



Rapid Review

## Interleukin-Hemmer bei palmoplantarer Pustulose

erstellt von Dr. Gernot Wagner; Dr. Anna Glechner; Dipl.-Kult. Irma Klerings; Dominic Ledinger, BSc, MSc, MPH

[https://www.ebminfo.at/Interleukin\\_Hemmer\\_palmopantarer\\_Pustulose](https://www.ebminfo.at/Interleukin_Hemmer_palmopantarer_Pustulose)

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Wagner G., Glechner A., Klerings I., Ledinger D., Interleukin-Hemmer bei palmoplantarer Pustulose: Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; September 2023. DOI: <https://doi.org/10.48341/k6xx-8e42>

Available from: [https://www.ebminfo.at/Interleukin\\_Hemmer\\_palmopantarer\\_Pustulose](https://www.ebminfo.at/Interleukin_Hemmer_palmopantarer_Pustulose)

# Anfrage / PIKO-Frage

Welche Evidenz gibt es zur Effektivität und Sicherheit von Interleukin-Hemmern bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose?

## Ergebnisse

### Studien

Wir haben zur Fragestellung insgesamt sechs randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) gefunden [1-6], die bei insgesamt 581 PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer palmoplantarer Pustulose die Wirksamkeit und Sicherheit der Interleukin-Hemmer Anakinra, Guselkumab, Secukinumab, Spesolimab oder Ustekinumab mit Placebo verglichen. In den Studien wurden zwischen 13 und 237 TeilnehmerInnen mit einem Durchschnittsalter von 50 bis 55 Jahren eingeschlossen. Die Mehrheit der StudienteilnehmerInnen waren Frauen. Die Studiendauer reichte von 12 bis zu 52 Wochen. Wie die Teilnehmenden auf die Therapie ansprachen, wurde unter anderem mittels Dokumentation von Veränderungen des Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPPASI) beurteilt. Der Anteil an PatientInnen, mit mindestens 50 Prozent Verbesserung des PPPASI-Scores wurde als PPPASI-50-Ansprechrage definiert.

### Resultate

- **Therapieansprechen**

*Guselkumab versus Placebo:* Zwei RCTs mit insgesamt 208 PatientInnen [5; 6] zeigten mit Guselkumab ein höheres Therapieansprechen als mit Placebo. In der größeren der beiden Studien lag die PPPASI-50-Ansprechrage nach 16 Wochen mit Guselkumab 100 mg bei 57,4 Prozent (31 von 54) und mit Placebo bei 34,0 Prozent (18 von 53), Risk Ratio [RR] 1,69 [95% Konfidenzintervall [KI]: 1,09 bis 2,62] [6].

*Secukinumab versus Placebo:* Für Secukinumab im Vergleich zu Placebo fand ein RCT eine höhere PPPASI-50-Ansprechrage als mit Placebo (52,2% [36 von 69] vs. 32,9% [23 von 70], RR 1,59 [95% KI: 1,06 bis 2,38]) [3].

*Anakinra, Spesolimab oder Ustekinumab versus Placebo:* In Bezug auf das Therapieansprechen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Zahl der Studienteilnehmer war zu gering, um einen Effekt nachzuweisen [1; 2; 4] (siehe Tabelle 1).

- **Schwere unerwünschte Ereignisse**

Insgesamt traten in den Studien wenige schwere unerwünschte Ereignisse auf. In den sechs RCTs mit 581 PatientInnen zeigte sich in Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PatientInnen, die einen Interleukin-Hemmer und jenen, die Placebo erhielten. [1-6]

Tabelle 1 zeigt das eine Zusammenfassung der Ergebnisse sowie das Vertrauen in die Evidenz.

### Vertrauen in das Ergebnis



1 von 3 = **niedrig**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig, dass bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose, die Guselkumab oder Secukinumab erhalten, die Ansprechrate größer ist als mit Placebo ist. Um eine verlässlichere Aussage zu treffen, sind weitere randomisiert kontrollierte Studien erforderlich.



**1 von 3 = insuffizient**

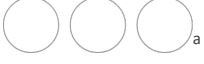
Das Vertrauen in die Evidenz ist insuffizient, um bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose eine Aussage zur Wirkung von Anakinra, Spesolimab oder Ustekinumab zu treffen.




**1 von 3 = insuffizient**

Das Vertrauen in die Evidenz ist insuffizient, um eine Aussage zu treffen, ob bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose, die einen Interleukin-Hemmer erhalten, das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse höher ist als mit Placebo.

