



Rapid Review

Apremilast bei palmoplantarer Pustulose

erstellt von Dr. Gernot Wagner, Dr. Anna Glechner, Dipl.-Kult Irma Klerings.

https://www.ebminfo.at/Apremilast_bei_palmoplantarer_Pustulose

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Wagner G., Glechner A., Klerings I., Apremilast bei palmoplantarer Pustulose: Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; Oktober 2023.

Available from: https://www.ebminfo.at/Apremilast_bei_palmoplantarer_Pustulose

Anfrage / PIKO-Frage

Welche Evidenz gibt es zur Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose?

Ergebnisse

Studien

Wir haben zur Fragestellung eine systematische Übersichtsarbeiten gefunden [1]. Die AutorInnen der Übersichtsarbeit fanden eine multizentrische, randomisiert kontrollierte Phase-2-Studie mit 90 JapanerInnen mit palmoplantarer Pustulose. Die TeilnehmerInnen erhielten entweder Apremilast 30 mg zweimal am Tag oder Placebo. Teilnahmeberechtigt waren Erwachsene (20 Jahre oder älter), bei denen mindestens 24 Wochen vor dem Screening eine palmoplantare Pustulose mit oder ohne pustulotische Arthro-Osteitis diagnostiziert wurde. Die Ergebnisse der Studie konnten nur online über ClinicalTrail.gov abgerufen werden, da die Studie nicht als Publikation verfügbar war [2]. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der TeilnehmerInnen, die nach 16 Wochen eine mindestens 50-prozentige Verbesserung des PPPASI (Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index) im Vergleich zu Beginn der Therapie, zeigten. Das Bias-Risiko der Studie stuften wir als unklar ein, da im Studienprotokoll die Randomisierung nicht detailliert beschreiben wurde.

Resultate

- **Therapieansprechen:** Eine randomisiert kontrollierte Studie mit 90 PatientInnen [2] zeigte nach 16 Wochen bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose, die Apremilast erhielten, ein größeres Therapieansprechen als jene, die Placebo erhielten: PPP-ASI-50: 78,3 Prozent (36 von 46) versus 40,9 Prozent (18 von 44); Relatives Risiko [RR] 1,91, 95% KI: 1,30 bis 2,82; PPP-ASI-75: 43,5 Prozent versus 15,9 Prozent; RR 2,73, 95% KI: 1,28 bis 5,81.
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:** Innerhalb von 16 Wochen traten sowohl in der Apremilast-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf (Tabelle 1).

Vertrauen in das Ergebnis



1 von 3 = niedrig

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig, dass bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose, die Apremilast erhalten, die Ansprechrates größer als mit Placebo ist. Um eine verlässlichere Aussage zu treffen, sind größere randomisiert kontrollierte Studien erforderlich.



