskomplex; NFκB: Nukleärer Faktor kappa B; pDC: plasmazytoide dendritische Zelle; TLR: Toll-like-Rezeptor; TNF: Tumornekrosefaktor.

Behandlung der Psoriasis

Die Behandlung der Psoriasis vulgaris bekämpft die Symptome, aber erzielt keine ursächliche Heilung (DPB 2013). Die Therapieoptionen bei Plaque-Psoriasis gliedern sich in topische, systemische und Photo-Behandlungen und richten sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und der Einbuße der Lebensqualität (DPB 2013; Nast et al. 2011). Bei einer leichten Ausprägung der Psoriasis mit einer betroffenen Body Surface Area (BSA) von weniger als zehn % und einem Psoriasis Area and Severity Index (PASI) kleiner als zehn empfiehlt die Leitlinie die Behandlung mit topischen Therapieformen. Bei einem PASI oder BSA größer als zehn und einem Dermatology Life Quality Index (DLQI) größer zehn liegt eine mittelschwere bis schwere Form der Psoriasis vor. Hier können ergänzend zur topischen Therapie psychosoziale Behandlungsformen und Klimatherapien eingesetzt werden. Bei einer geringen Ansprechrate oder einer Ausdehnung der Erscheinungen kann die topische Therapie auch mit einer Lichttherapie ergänzt werden. Erst bei einer mittelschweren bis schweren Erkrankungsform wird die systemische Therapie empfohlen, die durch die topische Therapie unterstützt werden kann. Die Kombination von Therapien ist bei mittelschwerer bis schwerer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Psoriasis eine gängige Behandlungsform. Ergänzend wird stets eine Basistherapie mit Emollientien empfohlen, um den verbesserten Zustand der Haut lange erhalten zu können.

Die Behandlung von Kindern beschränkt sich vorerst auf die Basistherapie und topische Therapien mit Kortikoiden, Calcipotriol und Dithranol. Systemische Therapien zur inneren Anwendung oder die Lichttherapie kommen auf Grund ihrer ausgeprägten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nur in seltenen Fällen zum Einsatz (DPB 2013).

In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Wirkstoffe der in Deutschland zugelassenen Therapieformen mit Struktur, Wirkmechanismus und Nebenwirkungen aufgelistet (DPB 2013; Nast et al. 2011).

Tabelle 2-A: In Deutschland für mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassene Arzneimittel

Wirkstoff (Handelsname)	Struktur	Wirkmechanismus	(sehr) häufige Arzneimittelnebenwirkungen
Systemische Therapie der Plaque Psoriasis mit Biologika			
Etanercept (Enbrel [®] , Benepali [®] , Erelzi [®])	Fusionsprotein aus zwei TNF-Rezeptoren und humanem IgG	TNF-Rezeptorantagonist	lokale Reaktion, Infektionen
Adalimumab (Humira [®])	Humaner monoklonaler Antikörper	Anti-TNF-Antikörper	Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege
Infliximab (Remicade [®] , Flixabi [®] , Inflectra [®] , Remsima [®])	Chimärer monoklonaler Antikörper beinhaltet humanes IgG1 mit der Mausbindungsstelle für TNF	Anti-TNF-Antikörper	Infusionsreaktionen, schwere Infektionen, Autoimmunphänomene
Ustekinumab (Stelara [®])	Humaner monoklonaler Antikörper gerichtet gegen die, von IL-12 und IL-23 geteilte, p40-Untereinheit	Anti-IL-12/23-Antikörper	Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege
Secukinumab (Cosentyx [®])	Humaner monoklonaler IgG Antikörper gerichtet gegen IL-17A	Anti-IL-17A-Antikörper	Infektion der oberen Atemwege
Ixekizumab (Taltz [®])	Humanisierter monoklonaler Antikörper gerichtet gegen IL-17A	Anti-IL-17A-Antikörper	Infusionsreaktionen, Infektionen der oberen Atemwege
Quelle: Greb et al. 2016; Kazemi et al. 2017			
Andere Systemische Therapien			
Apremilast (Otezla [®])	Membrangängiger niedermolekularer Wirkstoff	Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitor	Durchfall, Übelkeit, Infektion der oberen Atemwege