**Tabelle 1: Interleukin-Hemmer versus Placebo bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose**

| Studien  | Risiko für Bias | Teilnehmende                        |                          | Effekte                 |   | Vertrauen in das Ergebnis   |
|--|-----------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---|---|
|  |                 | Interleukin-Hemmer                  | Kontrolle                | Relativ (95% KI)        | Interleukin-Hemmer versus Placebo                               |   |
| <b>Therapieansprechen (PPPASI 50) nach 8 bis 16 Wochen</b> |                 |                                     |                          |                         |   |   |
| 1 RCT [2], N=64, 8 Wochen                                  | niedrig         | Anakinra 100 mg<br>6/29 (21%)       | Placebo<br>5/31 (16%)    | RR 1,28 (0,44 bis 3,75) | Unterschied nicht statistisch signifikant                       |    |
| 2 RCTs [5; 6] N=208, 16 Wochen                             | niedrig         | Guselkumab 100 mg<br>31/54 (57,4%)  | Placebo<br>18/53 (34,0%) | RR 1,69 (1,09 bis 2,62) | mehr PatientInnen mit Therapieansprechen mit Interleukin-Hemmer |    |
|  |                 | Guselkumab 200 mg<br>19/52 (36,5%)  |                          | RR 1,08 (0,64 bis 1,81) |   |   |
|  |                 | Guselkumab 200 mg<br>15/25 (60%)    | Placebo<br>5/24 (21%)    | RR 2,88 (1,24 bis 6,69) |   |   |
| 1 RCT [3], N=237, 16 Wochen                                | niedrig         | Secukinumab 300 mg<br>36/69 (52,2%) | Placebo<br>23/70 (32,9%) | RR 1,59 (1,06 bis 2,38) | mehr PatientInnen mit Therapieansprechen mit Interleukin-Hemmer |    |
| 1 RCT [4], N=59, 16 Wochen                                 | moderat         | Spesolimab 900 mg<br>6/19 (31,6%)   | Placebo<br>5/21 (23,8%)  | RR 1,33 (0,48 bis 3,65) | Unterschied nicht statistisch signifikant                       |   |
|  |                 | Spesolimab 300 mg<br>6/19 (31,6%)   |                          | RR 1,33 (0,48 bis 3,65) |   |   |
| 1 RCT [1], N=13, 16 Wochen                                 | moderat         | Ustekinumab 45/90 mg<br>1/5 (20%)   | Placebo<br>3/8 (37,5%)   | RR 0,53 (0,07 bis 3,82) | Unterschied nicht statistisch signifikant                       |  |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>                     |                 |                                     |                          |                         |   |   |
| 1 RCT [2], N=64, 12 Wochen                                 | niedrig         | Anakinra 100 mg<br>0/31 (0%)        | Placebo<br>0/33 (0%)     | nicht berechenbar       | Unterschied nicht statistisch signifikant                       |   |

| Studien                                     | Risiko für Bias | Teilnehmende   |  | Effekte  |  | Vertrauen in das Ergebnis   |
|---|-----------------|--|--|--|--|---|
|   |                 | Interleukin-Hemmer   | Kontrolle  | Relativ (95% KI)   | Interleukin-Hemmer versus Placebo            |   |
| 2 RCTs [5; 6]<br>N=208,<br>24 bis 52 Wochen | niedrig         | Guselkumab 100 mg<br>1/54 (1,9%)<br>Guselkumab 200 mg<br>0/52 (0%)<br><br>Guselkumab 200 mg<br>2/25 (8%) | Placebo<br>2/53 (3,8%)<br><br>Placebo<br>1/24 (4%) | RR 0,49 (0,05 bis 5,25)<br><br>RR 0,20 (0,01 bis 4,14)<br><br>RR 1,92 (0,19 bis 19,82) | Unterschied nicht statistisch<br>signifikant |  |
| 1 RCT [3]<br>N=237,<br>52 Wochen            | niedrig         | Secukinumab 150 mg<br>4/80 (5,0%)<br>Secukinumab 300 mg:<br>10/79 (12,7%)                                | Placebo<br>5/78 (6,4%)                             | RR 0,78 (0,22 bis 2,80)<br><br>RR 1,97 (0,71 bis 5,51)                                 | Unterschied nicht statistisch<br>signifikant |   |
| 1 RCT [4]<br>N=59,<br>32 Wochen             | moderat         | Spesolimab 300 mg<br>1/19 (5,3%)<br>Spesolimab 900 mg<br>0/19 (0%)                                       | Placebo<br>1/21 (4,8%)                             | RR 1,11 (0,07 bis 16,47)<br><br>RR 0,37 (0,02 bis 8,50)                                | Unterschied nicht statistisch<br>signifikant |   |
| 1 RCT [1]<br>N=13,<br>16 Wochen             | moderat         | Ustekinumab 45/90 mg<br>0/5  | Placebo<br>0/8                                     | nicht berechenbar  | nicht berechenbar                            |   |

**Abkürzungen:** PPPASI = Palmoplantar Pustular Psoriasis Area and Severity Index, RCT = randomisiert kontrollierte Studie, RR = Risk Ratio

<sup>a</sup> Drei Stufen herabgestuft für Ungenauigkeit.

<sup>b</sup> Zwei Stufen herabgestuft für Ungenauigkeit.

## Vertrauen in das Ergebnis



**hoch**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



**moderat**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**niedrig**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**insuffizient**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library und Epistemonikos. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH (Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 17. April 2023. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf> Tabelle 1 wurde mit GRADE pro GDT erstellt: <https://gradepro.org/>

## Einleitung

Die palmoplantare Pustulose ist eine chronische Erkrankung der Haut, bei der Betroffene unter wiederkehrenden sterilen Pusteln an Händen und Füßen leiden [7]. Eine Verbindung bzw. Überlappung dieser Erkrankung mit Psoriasis wird diskutiert [8]. Zur Therapie kommen verschiedene Substanzen lokal oder systemisch zum Einsatz. Zu den Behandlungsoptionen zählen Corticosteroide, Phototherapie, orale Retinoide, Methotrexat und Cyclosporin [8]. Eine kausale Therapie der palmoplantaren Pustulose gibt es jedoch nicht. Nachdem auf pathophysiologischer Ebene Interleukine eine Rolle spielen dürften [7], wurde in klinischen Studien die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Interleukin-Hemmer bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose untersucht (siehe Tabelle 1). Bis heute haben Interleukin-Hemmer jedoch keine Zulassung für die Anwendung bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose erhalten. In diesem Antwortdokument wird die Evidenz zur Effektivität und Sicherheit von Interleukin-Hemmern bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose zusammengefasst.

