

Aus dem Institut für Endzündungsmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Diamant Thaçi
und aus der Sektion für Entzündungsmedizin der
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
der Universität zu Lübeck
Leiter: Prof. Dr. med. Diamant Thaçi

**Retrospektive Untersuchung der Therapieadhärenz
von Secukinumab, Ustekinumab und Certolizumab
pegol im Rahmen der Routinebehandlung bei
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer
Plaque-Psoriasis oder/und Psoriasis-Arthritis**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Giannis Chatzimichail
aus Limassol, Zypern

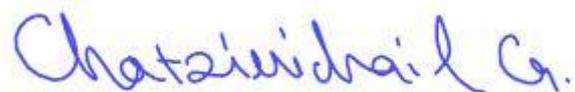
Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Diamant Thaçi
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Lamprecht
Tag der mündlichen Prüfung: 23.08.2021
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.08.2021
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

"Retrospektive Untersuchung der Therapieadhärenz von Secukinumab, Ustekinumab und Certolizumab pegol im Rahmen der Routinebehandlung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder/und Psoriasis-Arthritis"

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.



Lübeck, den 17.11.2020

Giannis Chatzimichail

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Fragestellung.....	5
2 Material und Methoden.....	6
2.1 Studienziele	6
2.1.1 Primäre/sekundäre Ziele.....	6
2.2 Zielgrößen	6
2.3 Studienpopulation	6
2.4 Einschlusskriterien.....	7
2.5 Ausschlusskriterien.....	7
2.6 Datenerhebung, Datenspeicherung und Datenschutz	7
2.6.1 Datenerhebung und Datenspeicherung.....	7
2.6.2 Datenschutz	9
2.7 Ethischen Überlegungen.....	9
2.8 Statistische Analyse	9
2.8.1 Kaplan-Meier Analyse	10
2.8.2 Life Tables	11
2.8.3 Cox-Regression Analyse.....	11
3 Ergebnisse	14
3.1 Baseline Charakteristika.....	14
3.1.1 Stetige Variablen.....	14
3.1.2 Kategoriale Variablen	15

3.2	Untersuchung der Therapieadhärenz (KM-Analyse)	16
3.2.1	Therapieadhärenz im Zusammenhang zum Wirkverlust.....	19
3.2.2	Therapieadhärenz im Zusammenhang zur Vorbehandlung mit Biologika.....	21
3.3	Life Tables – Kumulative Therapie-Überlebensraten	23
3.4	Cox-Regression, Prädiktoren für den Behandlungsabbruch und Hazard Ratios	25
3.4.1	Unbereinigte Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse.....	25
3.4.2	Prädiktive Faktoren für den Behandlungsabbruch und Hazard Ratios.....	27
3.4.3	Multivariate Cox-Regression Analyse	29
3.5	Gründe für den Therapieabbruch	30
4	Diskussion	33
5	Zusammenfassung	40
6	Literaturverzeichnis	41
7	Appendix	46
7.1	Ergänzende Statistik	46
7.1.1	Fehlende Werte.....	46
7.1.2	Deskriptive Ergebnisse für die Baseline Charakteristika	48
7.1.3	Cox-Regression.....	50
7.2	Genehmigungsschreiben der Ethikkommission	59
8	Danksagungen	60
9	Lebenslauf	61
10	Publikationen	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die gesamte Studienkohorte	18
Abbildung 2:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven.....	18
Abbildung 3:	KM-Überlebenskurven. Therapieadhärenz im Zusammenhang zum Wirkverlust.....	20
Abbildung 4:	KM-Überlebenskurven. Therapieadhärenz im Zusammenhang zur Vorbehandlung mit Biologika.....	23
Abbildung 5:	Cox-Regression. Kumulative Therapiepersistenz für die gesamte Studienkohorte	26
Abbildung 6:	Cox-Regression. Kumulative Therapiepersistenz nach Biologikum	27
Abbildung 7:	Grafische Darstellung der Gründe für den Therapieabbruch.....	32
Abbildung 8:	Datenanalyse auf fehlende Werte.....	46
Abbildung 9:	Muster fehlender Werte.....	47
Abbildung 10:	Cox-Regression. Log minus Log Funktion	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakteristika der Studienpopulation.....	15
Tabelle 2:	Zusammenfassung der Fallverarbeitung.....	17
Tabelle 3:	Mittelwerte und Mediane für die Therapie-Überlebenszeit.....	17
Tabelle 4:	Abbruch wegen Wirkverlust – Zusammenfassung.....	19
Tabelle 5:	Wirkverlust - Mittelwerte und Mediane für die Therapie-Überlebenszeit	20
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Vorbehandlung mit Biologika	21
Tabelle 7:	Biologika-Naivität. Mittelwerte und Mediane für die Therapie-Überlebenszeit	22
Tabelle 8:	Life Tables - Kumulative Therapie-Überlebensraten	24
Tabelle 9:	Unbereinigte Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse	25
Tabelle 10:	Zeitinteraction - Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse	26
Tabelle 11:	Cox-Regression. Angepasste HRs für den Behandlungsabbruch.....	28
Tabelle 12:	Multivariate Cox-Regression Analyse.....	29
Tabelle 13:	Separate multivariate Analyse-Split File Funktion.....	30
Tabelle 14:	Prozentuale Darstellung der Gründe für den Therapieabbruch.....	31
Tabelle 15:	Variablen mit fehlenden Werten und deren Anteile	47
Tabelle 16:	Baseline Charakteristika – stetige Variablen.....	48
Tabelle 17:	Mittelwertvergleich in Paaren mittels ANOVA.....	48
Tabelle 18:	Baseline Charakteristika – kategoriale Variablen I	49
Tabelle 19:	Baseline Charakteristika – kategoriale Variablen II.....	50
Tabelle 20:	Unbereinigte Cox-Regression. Omnibus-Tests	51
Tabelle 21:	Separate Cox-Regression-Analyse und Interaktionsanalyse der Einflussfaktoren	53