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Struktur	Wirkmechanismus	(sehr) häufige Arznei- mittelneben- wirkungen
Ciclosporin (Sandimmun [®] , u.a.)	Neutrales, stark hydrophobes, zyklisches Peptid aus elf Aminosäuren	Hemmt die Phosphatase- Aktivität des Calcium- Calmodulin-Calcineurin- Komplexes	u.a. Nieren-, Leberfunktionsstörun- gen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hypertrichose Langzeittherapie: Malignom- und Lymphomrisiko
Fumarsäureester (Fumaderm [®])	Fumarsäure, Fumarsäurealkylester, Fumärsäure-Derivate	Beeinflussung des intrazellulären Redoxpotenzials über das Glutathionsystem	gastrointestinale Beschwerden, Flush, Lymphopenie
Methotrexat (Lantarel [®] , Metex [®] , u.a.)	4-Desoxy-4-amino-10- methylfolsäure	Folsäureantagonist, kompetitive Hemmung von Dihydrofolatreduktase	reversibler Haarausfall, Übelkeit, Müdigkeit, Leberfibrose/-zirrhose, Nierenschädigung
Phototherapie	UVB-Therapie: Bestrahlung mit UVB-Licht Photochemotherapie/PUVA Kombination eines Photosen- sibilisators mit nachfolgender Bestrahlung mit UVA-Licht	verschiedene biologische Effekte, u.a. entzündungshemmend, Regulierung des Zellwachstums	Erythem, Juckreiz, Blasenbildung, Malignome; nur PUVA: Übelkeit
Retinoide (Neotigason [®] , Acicutan [®])	Acitretin	Inhibieren die Induktion von Th17-Zellen	A-Hypervitaminose, Bindehautentzündung des Auge, teratogen
Quelle: G-BA 2015a; Greb et al. 2016; Nast et al. 2011			
Topische Therapien			
Dithranol (Micanol [®] , Psoradexan [®])	1,8-Dihydroxy-9-anthron	Entzündungshemmer	Hautirritationen
Glukokortikoide (diverse)	u.a. Betamethason, Fluclorolon, Mometasonfuorat	Entzündungshemmer	u.a. Hautirritationen, Sekundärinfektionen, Hautatrophie
Laser	auch: Excimer-Laser; UVB- Licht der Wellenlänge 308 nm	s. Phototherapie	schwere Dermatitis solaris, Hautirritationen, Balsenbildung
Tazaroten (Zorac [®])	potentes Retinoid dritter Generation	hemmt die RAR- β und RAR- γ Retinsäurerezeptoren	Pruritus, Erythem und Irritationen
Teer (Lorinden [®] , Teer Linola [®] Fett, u.a.)	auch: Steinkohleteer, enthält u.a. Benzole, Naphtalin und Phenole	Erhöhung der Effektivität einer UV- Therapie	Hautirritationen, kanzerogenes Risiko

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Struktur	Wirkmechanismus	(sehr) häufige Arznei- mittelneben- wirkungen
Vitamin D ₃ und Vitamin D-Ana- loga (Daivonex [®] , u.a.)	Calcipotriol, Calcitriol, Tacalcitol	Entzündungshemmer, antiproliferativ	Hautirritationen
Vitamin D-Ana- logon und Steroid (Daivobet [®] , Xamiol [®] , u.a.)	Calcipotriol und Betamethason	Anti-inflammatorisch, antiproliferativ	Pruritus, Hautabschuppung
Quelle: Nast et al. 2011 IgG: Immunoglobulin G; IL: Interleukine; PDE: Phosphodiesterase; PUVA: Photochemotherapie; RAR: Retinsäurerezeptor; Th-Zelle: T-Helferzelle; TNF: Tumornekrosefaktor; UV-Licht: ultraviolettes Licht			

Biologika

Die in Deutschland zugelassenen Biologika Etanercept, Adalimumab und Infliximab, wirken durch das Herabsetzen der TNF α -Signalwirkung (siehe Tabelle 2-A). Diese Therapien wirken nicht für alle Patienten. Nast et al. (2011) bewerten die Wirksamkeit diese Biologika anhand der Prozentzahl der Patienten, die eine PASI-Reduktion um >75 % erreichen und geben die folgende Wirksamkeit an: Etanercept ca. 30 %, Adalimumab ca. 70 % und Infliximab ca. 70–90 %. Das Biologikum Ustekinumab ist ein IL-12/23-Inhibitor und die Wirksamkeitsbewertung nach Nast et al. (2011) liegt bei ca. 70 %. Dementsprechend zeigt bis zu ein Drittel der Patienten letztlich keine ausreichende Response und benötigt alternative Therapieoptionen.

Die neueren Biologika, Secukinumab und Ixekizumab wie auch Brodalumab, zielen ab auf IL-17 oder andere Elemente der IL-17-Signalkaskade (siehe Tabelle 2-A). Ihre Wirksamkeitsbewertung nach Nast et al. (2011) liegt aufgrund der Neuheit dieser Therapien nicht vor. Die Inhibitoren des IL-17-Signalwegs stellen eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Patienten dar, die unzureichend auf eine TNF α -Therapie reagieren.

TNF- α -Inhibitoren

Die in Deutschland zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Adalimumab (Humira[®]), Etanercept (Enbrel[®], Benepali[®], Erelzi[®]) sowie Infliximab (Remicade[®], Flixabi[®], Remsima[®], Inflectra[®]) werden wegen ihrer anti-inflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung in der systemischen Therapie von Psoriasis vulgaris eingesetzt (AbbVie Ltd 2016a; Biogen GmbH 2017; MSD SHARP & DOHME GMBH 2016, Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b, 2016c, 2016d, 2016e). Das pro-inflammatorische Zytokin TNF- α wird von fast allen Zellen, die den psoriatischen Entzündungsprozess unterhalten, gebildet und initiiert die Entzündungskaskade. Die Inhibitoren vermeiden eine Bindung an die TNF-Rezeptoren und somit eine Aktivierung dendritischer Zellen, indem sie lösliches TNF- α binden und neutralisieren oder indem sie Zellen mit membranständigen TNF- α eliminieren (möglicherweise durch Komplementaktivierung, antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität, oder Apoptose-Induktion) (Nast et al. 2011). Dadurch kann die Einwanderung von T-Zellen, sowie die Produktion von inflammatorischen Chemokinen und Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein-1 und

Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) gestoppt werden. Zudem wird die Expression von den Adhäsionsmolekülen ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 gestört, was wiederum Einfluss auf die Leukozytenmigration hat (AbbVie Ltd 2016b). Unter der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren können unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie schwere Sepsis-fördernde Infektionen, auftreten. Aus diesem Grund sollte eine Anwendung bei latenten Infektionen vermieden werden (Nast et al. 2011).