**Tabelle 2: Übersicht der in RCTs untersuchten Interleukin-Hemmer bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose**

| Wirkstoff   | Handelsnamen | Applikation | Anwendung   | Wirkmechanismus                                 |
|-------------|--------------|-------------|---|---|
| Anakinra    | Kineret®     | SC          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Rheumatoide Arthritis</li><li>• COVID-19</li><li>• Periodische Fiebersyndrome</li><li>• Morbus Still</li></ul>  | Interleukin-1-Rezeptorantagonist                |
| Guselkumab  | Tremfya®     | SC          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Plaque-Psoriasis</li><li>• Psoriasis Arthritis</li></ul>  | monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 23    |
| Spesolimab  | Spevigo®     | IV          | <ul style="list-style-type: none"><li>• generalisierte pustulöse Psoriasis</li></ul>  | monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 36    |
| Ustekinumab | Stelara®     | SC, IV      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Plaque-Psoriasis</li><li>• Psoriasis Arthritis</li><li>• Morbus Crohn</li><li>• Colitis ulcerosa</li></ul>  | monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 12/23 |
| Secukinumab | Cosentyx®    | SC          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Plaque-Psoriasis</li><li>• Psoriasis Arthritis</li><li>• Axiale Spondyloarthritis</li><li>• Juvenile idiopathische Arthritis</li><li>• Enthesitis-assozierte Arthritis</li><li>• Hidradenitis suppurativa</li></ul> | monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 17A   |

**Abkürzungen:** SC = subkutan; IV = intravenös

# Resultate

## Studien

Wir haben zur Fragestellung insgesamt sechs randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) gefunden [1-6], die in Kanada, Japan und Europa (England, Schottland, Wales, Dänemark Deutschland, Italien, Spanien und Schweden) durchgeführt wurden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit und Sicherheit der Interleukin-Hemmer Spesolimab, Anakinra, Guselkumab, Secukinumab oder Ustekinumab mit Placebo bei insgesamt 581 PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer palmoplantarer Pustulose. Zu Guselkumab haben wir zwei und zu den anderen Interleukin-Hemmern jeweils eine Studie gefunden. In drei Studien wurden unterschiedliche Dosierungen der Interleukin-Hemmer Guselkumab, Spesolimab oder Secukinumab mit Placebo verglichen (Tabelle 1). In den sechs von uns identifizierten RCTs wurden zwischen 13 und 237 PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose eingeschlossen. Meist war ein inadäquates Ansprechen auf die konventionelle Therapie der palmoplantaren Pustulose ein Kriterium für den Einschluss in die Studie. Das Durchschnittsalter lag zwischen 50 und 55 Jahren. Die Mehrheit der StudienteilnehmerInnen waren Frauen. Der Follow-up-Zeitraum betrug 12 bis 52 Wochen. In den meisten Studien wurden PatientInnen mit begleitender Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

Mit Hilfe des Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPPASI) wurde in den Studien der Schweregrad des Erythems (0-4), der Schuppung (0-4) und der Pusteln (0-4) sowie der Prozentsatz der betroffenen Fläche (0-6) bewertet. Es handelt sich bei diesem Score um eine Abwandlung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Die mögliche Punktzahl des PPPASI liegt zwischen 0 und 72, wobei höhere Punktzahlen eine größere Fläche, die betroffen ist, sowie einen höheren Schweregrad anzeigen. Neben der Veränderung des PPPASI im Beobachtungszeitraum, wurde in den meisten Studien auch das PPPASI-50- und PPPASI-75-Therapieansprechen berichtet. Diese waren definiert als der Anteil an PatientInnen mit einer Verbesserung des PPPASI-Scores von mindestens 50 Prozent (PPPASI 50) oder 75 Prozent (PPPASI 75).

Tabelle 3 zeigt die Studien- und PatientInnen-Charakteristika sowie die Ergebnisse der Einzelstudien in Bezug auf Effektivität (Veränderung des PPPASI, PPPASI 50, PPPASI 75) und Sicherheit (schwere unerwünschte Ereignisse).

Das Bias-Risiko der von uns identifizierten Studien haben wir als niedrig bzw. moderat eingestuft.



## Therapieansprechen

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen das Therapieansprechen (PPPASI 50, PPPASI 75) der einzelnen Interleukin-Hemmer Anakinra, Guselkumab, Spesolimab, Secukinumab und Ustekinumab im Vergleich zu Placebo.

### Anakinra versus Placebo

Ein RCT mit 64 StudienteilnehmerInnen mit palmoplantarer Pustulose verglich Anakinra mit Placebo. Nach acht Wochen zeigte sich zwischen Anakinra und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das PPAASI-50-Therapieansprechen (21 Prozent [6 von 29] versus 16 Prozent [5 von 31]; RR [Risk Ratio] 1,28; 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,44 bis 3,75) [2]. Der mittlere Baseline-PPPASI-Score war bei Studieneinschluss in der Anakinra-Gruppe 17,5 Punkte und in der Placebo-Gruppe 18,0 Punkte. Nach acht Wochen war dieser in der Anakinra-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war (13,9 versus 15,4 Punkte; adjustierte Mittlere Differenz  $-1,65$  [95% KI:  $-4,77$  bis  $1,47$ ]) [2].