Abkürzungsverzeichnis

95% CI	95% Konfidenzintervall
ADA	Adalimumab
ANOVA	Analysis of Variance
BADBIR	British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register
BioCAPTURE	Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry with Biologics
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area
CCIM	Comprehensive Center for Inflammation Medicine
CZP	Certolizumab pegol
DERMBIO	Danish national psoriasis biologic safety registry
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DS	Drug Survival
ETN	Etanercept
HR	Hazard Ratios
INF	Infliximab
IL	Interleukin
IÜR	Intervallsüberlebensrate
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSOLAR	PSOoriasis Longitudinal Assessment and Registry

KM	Kaplan-Meier
KÜR	Kumulative Überlebensrate
SCK	Secukinumab
SD	Standard Deviation
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor alpha
UE	Unerwünschte Ereignisse
UST	Ustekinumab

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Psoriasis ist eine systemische, immunvermittelte, chronisch rezidivierende entzündliche Erkrankung, die vor allem die Haut und sekundär die Gelenke betrifft und durch variable klinische Merkmale gekennzeichnet ist. Die Psoriasis-Arthritis (PsA) kommt bei ca. 20% der Patienten mit Psoriasis vor und kann eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten verursachen (1). Personen, die an Psoriasis erkrankt sind, weisen ein signifikant höheres Risiko für Komorbiditäten gegenüber Personen ohne Psoriasis auf. Etwa 70% der betroffenen Erwachsenen leiden an mindestens einer Begleiterkrankung. Die häufigsten sind u.a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Diabetes, metabolisches Syndrom, Depression, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Suchterkrankungen (2,3).

Die T-Zellen spielen eine sehr wichtige Rolle bei der Pathogenese der Psoriasis. Ein anfänglicher Stimulus (Trauma, Infektionen, Medikamente oder Freisetzung von Zytokinen) kann zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems führen und zur Freisetzung mutmaßlicher Autoantigene, Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- α), Interleukin (IL)-6, Transforming growth factor beta und Interleukin-23 von den dendritischen Zellen mit folgender Aktivierung und Expansion der T17-Zellen (4). Diese umfassen die Interleukin-17 produzierende CD8 + T-Zellen sowie die T-Helfer-17-Zellen. IL-23 ist entscheidend für die Expansion und Differenzierung pathogener T17-Zellen. Die Entwicklung pathogener T17-Zellen führt zur Freisetzung eines proinflammatorischen Zytokinmilieus einschließlich IL-17A, was zu den Hauptmerkmalen der Psoriasis führt, einschließlich neutrophiler Mikroabszesse, Keratinozytenproliferation, lymphozytärer Infiltrat und Neoangiogenese (4). IL-17A ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an Entzündungs- und Immunantworten beteiligt ist. IL-17A spielt bei der Pathogenese der Psoriasis eine Schlüsselrolle und ist in den von Läsionen betroffenen Hautarealen hochreguliert (5).