Etanercept

Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren (Wirkstärke 10 mg) bzw. zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen (Wirkstärke ab 25 mg), die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen (Biogen GmbH 2017, Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a, 2016b, 2016c, 2016d, 2016e). Die Anwendung von Etanercept erfolgt subkutan (Biogen GmbH 2017; Nast et al. 2011, Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b, 2016c, 2016d, 2016e). Der anti-inflammatorische und immunsuppressive TNF- α Antagonist Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das sich aus 934 Aminosäuren zusammensetzt. Die Biosynthese von Etanercept findet in einer Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) statt. Durch die Fusion der Fc-Domäne des menschlichen IgG1 mit der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) entsteht ein chimäres Protein, das zu dem löslichen „Rezeptor“ Etanercept dimerisiert (Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b, 2016c, 2016d, 2016e). Durch die Bindung an nicht-membrangebundenes TNF- α hemmt Etanercept den von TNF- α induzierten Entzündungsprozess. Außerdem kann Etanercept Lymphotoxin binden und hemmen, welches ebenfalls ein pro-inflammatorisches Zytokin ist. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Behandlung mit Etanercept sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege sowie Bronchitis und Hautinfektionen (Nast et al. 2011).

Adalimumab

Bei Kindern ab vier Jahren und Jugendlichen ist Adalimumab zugelassen zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis, wenn diese nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind (AbbVie Ltd 2016a). Adalimumab ist außerdem indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (AbbVie Ltd 2016a). Die Anwendung von Adalimumab erfolgt subkutan. Der anti-inflammatorische und immunsuppressive TNF- α Antagonist Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der dem humanen Immunglobulin vom Typ IgG1 entspricht. Die Zusammensetzung aus leichten und schweren Ketten mit variablen Regionen ist verantwortlich für die Spezifität zu humanem TNF- α (Nast et al. 2011). Die Biosynthese von Adalimumab findet in der Eierstockzelllinie des CHO statt. Als Ligand von sowohl freiem als auch membrangebundenem TNF- α blockiert Adalimumab die Bindung von TNF- α an die Rezeptoren p55 (TNF-Rezeptor Typ 1) und p75 und somit dessen funktionelle Aktivität (AbbVie Ltd 2016a). Bei einer geringen Zahl an Psoriasis-Patienten wurde die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern festgestellt. Dies hat

eine erhöhte Clearance und eine reduzierte Wirksamkeit von Adalimumab zur Folge (AbbVie Ltd 2016a). Laut Fachinformation des Medikaments Humira® treten unerwünschte Ereignisse wie Infektionen des Respirationstraktes, Leukopenie und Anämie, erhöhte Blutfettwerte, Kopfschmerzen, Erhöhung der Leberenzyme, Hautausschlag, muskuloskelettale Schmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle, sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sehr häufig auf (AbbVie Ltd 2016a).

Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016). Die Anwendung von Infliximab erfolgt intravenös. Der TNF- α -Antagonist Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG1-Antikörper. Die Biosynthese mittels rekombinanter DNS-Technologie von Infliximab findet in Hybridomzellen der Maus statt (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016). Als Ligand von freiem, membrangebundenem und rezeptorgebundenem TNF- α hemmt Infliximab durch die Komplexbildung die biologische Funktion von TNF- α . Mit einer Serumhalbwertszeit von acht bis neunzehn Tagen beträgt die Eliminationszeit bis zu sechs Monate (Nast et al. 2011). Die Therapie von Psoriasis-Patienten mit Infliximab reduziert die epidermale Entzündung und normalisiert die Keratinozyten-differenzierung in Plaques (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016). In Folge einer wirkstoffassoziierten Antikörperbildung wird die Wahrscheinlichkeit einer Infusionsreaktion gesteigert und die Wirksamkeit von Infliximab reduziert (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016). Die Infektion des oberen Respirationstraktes ist die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Infliximab (MSD SHARP & DOHME GMBH 2016).

IL-12/23-Inhibitoren

Ustekinumab

Ustekinumab ist seit Januar 2009 in Deutschland zugelassen und wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (Janssen-Cilag International NV 2016; Nast et al. 2011). Ustekinumab ist außerdem zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben (Janssen-Cilag International NV 2016). Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und bindet an die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23. Dadurch hemmt Ustekinumab die Ausreifung und Expansion von Th1- und Th17-Zellen. Es wird, nach einer initialen Verabreichung in Woche null und vier, alle zwölf Wochen als subkutane Injektion in den Bauch oder Oberschenkel appliziert. Dabei erhalten Patienten unter 100 kg Körpergewicht 45 mg pro Injektion und Patienten mit mindestens 100 kg Körpergewicht 90 mg (Janssen-Cilag International NV 2016; Nast et al. 2011). Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören

Infektionen, insbesondere Infektionen des Nasen- und Rachenraumes, sowie der oberen Atemwege (Nast et al. 2011).

IL-17A-Inhibitor

Secukinumab

Secukinumab ist angezeigt für die Therapie von Patienten mit schwerer bis mittelschwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Novartis Pharma GmbH 2016). Secukinumab bindet an IL-17A und inhibiert damit das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A, was zu einer Unterbrechung der Entzündungskaskade führt. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg als subkutane Injektion, verabreicht einmal wöchentlich in den Wochen null bis drei, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen ab Woche vier (G-BA 2015b; Novartis Pharma GmbH 2016). Die häufigste unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung ist ein erhöhtes Infektionsrisiko der oberen Atemwege, insbesondere des Nasen- und Rachenraumes (Novartis Pharma GmbH 2016).