### Guselkumab versus Placebo

Zwei RCTs mit niedrigem Bias-Risiko und insgesamt 208 PatientInnen zeigten mit Guselkumab eine größere Therapieansprechrates als mit Placebo [5; 6]. In der größeren Studie erhielten 159 TeilnehmerInnen entweder Guselkumab 100 mg, 200 mg oder Placebo zu Studienbeginn, nach vier und nach zwölf Wochen. Der Ausgangswert des PPPASI-Scores betrug jeweils 27,5; 26,9 und 28,4 Punkte. Im Vergleich zu Placebo zeigte sowohl Guselkumab 100 mg als auch Guselkumab 200 mg nach 16 Wochen eine statistisch signifikant größere mittlere Abnahme des PPPASI-Scores (Placebo:  $-7,6$ ; Guselkumab 100 mg  $-15,3$  [ $p < 0,001$ ]; Guselkumab 200 mg:  $-11,7$  [ $p = 0,02$ ]). Nach 16 Wochen lag die PPPASI-50-Ansprechrates bei 57,4 Prozent (31 von 51) mit Guselkumab 100 mg, bei 36,5 Prozent [19 von 52] mit Guselkumab 200 mg und bei 34,0 Prozent (18 von 53) mit Placebo (Guselkumab 100 mg versus Placebo: RR 1,69 [1,09 bis 2,62]; Guselkumab 200 mg versus Placebo: RR 1,08 [0,64 bis 1,81]) [6]. Im Vergleich dazu lag in der zweiten Studie nach 16 Wochen die PPPASI-50-Ansprechrates bei 60,0 Prozent (15 von 25) mit Guselkumab 200 mg und bei 21,0 Prozent (5 von 24) mit Placebo (RR 2,88 [1,24 bis 6,69]) [5].

### Secukinumab versus Placebo

In einem RCT mit 237 PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer palmoplantarer Psoriasis nahm nach 16 Wochen der PPPASI-Score gegenüber dem Ausgangswert mit Secukinumab 300 mg um 30,2 Prozent und mit Placebo um 26,7 Prozent ab ( $-9,74$  versus  $-6,73$  Punkte). Nach 16 Wochen war das PPPASI-50-Therapieansprechen mit Secukinumab 300 mg statistisch signifikant größer als mit Placebo (52,2 Prozent versus 32,9 Prozent; RR 1,59 [1,06 bis 2,38]) [3]. Auch das PPPASI-75-Therapieansprechen war bei PatientInnen, die mit Secukinumab 300 mg behandelt wurden, größer als bei jenen, die Secukinumab 150 mg oder Placebo erhielten (26,6 versus 17,5 versus 14,1 Prozent) [3].

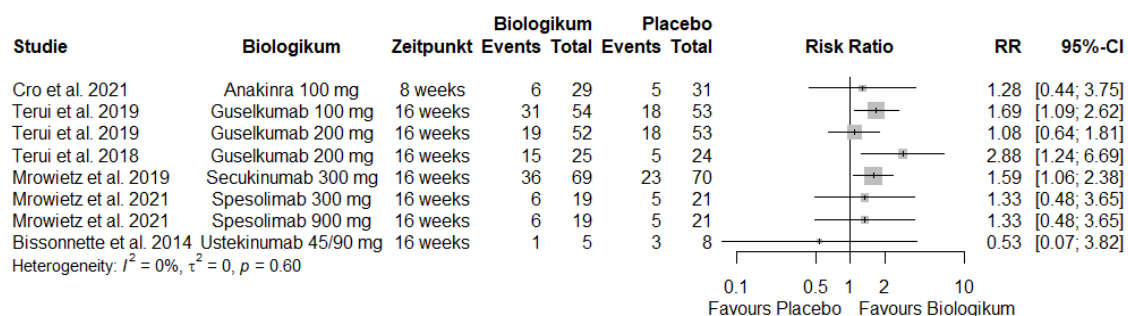
### Spesolimab versus Placebo

Eine RCT mit 59 PatientInnen verglich Spesolimab 900 mg, Spesolimab 300 mg und Placebo. Der PPPASI nahm im Vergleich zum Ausgangswert nach 16 Wochen mit Spesolimab 900 mg um 46 Prozent, mit Spesolimab 300 mg um 33 Prozent und mit Placebo um 40 Prozent ab. Das PPPASI-50-Therapieansprechen war bei PatientInnen, die mit Spesolimab 900 mg oder Spesolimab 300 mg behandelt wurden, numerisch zwar größer als mit Placebo, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant (Spesolimab 900 mg 31,6 Prozent [6 von 19] versus Spesolimab 300 mg 31,6 Prozent [6 von 19] versus Placebo 23,8 Prozent [5 von 21]; RR 1,33 [95% KI: 0,48 bis 3,65]) [4].

### Ustekinumab versus Placebo

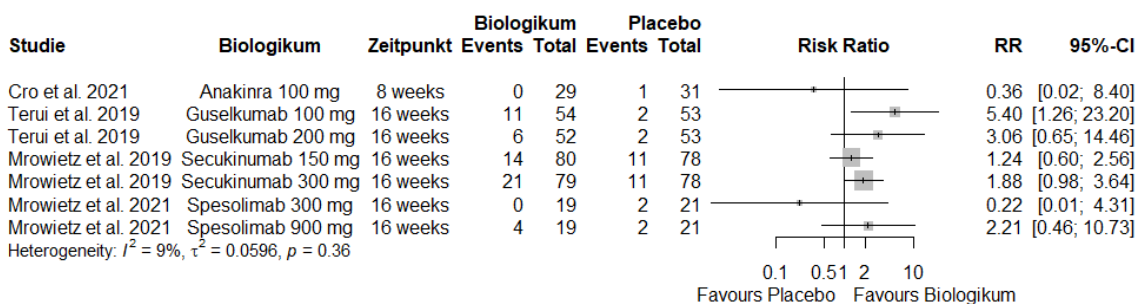
Ein kleiner RCT mit 13 PatientInnen verglich Ustekinumab (45 mg bei Körpergewicht <100 kg oder 90 mg bei Körpergewicht ≥100 kg) mit Placebo. Der PPPASI-Ausgangswert betrug in der Ustekinumab-Gruppe 14,5 Punkte und in der Placebo-Gruppe 20,2 Punkte. Die PPPASI-Ansprechrates nach 16 Wochen war mit Ustekinumab geringer als mit Placebo (20,0 Prozent versus 37,5 Prozent; RR 0,53 [95% KI: 0,07 bis 3,82]). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant [1].