1 von 3 = insuffizient

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

Abbildung 1: Ergebnisse im Überblick

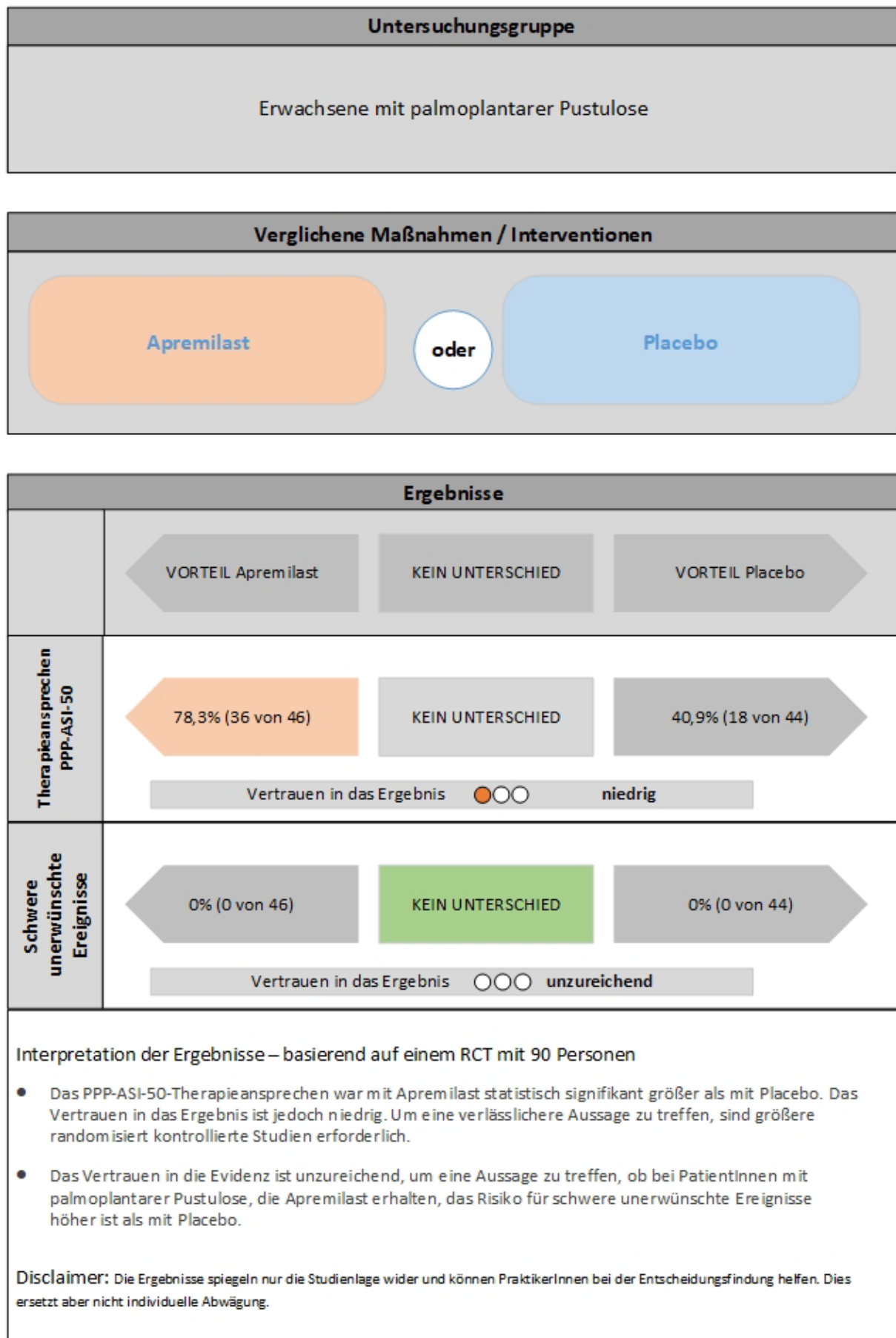





Tabelle 1: Apremilast versus Placebo zur Behandlung von PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte			Stärke der Evidenz
		Apremilast	Placebo	Relatives Risiko (95% KI)	Mit Apremilast (95% KI)	Apremilast versus Placebo	
Therapieansprechen (PPP-ASI-50) nach 16 Wochen							
1 RCT (NCT04057937) [2] aus einem SR [1], N=90	unklar	36 ^a /46 (78,3%)	18 ^a /44 (40,9%)	1,91 (1,30 bis 2,82) ^a	37 mehr pro 100 (von 12 mehr bis 74 mehr)	statistisch signifikant mehr PatientInnen mit Apremilast	
Therapieansprechen (PPP-ASI-75) nach 16 Wochen							
1 RCT (NCT04057937) [2] aus einem SR [1], N=90	unklar	20 ^a /46 (43,5%)	7 ^a /44 (15,9%)	2,73 (1,28 bis 5,81) ^a	28 mehr pro 100 (von 4 mehr bis 77 mehr)	statistisch signifikant mehr PatientInnen mit Apremilast	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
1 RCT (NCT04057937) [2] aus einem SR [1], N=90	unklar	0/46 (0%)	0/44 (0%)	nicht berechenbar	nicht berechenbar	Unterschied nicht statistisch signifikant	

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der StudienteilnehmerInnen, PPP-ASI-50 = Anzahl an PatientInnen mit mindestens 50-prozentiger Reduktion des PPPASI(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index)-Gesamtwertes gegenüber dem Ausgangswert, PPP-ASI-75 = Anzahl an PatientInnen mit mindestens 50-prozentiger Reduktion des PPPASI(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index)-Gesamtwertes gegenüber dem Ausgangswert

^a berechnet durch das Team des Ärztinformationszentrums

^b zwei Stufen herabgestuft wegen 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 entzündliche Erkrankung der Haut, bei der es zum Auftreten charakteristischer, steriler Pusteln an Händen und Füßen kommt. Die Erkrankung tritt häufiger bei Personen, die rauchen, sowie bei Frauen auf. Apremilast ist ein oral zu verabreichender Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE-4), der entzündungshemmend wirkt und bei Psoriasis-Arthritis, Plaque-Psoriasis und Behçet-Syndrom angewendet wird [3]. In diesem Antwortdokument wird die Evidenz zur Effektivität und Sicherheit von Apremilast bei PatientInnen mit palmoplantarer Pustulose zusammengefasst.