Ixekizumab

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (Lilly Deutschland GmbH 2016). Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG 4 (Immunglobulin G 4)-Antikörper, der mit hoher Spezifität an IL-17A bindet, wodurch die Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten gehemmt wird. Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg in Woche null, gefolgt von 80 mg in den Wochen zwei, vier, sechs, acht, zehn und zwölf. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie, in der Patienten alle vier Wochen 80 mg Ixekizumab erhalten. Die initiale Therapiedauer beträgt in der Regel 16 bis 20 Wochen (Lilly Deutschland GmbH 2016). Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist ein erhöhtes Risiko für eine Infektion der oberen Atemwege (Lilly Deutschland GmbH 2016).

Systemische Therapien

Apremilast

Apremilast ist indiziert bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Ltd 2016). Das Eintreten von Behandlungserfolgen ist innerhalb der ersten 24 Wochen zu erwarten. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 73 % und ist unabhängig von der Nahrungsmittelaufnahme.

Das intrazelluläre Immunsuppressivum Apremilast ist ein oraler niedermolekularer Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitor. Das Enzym PDE4 ist in Entzündungszellen stark vertreten und spezifisch für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP). Apremilast modifiziert pro- und anti-inflammatorische Mediatoren wie TNF- α , IL-23, IL-17, indem PDE4 gehemmt und somit der intrazelluläre cAMP-Spiegel erhöht wird. Dieser Prozess führt zu einer verminderten Entzündungsreaktion. Durch die Veränderung des cAMP-Spiegels werden

zudem die Konzentrationen anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-10 moduliert. Diese Zytokine stehen im Verdacht im Krankheitsgeschehen der Psoriasis als Mediatoren zu fungieren. Klinische Studien zeigten, dass die Behandlung mit Apremilast die Infiltration durch Entzündungszellen, die Epidermisdicke von geschädigten Hautpartien und die Expression von pro-inflammatorischen Genen reduziert. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören u.a. Durchfall und Übelkeit, Infektionen der oberen Atemwege sowie andere gastrointestinale Erkrankungen (Celgene Europe Ltd 2016).

Ciclosporin

Das selektive Immunsuppressivum ist indiziert zur Behandlung von schwerer Psoriasis, wenn eine herkömmliche Therapie nicht wirksam oder nicht geeignet ist (Nast et al. 2011, Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b). Der Calcineurin-Inhibitor Ciclosporin ist ein zyklisches Polypeptid, das aus elf Aminosäuren besteht und die Synthese wichtiger immunologischer Transmitter in T-Zellen inhibiert (Nast et al. 2011, Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b).

Der Wirkmechanismus ergibt sich nach S3-Leitlinie (Nast et al. 2011) und Fachinformationen (Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b) wie folgt: Zusammen mit Immunophilin bildet Ciclosporin einen Komplex, der die Phosphatase-Aktivität des Calcium-Calmodulin-Calcineruin-Komplexes blockiert. Dadurch kann NFAT (nuclear factor of activated T-cells), ein Transkriptionsfaktor für pro-inflammatorische Transmitter, nicht translociert werden. Da die Synthese von inflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, der TNF- α und IFN- γ gehemmt wird, kommt es auch nicht zur vermehrten Aktivierung und Einwanderung von T-Zellen und neutrophilen Granulozyten. Epidermale Veränderungen können somit verhindert werden.

Von einer Langzeittherapie mit Ciclosporin wird abgeraten, da unter Anwendung ein erhöhtes Malignom- und Lymphomrisiko berichtet wird (Nast et al. 2011). Eine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die verstärkte Anfälligkeit für Infektionen (Nast et al. 2011, Novartis Pharma GmbH 2015a, 2015b).

Fumarsäureester

Dimethylfumarat (DMF) in Verbindung mit Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz, ist zugelassen zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist (Biogen GmbH 2016).

Der Wirkmechanismus von DMF ist weitgehend unbekannt. Es wird angenommen, dass DMF durch die mit dem intrazellulären Thiol-System interagiert, welches die zelluläre Stabilität des Redox-Gleichgewichtes beeinflusst. Daher kommt es langfristig zu einer Erhöhung des Glutathion-Spiegels. Diese Erhöhung hemmt Redox-sensitive Kinasen. Dies führt wiederum zur Hemmung der Phosphorylierung und Ubiquitinierung des NF κ B (Nukleärer Faktor kappa B)-Inhibitors. NF κ B ist an der Produktion von pro-inflammatorischen Molekülen wie TNF- α , IL-8 und von Adhäsions-Molekülen wie E-Selektin und ICAM-1/VCAM-1 maßgeblich beteiligt. Durch die Hemmung von NF κ B wird somit ein antientzündlicher Prozess eingeleitet (Nast et al. 2011). Die DMF-Metabolite Dimethylfumarat, Monomethylfumarat sowie

Monoethylfumarat hemmen die Proliferation von Keratinozyten; möglicherweise durch die erhöhte Ca^{2+} (Calcium-Ionen)-Konzentration in den Zellen. Klinisch zeigt sich die Wirkung von Fumarsäureestern durch eine reduzierte Akanthose sowie Hyperkeratose (Biogen GmbH 2016).

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Flush-Symptome, bei bis zu 60 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden und leichte Formen von Lymphopenie (ca. 50 % der Patienten) sowie leichte Leukopenie (ca. 11 % der Patienten) (Biogen GmbH 2016; Nast et al. 2011).