**Abbildung 1:** Forest-Plot für den Vergleich Interleukin-Hemmer versus Placebo in Bezug auf den Anteil an PatientInnen mit einer mindestens 50-prozentigen Verbesserung des PPPASI (PPPASI 50)



**Abkürzungen:** RR = Risk Ratio; CI = Konfidenzintervall

**Abbildung 2:** Forest-Plot für den Vergleich Interleukin-Hemmer versus Placebo in Bezug auf den Anteil an PatientInnen mit einer mindestens 75-prozentigen Verbesserung des PPPASI (PPPASI 75)

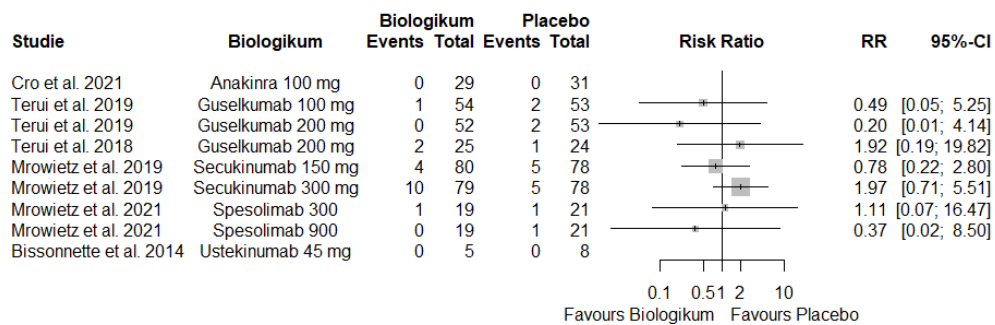


**Abkürzungen:** RR = Risk Ratio; CI = Konfidenzintervall

## Schwere unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten in den Studien wenige schwere unerwünschte Ereignisse auf [1-6]. Die meisten Ereignisse traten in der größten Studie mit 237 TeilnehmerInnen auf [3]. In sechs RCTs mit 581 PatientInnen fand sich bei schweren unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PatientInnen, die einen Interleukin-Hemmer und jenen, die Placebo erhielten [1-6]. Aufgrund von wenigen Ereignissen und kleiner Studiengröße sind die Konfidenzintervalle breit und daher die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.

**Abbildung 3:** Forest-Plot für den Vergleich Interleukin-Hemmer versus Placebo in Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse



**Tabelle 3:** Charakteristika und Ergebnisse der identifizierten Studien zu Interleukin-Hemmern bei palmoplantarer Pustulose