Resultate

Studien

Wir haben zur Fragestellung eine systematische Übersichtsarbeiten gefunden [1]. Die AutorInnen der Übersichtsarbeit haben insgesamt 17 Publikationen identifiziert, wobei sich 12 auf PatientInnen mit palmoplantarer Psoriasis und 5 auf PatientInnen mit Palmoplantaren Pustulose beziehen. Dabei war eine multizentrische, randomisiert kontrollierte Phase-2-Studie mit 90 JapanerInnen mit palmoplantarer Pustulose [2]. Die Studie wurde von Amgen gesponsert. Die StudienteilnehmerInnen wurden im Zeitraum von Oktober 2019 bis Juni 2021 in 22 Zentren in Japan rekrutiert. Sie erhielten entweder Apremilast 30 mg zweimal am Tag oral oder Placebo. Teilnahmeberechtigt waren Erwachsene (20 Jahre oder älter), bei denen mindestens 24 Wochen vor dem Screening eine palmoplantare Pustulose mit oder ohne pustulotische Arthro-Osteitis diagnostiziert wurde.

Voraussetzung für einen Studieneinschluss war außerdem ein PPPASI-Gesamtwert von ≥ 12 , mäßige oder schwere Pusteln/Vesikel an den Handflächen oder Fußsohlen (PPPASI-Schweregrad: ≥ 2) sowie ein unzureichendes Ansprechen auf eine Behandlung mit einem topischen Steroid und/oder einem topischen Vitamin-D3-Derivat. Ausgeschlossen wurden PatientInnen mit Plaque-Psoriasis und pustulöser Psoriasis an einer

anderen Körperstelle als den Handflächen und Fußsohlen, sowie Personen, die 24 Wochen vor Studienbeginn einen Eingriff wegen einer fokalen Infektion (z. B. Tonsillektomie und Zahnbehandlung) hatten, oder die an einer Parodontitis, chronischer oder rezidivierender Tonsillitis oder Sinusitis litten. Die Ergebnisse der Studie konnten nur online über ClinicalTrail.gov abgerufen werden, da die Studie nicht als Publikation verfügbar war [2]. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil an TeilnehmerInnen, die nach 16 Wochen einen PPPASI(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index)-50 erreichen. Dieser war definiert als eine mindestens 50-prozentige Reduktion des PPPASI-Gesamtwertes gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn. Weiters wurde der PPPASI-75 erhoben [2].

Der PPPASI ist ein krankheitsspezifischer Score zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie der palmoplantaren Pustulose. Bei diesem Score werden drei Krankheitsanzeichen (Erythem, Pusteln/Vesikel und Abschuppung/Schuppung) als Sub-Scores an Handflächen oder Fußsohlen bewertet. Der Gesamtwert wird aus der Summe der Sub-Scores berechnet und reicht von 0 bis 72, wobei ein höherer Wert eine schwerere Erkrankung anzeigt.

Das Bias-Risiko der Studie stuften wir als unklar ein, da im Studienprotokoll die Randomisierung nicht detailliert beschreiben wurde.

Therapieansprechen

In einer nicht publizierten randomisiert kontrollierten Studie mit hohem Bias-Risiko erhielten 46 TeilnehmerInnen Apremilast und 44 TeilnehmerInnen Placebo [2]. Der PPP-ASI nahm nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der Apremilast-Gruppe um 64,3 Prozentpunkte (-16,5 Punkte, N=46) und in der Placebo Gruppe um 42,3 Prozentpunkte (-11,3 Punkte, N=41) ab. Ein PPP-ASI-50-Therapieansprechen erreichten nach 16 Wochen statistisch signifikant mehr PatientInnen in der Apremilast-Gruppe (78,3 Prozent: 36 von 46,) als in der Placebo-Gruppe (40,9 Prozent: 18 von 44; Relatives Risiko [RR] 1,91; 95% KI: 1,30 bis 2,82). Auch das PPP-ASI-75-Therapieansprechen war in der Apremilast-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (43,5 Prozent versus 15,9%; RR 2,73; 95% KI: 1,28 bis 5,81).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Innerhalb von 16 Wochen traten in keiner der beiden Gruppen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf [2].

Suchstrategien

Ovid Medline 17.04.23

	#	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 17.04.23

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 17.04.23

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

Referenzen

1. Spencer RK, Elhage KG, Jin JQ, Davis MS, Hakimi M, Bhutani T, et al. Apremilast in Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(2):437-51.
2. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Japanese Subjects With Palmoplantar Pustulosis: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04057937> (Accessed: 28.10.2023).
3. 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 PatientInnentherapien.