Methotrexat

Methotrexat ist zugelassen zur Behandlung schwerster Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica (HEXAL AG 2015a, 2015b; Nast et al. 2011; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016f).

Der antineoplastische Antimetabolit Methotrexat ist ein immunmodulierendes Analogon der Folsäure. Als Folsäureantagonist hemmt es die Dihydrofolatreduktase kompetitiv, wodurch Dihydrofolsäure nicht in Tetrahydrofolsäure umgewandelt werden kann. Dies führt zu einer Störung des C1-Stoffwechsels und einer Blockade der DNS- und Proteinsynthese. Dieser antiproliferative Effekt kontrolliert unter anderem die – bei der Psoriasis erhöhte – Proliferationsrate der Epithelzellen. Methotrexat weist auch immunmodulierende Eigenschaften auf, jedoch ist der genaue Wirkmechanismus nicht bekannt. Methotrexat kann schwerwiegende und tödliche Vergiftungen hervorrufen, weshalb die Behandlung stets mit einer engmaschigen Überwachung verbunden ist (Nast et al. 2011; Pfizer Pharma PFE GmbH 2016f).

Retinoide

Bei den Retinoiden handelt es sich um Vitamin A-Säure-Derivate (Altmeyer 2017). Der einzige in Deutschland zugelassene Wirkstoff Acitretin wird gemäß der Fachinformation zur Behandlung von großflächigen und refraktären Formen der Psoriasis eingesetzt, wobei eine Langzeitbehandlung nicht empfohlen wird. Acitretin ist ein synthetisches Derivat des Retinols (Vitamin A) und ein aromatisches Struktur analogon zur Retinsäure (Dermapharm 2016). Retinol und Retinsäure zeigen positive Wirkung auf Metaplasien und hyperkeratotische Modifikationen der Haut. Die dafür benötigte Dosis führt jedoch zu einer örtlichen und systemischen Vergiftung. Retinol ist außerdem ein wichtiger Bestandteil für das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung im Epithel. Acitretin hemmt Hyperproliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge in der Epidermis. Der Wirkmechanismus von Acitretin ist bisher weitgehend unaufgeklärt (Dermapharm 2016; Nast et al. 2011).

Phototherapie

Psoriasis vulgaris kann mittels Phototherapie behandelt werden. Dabei werden verschiedene Wellenlängen von ultraviolettem (UV-) Licht im UVB- und UVA-Bereich allein oder in Verbindung mit systemischen oder lokalen Therapieformen angewendet. Im Rahmen der

Photochemotherapie (PUVA) zum Beispiel wird erst ein Photosensibilisator eingenommen, bevor mit UV-Licht bestrahlt wird. Die Dosierung richtet sich nach der minimalen Erythemdosis oder nach Hauttyp. Alternativ kann die Balneophototherapie in Form der Photosoletherapie oder als Bade-PUVA verwendet werden (G-BA 2016). Phototherapie wirkt antipsoriatisch, indem die Mobilität der Langerhans-Zellen vermindert, die Aktivierung von T-Lymphozyten blockiert und die Apoptose von aktivierten T-Lymphozyten induziert wird. Über Wechselwirkungen mit der DNS von Keratinozyten wird die Hyperproliferation in der Epidermis gestoppt. Neben antiangiogenetischen Wirkungen, wird auch die hindernde Wirkung auf die DNS-Synthese (besonders bei PUVA) berichtet. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung sind Erytheme zu nennen (Nast et al. 2011).

Topische Therapien

Zur Induktion einer Therapie oder in Kombination mit systemischen Therapieformen werden laut S3-Leitlinie die folgenden Lokaltheraeutika angewendet (Nast et al. 2011).

Dithranol

Dithranol ist ein synthetisches Teerderivat, das zur Behandlung von subakuter und chronischer Psoriasis vulgaris zugelassen ist (Almirall Hermal GmbH 2013; Nast et al. 2011). Der Wirkmechanismus von Dithranol gestaltet sich nach Fachinformation (Almirall Hermal GmbH 2013) wie folgt: Das Antipsoriatikum wirkt der Hyperproliferation von Keratinozyten entgegen, indem es verschiedene Enzymsysteme wie den Epidermalen Growth Factor (EGF) in der Zelle inhibiert. Dadurch kann die Zellteilung der psoriatischen Hautzellen normalisiert werden. In Präparaten wie Psoradexan wird diese Funktion durch den keratolytischen und hydratisierenden Harnstoff gefördert. Die S3-Leitlinie (Nast et al. 2011) ergänzt, dass außerdem neutrophile Granulozyten und Monozyten gehemmt und die Migration von Leukozyten und die Proliferation von Lymphozyten verhindert werden. Zusätzlich werden die entzündungsfördernden Zytokine Il-6 und Il-8 möglicherweise durch eine DNS-inhibierende Funktion inhibiert. Da Dithranol die Haut verfärbt und irritiert wird es ambulant kaum angewendet (Nast et al. 2011).