| Autor, Jahr<br>NCT-Nummer   | Zeitraum<br>Rekrutierung,<br>Länder,<br>Follow-up  | Einschlusskriterien   | N randomisiert<br>Interventionen und<br>Kontrolle  | Alter<br>(Mean oder Median)<br><br>Weiblich, %   | PPPASI  | Response<br>PPPASI 50 <sup>c</sup> oder<br>PPPASI 75 <sup>d</sup>  | Unerwünschte Ereignisse<br>n/N (%) <sup>a</sup>   |
|---|--|---|--|--|---|--|---|
| Cro et al. 2021<br>[2]<br>APRICOT<br><br>ISCRTN13127147<br><br>RCT, Phase 3 | Oktober<br>2016 bis<br>Januar 2020<br><br>16 Zentren<br>(England,<br>Schottland<br>und Wales)<br><br>12 Wochen | <i>Einschlusskriterien:</i><br>• Alter ≥18 Jahre<br>• PPP > 6 Monate Dauer<br>ohne Ansprechen auf<br>topische Therapie<br>• Schwere erfordert eine<br>systemische Therapie<br>• PPP-IGA-Score mindestens<br>moderat                           | N gesamt=64<br>• Anakinra 100 mg<br>SC N=31<br>• Placebo N=33                                      | <i>Alter:</i><br>Alle: 50,8<br>Anakinra: 49,9<br>Placebo: 51,7<br><br><i>Weiblich:</i><br>Alle: 84%<br>Anakinra: 87%<br>Placebo: 82%   | <u>Baseline, Mean ± SD:</u><br>Mean (SD)<br>Anakinra: 17,5 ± 10,8<br>Placebo: 18,0 ± 10,4<br><u>8 Wochen, Mean ± SD:</u><br>Anakinra: 13,9 ± 7,4, N=29<br>Placebo: 15,4 ± 10,1, N=31<br><u>Adjustierte Mean difference nach 8<br/>Wochen (95% KI):</u><br>-1,65 (-4,77 bis 1,47)  | <u>8 Wochen:</u><br><i>PPPASI 50</i><br>Anakinra: 6/29 (21%)<br>Placebo: 5/31 (16%)<br><br><i>PPPASI 75</i><br>Anakinra: 0/29 (0%)<br>Placebo: 1/31 (3%)   | <i>Schwere unerwünschte<br/>Ereignisse:</i><br>Anakinra: 0/31 (0%)<br>Placebo: 0/33 (0%)  |
| Terui et al. 2019<br>[6]<br><br>NCT02641730<br><br>RCT, Phase 3             | Dezember<br>2015 bis<br>Dezember<br>2017<br><br>40 Zentren<br>in Japan<br><br>52 Wochen                        | <i>Einschlusskriterien:</i><br>• Alter ≥20 Jahre<br>• PPP mit unzureichendem<br>Ansprechen auf<br>konventionelle Therapien<br>über 24 Wochen oder<br>länger<br>• PPPASI-Score ≥12<br>• PPPASI-Subscore für<br>Pusteln oder Bläschen von<br>≥2 | N gesamt=159<br>• Guselkumab 100<br>mg SC N=54<br>• Guselkumab 200<br>mg SC N=52<br>• Placebo N=53 | <i>Alter:</i><br>Alle: 53,3<br>Guselkumab 100 mg:<br>53,9<br>Guselkumab 200 mg:<br>52,9<br>Placebo:<br>53,0<br><br><i>Weiblich:</i><br>Alle: 79,2%<br>Guselkumab 100 mg:<br>85,2%<br>Guselkumab 200 mg:<br>69,2%<br>Placebo: 83,0% | <u>Baseline, Mean ± SD:</u><br>Guselkumab 100 mg: 27,5 ± 11,77<br>Guselkumab 200 mg: 26,9 ± 10,76<br>Placebo: 28,4 ± 10,80<br><u>Last Square Mean Change from<br/>Baseline (SE):</u><br>Guselkumab 100 mg: -15,3 (1,17)<br>Guselkumab 200 mg: -11,7 (1,21)<br>Placebo: -7,6 (1,19)<br><u>Last Square mean difference in<br/>change from baseline (95% KI):</u><br>Guselkumab 100 mg vs. Placebo:<br>-7,7 (-11,00 bis -4,38)<br>Guselkumab 200 mg vs. Placebo:<br>-4,1 (-7,47 bis -0,75) | <u>16 Wochen:</u><br><i>PPPASI 50</i><br>Guselkumab 100 mg: 31/54<br>(57,4%)<br>Guselkumab 200 mg: 19/52<br>(36,5%)<br>Placebo: 18/53 (34,0%)<br><br><i>PPPASI 75</i><br>Guselkumab 100 mg: 11/54<br>(20,4%)<br>Guselkumab 200 mg: 6/52<br>(11,5%)<br>Placebo: 2/53 (3,8%) | <i>Schwere unerwünschte<br/>Ereignisse:</i><br>Guselkumab 100 mg: 1/54<br>(1,9%)<br>Guselkumab 200 mg: 0/52<br>(0%)<br>Placebo: 2/53 (3,8%) |
| Terui et al. 2018<br>[5]<br><br>NCT01845987<br><br>RCT                      | Mai 2013,<br>bis<br>September<br>2014<br><br>11 Zentren<br>(Japan)<br><br>24 Wochen                            | • moderate bis schwere PPP<br>• kein adäquates Ansprechen<br>auf die konventionelle<br>Therapie   | N gesamt = 49<br>• Guselkumab 200<br>mg N=25<br>• Placebo N=24                                     | <i>Alter:</i><br>Alle: 52,0<br>Guselkumab 200 mg:<br>52,0<br>Placebo:<br>52,0<br><br><i>Weiblich:</i><br>Alle: 71%<br>Guselkumab 200 mg:<br>72%<br>Placebo:  | <u>Baseline, Mean (SD):</u><br>Guselkumab 200 mg: 19,1 ± 10,33<br>Placebo: 24,8 ± 12,75<br><u>Mean change from baseline nach<br/>16 Wochen:</u><br>Guselkumab 200 mg: -10,2 ± 8,07<br>Placebo: -6,4 ± 7,55<br><u>Last Square Mean Difference (95%<br/>KI):</u><br>-5,65 (-9,80 bis -1,50)   | <u>16 Wochen:</u><br><i>PPPASI 50</i><br>Guselkumab 200 mg: 15/25<br>(60%)<br>Placebo: 5/24 (21%)  | <i>Schwere unerwünschte<br/>Ereignisse:</i><br>Guselkumab 200 mg: 2/25<br>(8%)<br>Placebo: 1/24 (4%)  |