Glukokortikoide

Glukokortikoide sind angezeigt zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, wie z. B. Psoriasis (Almirall Hermal GmbH 2014; Nast et al. 2011). Glukokortikoide wirken gemäß S3-Leitlinie (Nast et al. 2011) über Retinoid-, Thyroid- und Steroidrezeptoren und führen zu einer weitreichenden Hemmung von Entzündungsreaktionen, Immunsuppression, Inhibition der DNS-Synthese und Vasokonstriktion. Die Dosierung und maximale Therapiedauer hängen vom verwendeten Präparat ab, doch zumeist erfolgt die Applikation einmal täglich auf die betroffenen Areale (Nast et al. 2011). Bei einer Verbesserung des Hautzustandes erfolgt meist eine Verlängerung der Therapieintervalle oder ein Wechseln auf ein schwächeres Kortikoid (Almirall Hermal GmbH 2014; Nast et al. 2011).

Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen hängt zumeist von der Wirkstoffstärke, sowie dem Anwendungsareal und der Anwendungsdauer ab. Besonders empfindliche Stellen sind das Gesicht, Genitalregion, Hals und intertriginöse Bereiche. Hier kann vor allen Dingen

Hautatrophie auftreten, es existiert ein erhöhtes Risiko von Superinfektionen und im Gesicht kann Rosazea und Steroidakne ausgelöst werden (Nast et al. 2011).

Tazaroten

Tazaroten ist zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis zugelassen. Tazaroten wird in der Haut zu Tazarotensäure hydrolysiert, die an die Retinsäurerezeptoren RAR- β und RAR- γ bindet. Es wirkt damit auf die epidermale Proliferation und Differenzierung. Der genaue Mechanismus ist jedoch nicht vollständig aufgeklärt. Häufig führt die Tazaroten-Anwendung zu dosisabhängigen Hautirritationen, wie Juckreiz, Brennen oder Rötungen in den Anwendungsarealen (Nast et al. 2011).

Vitamin D₃-Derivate

Vitamin D₃ und dessen Derivate werden zur örtlichen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Erwachsenen angewendet, insofern die zu behandelnden Stellen nicht mehr als 30 % der Hautoberfläche einnehmen (LEO Pharma GmbH 2015; Nast et al. 2011). Gemäß der S3-Leitlinie (Nast et al. 2011) wirken diese wie folgt: Vitamin D₃-Derivate binden an Rezeptoren, die die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-8 inhibieren und die Synthese von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-4 und IL-10 induzieren. Durch Interaktion mit den Transkriptionsfaktoren NFAT und NF κ B wird die Produktion von Entzündungsmediatoren gefördert. Allgemein wird die Zellproliferation von Keratinozyten gehemmt und deren Differenzierung gefördert. Daneben wirken Vitamin D₃ Analoga immunmodulatorisch auf T-Lymphozyten, dendritische Langerhans-Zellen und Monozyten. Temporär können bei der Therapie mit Vitamin D₃ Analoga Irritation an der Applikationsstelle auftreten. Vitamin D₃ wird in der topischen Therapie oftmals in Kombination mit Glukokortikoiden eingesetzt.

Teer

Der Wirkstoff Steinkohleteer ist der S3-Leitlinie (Nast et al. 2011) zufolge seit 2000 gelistet und findet seit 1925 als Antipsoriatikum Anwendung; in Deutschland sind über 60 Fertigpräparate zugelassen und in Verwendung, oftmals 5-20 %-ige Salbenzubereitungen oder Gele zur lokalen Therapie, die einmal täglich für einige Stunden aufgetragen werden. Steinkohleteer ist ein Destillationsprodukt aus Kohle mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Inhaltsstoffen, darunter Benzole, Naphtalin und Phenole. Diese Bestandteile werden durch die Haut aufgenommen und sind auch nach Entfernen des Präparats wirksam (z.B. in nachfolgender UV-Bestrahlung). Der genaue Wirkmechanismus ist dabei unklar (Nast et al. 2011). Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist eine Überempfindlichkeitsreaktion der Haut gegenüber Teer. Ebenso ist eine kanzerogene Wirkung von Steinkohleteer in Langzeitanwendung in Tierexperimenten nachgewiesen worden (medphano Arzneimittel GmbH 2008; Nast et al. 2011).

Basistherapien

Zur Pflege und Rückfettung der Haut wird laut Patientenleitlinie (DPB 2013) die lokale Basistherapie mit wirkstofffreien Salben empfohlen. Dies reicht nicht als isolierte Behandlungsform, kann aber in Kombination mit allen gängigen Therapieformen die natürliche

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Barrierefunktion der Haut regenerieren. Bei Bedarf können Salicylsäure oder der feuchtigkeitsspeichernde Harnstoff zugesetzt werden. Die S3-Leitlinie (Nast et al. 2011) ergänzt, dass die basistherapeutische Behandlung als internationaler Standard in der Behandlung der Psoriasis gilt.

Sonstige Therapien

Neben den erwähnten Therapieformen können der S3-Leitlinie (Nast et al. 2011) zufolge begleitend auch Klimatherapien und psychosoziale Therapien zur Behandlung von Plaque-Psoriasis eingesetzt werden: Im Rahmen der Klimatherapie wird der Aufenthalt in sonnenreichen Regionen oft gemeinsam mit einer Balneotherapie verordnet. Die Wirkung geht auf den Effekt von UV-Lichtquellen zurück. Da in manchen Fällen Stress die Symptome verstärkt, kann durch eine psychosoziale Therapie diesem Effekt entgegengewirkt werden (Nast et al. 2011).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)hier	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	Nein	17.07.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Zulassung von Brodalumab erfolgte durch ein zentrales Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 17.07.2017. Details zum Zulassungsprozess sowie im Zuge des Zulassungsverfahrens erstellte Dokumente sind auf der Internetseite der EMA einsehbar (Europäische Kommission 2017).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet hat der G-BA in einem Beratungsgespräch mit LEO Pharma vom 07.12.2016 zwei getrennte Subpopulationen benannt und für diese unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt (G-BA 2017). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf beide Subpopulationen im Anwendungsgebiet. Subpopulation A1 gehören demnach alle erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis an, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. Hiervon ausgeschlossen sind allerdings alle erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Diese Patienten stellen Subpopulation A2 im Anwendungsgebiet dar.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Internetseite der Europäischen Kommission sowie der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen (siehe Abschnitt 2.1.2) wurden die entsprechenden Fachinformationen, nationale Leitlinien und Publikationen aus Fachzeitschriften und medizinische Übersichts-artikel zu einzelnen Substanzklassen bzw. Signalmolekülfamilien verwendet. Publikationen aus Fachzeitschriften wurden anhand von orientierenden Literaturrecherchen in PubMed.gov identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Ltd 2016a. *Fachinformation Adalimumab Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Stand September 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
2. AbbVie Ltd 2016b. *Fachinformation Adalimumab Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze: Stand September 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
3. Almirall Hermal GmbH 2013. *Fachinformation Psoradexan/mite/forte*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/004391>, abgerufen am: 28.02.2017.
4. Almirall Hermal GmbH 2014. *Fachinformation Monovo 1mg/g Emulsion*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014842>, abgerufen am: 28.02.2017.
5. Altmeyer P. 2017. *Die Online Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin: Psoriasis vulgaris*. Verfügbar unter: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=3369>, abgerufen am: 18.05.2017.
6. Bartlett H. S. und Million, Ryan P. 2015. *Targeting the IL-17–TH17 pathway*. *Nat Rev Drug Discov* 1 (14), S. 11–12.
7. Beringer A., Noack M. und Miossec, Pierre 2016. *IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting*. *Trends in molecular medicine* 22 (3), S. 230–241.
8. Biogen GmbH 2016. *Fachinformation Fumarsäureester Fumaderm® initial 30 mg Tabletten Fumaderm® 120 mg Tabletten: Stand Januar 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.