| Autor, Jahr<br>NCT-Nummer   | Zeitraum<br>Rekrutierung,<br>Länder,<br>Follow-up  | Einschlusskriterien   | N randomisiert<br>Interventionen und<br>Kontrolle   | Alter<br>(Mean oder Median)<br><br>Weiblich, %  | PPPASI   | Response<br>PPPASI 50 <sup>c</sup> oder<br>PPPASI 75 <sup>d</sup>   | Unerwünschte Ereignisse<br>n/N (%) <sup>a</sup>   |
|---|--|---|---|---|--|---|---|
|   |  |   |   | 71%   |  |   |   |
| Mrowietz et al.<br>2019 [3]<br>2PRECISE<br><br>NCT02008890<br><br>RCT, Phase 3                                | Dezember<br>2013 bis<br>Jänner 2016<br><br>61 Zentren<br><br>52 Wochen   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter ≥18 Jahre</li> <li>moderate bis schwere chronische PPP</li> <li>PPPASI ≥12</li> <li>DLQI ≥10</li> <li>PPP ≥6 Monate vor der Randomisierung diagnostiziert</li> <li>PPP unzureichend kontrolliert durch topische Behandlung, Phototherapie und/oder vorherige systemische Therapie</li> </ul> | <p>N Gesamt = 237</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Secukinumab 150 mg N=80</li> <li>Secukinumab 300 mg N=79</li> <li>Placebo N=78</li> </ul>                  | <p>Alter:</p> <p>Secukinumab 150: 50,7<br/>Secukinumab 300: 50,6<br/>Placebo: 52,9</p> <p>Weiblich:</p> <p>Secukinumab 150: 78,8%<br/>Secukinumab 300: 81,0%<br/>Placebo: 75,6%</p>                           | <p><u>Baseline, Mean ± SD:</u><br/>Secukinumab 150: 23,1 ± 9,9<br/>Secukinumab 300: 23,0 ± 10,3<br/>Placebo: 23,6 ± 10,3</p> <p><u>Mean change from baseline nach 16 Wochen:</u><br/>Secukinumab 300 mg: -9,74<br/>Placebo: -6,73</p> <p><u>Mittlere prozentuale Veränderung vom Ausgangswert nach 16 Wochen:</u><br/>Secukinumab 300 mg: -30.2%<br/>Placebo: -26.7%</p>     | <p><u>16 Wochen:</u><br/>PPPASI 50<br/>Secukinumab 300 mg: 36/69 (52,2%)<br/>Placebo: 23/70 (32,9%)</p> <p>PPPASI 75<br/>Secukinumab 150 mg: 14/80 (17,5 %)<br/>Secukinumab 300 mg: 21/79 (26,6%)<br/>Placebo: 11/78 (14,1%)<br/>Secukinumab 300 mg vs. Placebo:<br/>OR 2,62 (95% KI 1,04 bis 6,60)</p> | <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse:</i><br/>Secukinumab 150 mg: 4/80 (5,0%)<br/>Secukinumab 300 mg: 10/79 (12,7%)<br/>Placebo: 5/78 (6,4%)</p> |
| Mrowietz et al.<br>2021 [4]<br>NR<br><br>NCT03135548<br>EudraCT<br>number: 2015-003600-23<br><br>RCT, Phase 2 | NB<br><br>18 Zentren<br>(Kanada,<br>Dänemark,<br>Deutschland,<br>Italien,<br>Spanien und<br>Schweden)<br><br>32 Wochen | <p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter 18 bis 65 Jahre</li> <li>PPP &gt;3 Monate Dauer</li> <li>Plaque-Psoriasis &lt;10 % der Körperoberfläche</li> <li>PPPASI-Score ≥12 (0–72, wobei 72 der schwerste Wert ist)</li> <li>PPP-PGA-Score mindestens moderat (≥3)</li> </ul>                       | <p>N Gesamt = 59</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spesolimab 900 mg IV N=19</li> <li>Spesolimab 300 mg IV N=19</li> <li>Placebo alle 4 Wochen N=21</li> </ul> | <p>Alter:</p> <p>Alle: 50,0<br/>Spesolimab 900: 49,4<br/>Spesolimab 300: 54,6<br/>Placebo: 46,3</p> <p>Weiblich:</p> <p>Alle: 83,1<br/>Spesolimab 900: 84,2%<br/>Spesolimab 300: 84,2%<br/>Placebo: 81,0%</p> | <p><u>Baseline, Mean ± SD:</u><br/>Spesolimab 900: 16,9 ± 4,3<br/>Spesolimab 300: 20,3 ± 6,4<br/>Placebo: 18,5 ± 7,6</p> <p><u>Mean percentage change from baseline nach 16 Wochen (95% KI):</u><br/>Spesolimab 900: -45,80% (95% KI: -60,75% bis -30,85%),<br/>Spesolimab 300: -32,74% (95% KI: -54,98% bis -10,50%)<br/>Placebo: -39,97% (95% KI: -58,22% bis -21,73%)</p> | <p><u>16 Wochen:</u><br/>PPPASI 50<br/>Spesolimab 900: 6/19 (31,6%)<br/>Spesolimab 300: 6/19 (31,6%)<br/>Placebo: 5/21 (23,8%)</p> <p>PPPASI 75<br/>Spesolimab 900: 4/19 (21,1%)<br/>Spesolimab 300: 0/19 (0%)<br/>Placebo: 2/21 (9,5%)</p>   | <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse:</i><br/>Spesolimab 900: 0/19 (0%)<br/>Spesolimab 300: 1/19 (5,3%)<br/>Placebo: 1/21 (4,8%)</p>             |
| Bissonnette et al. 2014 [1]<br><br>NCT01091051<br><br>RCT<br><br>Niedrig                                      | März 2010<br>bis August<br>2011<br><br>5 Zentren<br>(Kanada)<br><br>16 Wochen  | <p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter ≥18 Jahre</li> <li>PPPASI Score ≥8 an den Händen und/oder Füßen</li> <li>PPP-PGA-Score moderat oder schwer</li> </ul>   | <p>N Gesamt = 13<sup>b</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ustekinumab 45 mg (KG &lt;100 kg) oder 90 mg (KG ≥100 kg) N=5</li> <li>Placebo N=8</li> </ul>   | <p>Alter:</p> <p>Ustekinumab: 49,8<br/>Placebo: 52,0</p> <p>Weiblich:</p> <p>Ustekinumab: 100%<br/>Placebo: 63%</p>   | <p><u>Baseline, Mean ± SD:</u><br/>Ustekinumab: 14,52 ± 4,13<br/>Placebo: 20,16 ± 10,19</p> <p><u>16 Wochen, Mean ± SD:</u><br/>Ustekinumab: NB<br/>Placebo: NB</p> <p><u>Mean change from baseline nach 16 Wochen:</u> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Daten nicht berichtet)</p>  | <p><u>16 Wochen:</u><br/>Ustekinumab: 1/5 (20%)<br/>Placebo: 3/8 (37,5%)</p> <p><u>Differenz nach 16 Wochen (95% KI):</u><br/>-17,5% (-79% bis 44%)</p>   | <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse:</i><br/>Ustekinumab: 0/5<br/>Placebo: 0/8</p>  |