9. Biogen GmbH 2017. *Fachinformation Benepali® 50mg Injektionslösung: Stand Januar 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2017.
10. Campa M., Mansouri B., Warren R. und Menter, Alan 2016. *A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis*. *Dermatology and therapy* 6 (1), S. 1–12.
11. Celgene Europe Ltd 2016. *Fachinformation Otezla Filmtabletten: Stand: Dezember 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
12. Chiricozzi A., Nograles K. E., Johnson-Huang L. M., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Bonifacio K. M., Gulati N., Mitsui H., Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M., Krueger J. G. und Yoshimura, Akihiko 2014. *IL-17 Induces an Expanded Range of Downstream Genes in Reconstituted Human Epidermis Model*. *PLoS ONE* 9 (2), S. e90284.
13. Deng Y., Chang C. und Lu, Qianjin 2016. *The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review*. *Clinical reviews in allergy & immunology* 50 (3), S. 377–389.
14. Dermapharm 2016. *Fachinformation Acicutan 10mg/25mg Hartkapseln: Stand: September 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014128>, abgerufen am: 28.02.2016.
15. Deutscher Psoriasis Bund e. V. (DPB) 2013. *Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut: 3. Auflage*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001p_S3_Psoriasis_vulgaris_2014-06.pdf, abgerufen am: 15.02.2017.
16. Europäische Kommission 2017. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Brodalumab*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/201707171138213/anx_138213_de.pdf, abgerufen am: 19.07.2017.
17. Gaffen S. L. 2009. *Structure and signalling in the IL-17 receptor family*. *Nature reviews. Immunology* 9 (8), S. 556–567.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apremilast*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/161/>, abgerufen am: 09.05.2017.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/>, abgerufen am: 14.02.2017.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1259/MVV-RL_2016-06-16_iK-2016-09-08.pdf, abgerufen am: 01.02.2017.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-165 Brodalumab zur Behandlung der mittel bis schweren Plaque-Psoriasis* Data on file.
22. Girolomoni G., Mrowietz U. und Paul, C. 2012. *Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17*. *The British journal of dermatology* 167 (4), S. 717–724.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Greb J. E., Goldminz A. M., Elder J. T., Lebwohl M. G., Gladman D. D., Wu J. J., Mehta N. N., Finlay A. Y. und Gottlieb, Alice B. 2016. *Psoriasis*. Nature Reviews Disease Primers 2 (Keine Angabe), S. 1–17.
24. HEXAL AG 2015a. *Fachinformation MTX HEXAL® 20mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze (Stand Februar 2015)*. Data on file.
25. HEXAL AG 2015b. *Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: April 2015)*. Data on file.
26. Janssen-Cilag International NV 2016. *Fachinformation Ustekinumab STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Oktober 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
27. Kazemi T., Farahnik B., Koo J. und Beroukhir, Kourosch 2017. *Emerging targeted therapies for plaque psoriasis - impact of ixekizumab*. Clinical, cosmetic and investigational dermatology 2017 (10), S. 133–139.
28. Kuestner R. E., Taft D. W., Haran A., Brandt C. S., Brender T., Lum K., Harder B., Okada S., Ostrander C. D., Kreindler J. L., Aujla S. J., Reardon B., Moore M., Shea P., Schreckhise R., Bukowski T. R., Presnell S., Guerra-Lewis P., Parrish-Novak J., Ellsworth J. L., Jaspers S., Lewis K. E., Appleby M., Kolls J. K., Rixon M., West J. W., Gao Z. und Levin, Steven D. 2007. *Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F*. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950) 179 (8), S. 5462–5473.
29. LEO Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Daivonex 50 Mikrogramm/g Creme*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/004286>, abgerufen am: 28.02.2017.
30. LEO Pharma GmbH 2017. *Fachinformation Kyntheum® (Stand Juli 2017)*. Data on file.
31. Lilly Deutschland GmbH 2016. *Fachinformation Ixekizumab (Taltz) Injektionslösung: Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fertigpen*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 17.03.2017.
32. Lizzul P. F., Aphale A., Malaviya R., Sun Y., Masud S., Dombrovskiy V. und Gottlieb, Alice B. 2005. *Differential expression of phosphorylated NF-kappaB/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF-kappaB in response to treatment with etanercept*. The Journal of investigative dermatology 124 (6), S. 1275–1283.
33. Martin D. A., Towne J. E., Kricorian G., Klekotka P., Gudjonsson J. E., Krueger J. G. und Russell, Chris B 2013. *The Emerging Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis: Preclinical and Clinical Findings*. Journal of Investigative Dermatology 1 (133), S. 17–26.
34. medphano Arzneimittel GmbH 2008. *Fachinformation Lorinden® Teersalbe: Stand Dezember 2008*. Verfügbar unter: <http://www.medphano.de/fileadmin/dateien/downloads/lorinden-teersalbe.pdf>, abgerufen am: 24.04.2017.
35. MSD SHARP & DOHME GMBH 2016. *Fachinformation Infliximab REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
36. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U., Ockenfels H.-M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.-D., Rosumeck S., Schmid-Ott G., Weberschock T. und Rzany, Berthold 2011. *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9 (Suppl 2), S. S1-104.
37. Novartis Pharma GmbH 2015a. *Fachinformation Ciclosporin Immunosporin® 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln: Stand Juli 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
38. Novartis Pharma GmbH 2015b. *Fachinformation Ciclosporin Sandimmun® Optoral 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln: Stand Juli 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
39. Novartis Pharma GmbH 2016. *Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand: April 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
40. Papp K. A., Reid C., Foley P., Sinclair R., Salinger D. H., Williams G., Dong H., Krueger J. G., Russell C. B. und Martin, David A. 2012. *Anti-IL-17 receptor antibody AMG 827 leads to rapid clinical response in subjects with moderate to severe psoriasis: results from a phase I, randomized, placebo-controlled trial*. The Journal of investigative dermatology 132 (10), S. 2466–2469.
41. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016a. *Enbrel 10 mg für Kinder und Jugendliche: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
42. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016b. *Fachinformation Enbrel 25 mg: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
43. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016c. *Fachinformation Enbrel 25 mg Fertigspritze*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 27.02.2017.
44. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016d. *Fachinformation Enbrel 50 mg Fertigspritze*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 27.02.2017.
45. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016e. *Fachinformation Enbrel 50mg Injektionslösung im Fertigpen*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 28.02.2017.
46. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016f. *Fachinformation Methotrexat Lederle 2,5 mg, 10 mg Tabletten: Stand Juni 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
47. Rickel E. A., Siegel L. A., Park Yoon B.-R., Rottman J. B., Kugler D. G., Swart D. A., Anders P. M., Tocker J. E., Comeau M. R. und Budelsky, Alison L. 2008. *Identification of Functional Roles for Both IL-17RB and IL-17RA in Mediating IL-25-Induced Activities*. The Journal of Immunology 6 (181), S. 4299–4310.
48. Russell C. B., Kerkof K., Bigler J., Timour M., Welcher A. A., Bautista E., Cueto I., Khatcherian A., Krueger J. G., Rand H. und Martin, D. A. 2011. *Blockade of the IL-17R with AMG 827 leads to rapid reversal of gene expression and histopathologic abnormalities in psoriatic skin, including substantial pathway-specific effects within one week: Abstract. Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 4 - 7, 2011 Phoenix, Arizona, USA*. Journal of Investigative Dermatology 131 (Supplement 1), S. S11.

49. Russell C. B., Kerkof K., Bigler J., Timour M., Welcher A. A., Novitskaya I., Khatcherian A., Krueger J., Rand H. und Martin, D. A. 2010. *Blockade of the IL-17R with AMG 827 leads to rapid reversal of gene expression and histopathologic abnormalities in human psoriatic skin: Abstract. Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology. May 5-8, 2010. Atlanta, Georgia, USA.* Journal of Investigative Dermatology 130 (Supplement 1), S. S46.
50. Russell C. B., Rand H., Bigler J., Kerkof K., Timour M., Bautista E., Krueger J. G., Salinger D. H., Welcher A. A. und Martin, David A. 2014. *Gene expression profiles normalized in psoriatic skin by treatment with brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody.* Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950) 192 (8), S. 3828–3836.
51. Wright J. F., Bennett F., Li B., Brooks J., Luxenberg D. P., Whitters M. J., Tomkinson K. N., Fitz L. J., Wolfman N. M., Collins M., Dunussi-Joannopoulos K., Chatterjee-Kishore M. und Carreno, Beatriz M. 2008. *The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex.* Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950) 181 (4), S. 2799–2805.
52. Zheng Y., Danilenko D. M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J. und Ouyang, Wenjun 2007. *Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis.* Nature 445 (7128), S. 648–651.