**Abkürzungen:** APRICOT = Anakinra for Pustular Psoriasis: Response in a Controlled Trial, DLQI = Dermatology Life Quality Index, NB = nicht berichtet, KG = Körpergewicht, RCT = randomisiert kontrollierte Studie, PPP = Palmoplantar Pustulosis, PPPASI = Palmoplantar Pustular Psoriasis Area and Severity Index, SE = Standardfehler, SD = Standardabweichung, N = Anzahl an StudienteilnehmerInnen

- a) Selbst-berechnet, falls nicht berichtet
- b) Insgesamt wurden 33 PatientInnen randomisiert: 20 in Kohorte A mit Palmoplantar Pustular Psoriasis und 11 in Kohorte B mit Palmoplantarer Pustulose. In dieser Tabelle werden nur die Daten der 13 Patienten von Kohorte B mit Palmoplantarer Pustulose dargestellt.
- c) PPPASI 50 definiert als Anteil der PatientInnen, die eine 50-prozentige Verbesserung des PPPASI erreicht haben
- d) PPPASI 75 definiert als Anteil der Patienten, die eine 75-prozentige Verbesserung des PPPASI erreicht haben

# Suchstrategien

Ovid Medline 17.04.2023

|                   | #  | Searches  | Results  |
|-------------------|----|---|----------|
| palmoplantar      | 1  | Psoriasis/  | 41589    |
| pustulosis        | 2  | (pustul* and (palm* or plantar* or local*)).ti,ab,kf.   | 2041     |
|                   | 3  | 1 and 2   | 849      |
|                   | 4  | (pustulosis adj1 palm*).ti,ab,kf.   | 966      |
|                   | 5  | (pustul* adj6 psoria* adj6 palm*).ti,ab,kf.   | 419      |
|                   | 6  | or/3-5  | 1302     |
| humans            | 7  | limit 6 to "humans only (removes records about animals)"  | 1300     |
| language          | 8  | (english or german).lg.   | 31665834 |
| Total w/o filters | 9  | 7 and 8   | 1147     |
| SR-Filter         | 10 | (((systematic* and review?) or Systematic overview* or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj review*) or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj literature review*) or "review of reviews" or "overview of reviews" or meta-review or (integrat* adj (review or overview)) or meta-synthes?s or metasynthes?s or "quantitative review" or "quantitative synthesis" or "research synthesis" or meta-ethnography or "Systematic literature search" or "Systematic literature research" or meta-analys?s or metaanalys?s or "meta-analytic review" or "meta-analytical review").ti,kf,bt. or meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or ((search* or medline or pubmed or embase or Cochrane or scopus or "web of science" or "sources of information" or "data sources" or "following databases") and ("study selection" or "selection criteria" or "eligibility criteria" or "inclusion criteria" or "exclusion criteria")).tw. or "systematic review".pt.) not ((letter or editorial or comment or "case reports" or "historical article").pt. or report.ti. or protocol.ti. or protocols.ti. or withdrawn.ti. or "retraction of publication".pt. or exp "retraction of publication as topic"/ or "retracted publication".pt. or reply.ti. or "published erratum".pt.) | 397081   |
| SR-Results        | 11 | 9 and 10  | 16       |
| RCT-Filter        | 12 | exp randomized controlled trial/ or (random* or placebo).mp.  | 1715056  |
| RCT-Results       | 13 | 9 and 12  | 89       |
| Total             | 14 | 11 or 13  | 96       |

### Cochrane Library 17.04.2023

| ID  | Search   | Hits   |
|-----|--|--------|
| #1  | [(mh ^Psoriasis)] AND ((pustul*:ti,ab,kw AND (palm*:ti,ab,kw OR plantar*:ti,ab,kw OR local*:ti,ab,kw)))  | 86     |
| #2  | (pustulosis:ti,ab,kw NEAR/1 palm*:ti,ab,kw)  | 166    |
| #3  | (pustul*:ti,ab,kw NEAR/6 psoria*:ti,ab,kw NEAR/6 palm*:ti,ab,kw)   | 102    |
| #4  | {or #1-#3}   | 193    |
| #5  | #4 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols   | 3      |
| #6  | (clinicaltrials or trialsearch or ANZCTR or ensaiosclinicos or chictr or cris or ctri or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or JPRN or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR or TCTR):so  | 456309 |
| #7  | Conference proceeding:pt or abstract:so  | 218535 |
| #8  | ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) | 92049  |
| #9  | #4 not (#6 or #7 or #8) in Trials  | 108    |
| #10 | #5 or #9   | 111    |

### Epistemonikos 17.04.2023

| Search  | Results |
|---|---------|
| "palmoplantar pustulosis" OR "pustulosis palmeroplantaris" OR "pustulosis palmaris et plantaris" OR (Psoria* AND pustul* AND (palm* OR plantar* OR local*)) | 279     |
| Filter: Systematic Review   | 27      |



# Referenzen

1. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(10):1298-305.
2. Cro S, Cornelius VR, Pink AE, Wilson R, Pushpa-Rajah A, Patel P, et al. Anakinra for palmoplantar pustulosis: results from a randomized, double-blind, multicentre, two-staged, adaptive placebo-controlled trial (APRICOT). *Br J Dermatol*. 2021;19:19.
3. Mrowietz U, Bachelez H, Burden AD, Rissler M, Sieder C, Orsenigo R, et al. Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1344-52.
4. Mrowietz U, Burden AD, Pinter A, Reich K, Schakel K, Baum P, et al. Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(2):571-85.
5. Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):309-16.
6. Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Zheng R, Morishima H, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019;155(10):1153-61.
7. Misiak-Galazka M, Zozula J, Rudnicka L. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):355-70.
8. Obeid G, Do G, Kirby L, Hughes C, Sbidian E, Le Cleach L. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD011628.

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Universität für Weiterbildung Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landesgesundheitsagentur finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle Patient\*innentherapien.