Die biologischen Arzneimittel oder kurz "Biologika" sind Arzneimittel auf Proteinbasis, die aus lebenden Zellen stammen, die in einem Labor hergestellt wurden. Biologika zielen nur auf bestimmte Wege des Immunsystems ab und unterscheiden sich hiermit von den herkömmlichen systemischen Medikamenten. Die zur Behandlung der Psoriasis verwendeten Biologika blockieren die Zytokinkaskade von IL-23, IL-17 und TNF- α . Diese Forschungsarbeit stellt Daten zu den biologischen Therapien Ustekinumab (UST), Secukinumab (SCK) und Certolizumab pegol (CZP) dar.

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird und spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine IL-12 und IL-23 bindet. Es wird hiermit die Bioaktivität beider Interleukine gehemmt (6). Beide Zytokine wirken an Immunfunktionen mit. Wie bereits oben beschrieben, induziert IL-23 den T-Helfer-17-Pfad, IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und vermittelt die Differenzierung von CD4⁺ T-Zellen zum Phänotyp T-Helferzelle 1 (Th1)(7). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erteilte Ustekinumab im Januar 2009 die Zulassung zur Behandlung der Plaque-Psoriasis als zweitlinien "second line" Therapie. Zulassungskonform hängt die Dosierung vom Körpergewicht ab. Bei Patienten mit einem Körpergewicht mehr als 100 kg beträgt die initiale Dosis 90 mg, sonst 45 mg als eine subkutane Injektion. Die initiale Dosis wird entsprechend von einer 90 mg bzw. 45 mg Dosis 4 Wochen später gefolgt und dann alle 12 Wochen (6).

Der IL-17A-Antikörper Secukinumab ist seit Januar 2015 in Deutschland für die Erstlinientherapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen. Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1/ κ -Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird und selektiv an das proinflammatorische Zytokin IL-17A bindet und dieses neutralisiert. Secukinumab hemmt damit die Interaktion mit dem IL-17-Rezeptor, der auf verschiedenen Zelltypen einschließlich Keratinozyten exprimiert wird. Klinisch relevante Secukinumab-Spiegel erreichen die Haut und verhindern die Inflammation und die Gewebsschädigung. Als unmittelbare Folge führt die Behandlung mit Secukinumab zu einer Verminderung der bei den psoriatischen Plaques vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen (8). Die in der Fachinformation empfohlene Dosis beträgt 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von vierwöchigen Erhaltungsdosen. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht (8).

2013 ließ die Europäische Arzneimittel-Agentur das Certolizumab pegol für die Behandlung von aktiver Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf vorherige DMARD-Therapie zu (9). Überdies bewies CZP eine gute Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung der chronischen Plaque-Psoriasis (10–12), sodass CZP am 03.07.2018 (nach unserer Untersuchung) die Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis erhielt (9). CZP ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF- α , der in *Escherichia coli* exprimiert und mit Polyethylenglycol konjugiert wird. TNF- α ist ein wesentliches proinflammatorisches Zytokin mit zentraler Rolle in Entzündungsprozessen. CZP neutralisiert nachweislich dosisabhängig den membranassoziierten und löslichen TNF- α . Im Gegensatz zu den anderen

TNF- α -Inhibitoren enthält CZP keine fragment-kristallisierbare (Fc)-Region und bewirkt in vitro daher weder Komplementfixierung noch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zelltoxizität (9). Die Anfangsdosis für Erwachsene mit Psoriasis-Arthritis oder Plaque-Psoriasis beträgt 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4. Danach folgt eine Erhaltungsdosis von 200 mg alle 2 Wochen. Lediglich bei der Plaque-Psoriasis kann bei schweren Fällen eine alternative Erhaltungsdosierung von 400 mg alle 2 Wochen verabreicht werden (9).

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis sind in der Regel Kandidaten für eine systemische Therapie, da die großflächige Anwendung von topischen Präparaten in der Regel unpraktisch, ineffektiv, kostspielig ist und zu Nebenwirkungen führen kann (13). Etwa 20-30% der Patienten mit Psoriasis benötigen eine kontinuierliche, langfristige, systemische Therapie, um eine wirksame Symptomkontrolle zu erreichen. Obwohl die konventionalen Systemtherapeutika für Psoriasis wie Methotrexat, Ciclosporin A, orale Retinoide, Psoralen Ultraviolett A (PUVA) die Symptome abschwächen können, sind sie häufig mit z.T. schweren Toxizitäten verbunden, die ihre langfristige Anwendung begrenzen. Die dazugehörigen engmaschigen Laborkontrollen führen zur zusätzlichen Frustration für die behandelten Personen. Aufgrund ihres gezielten Wirkmechanismus haben die biologischen Therapien eine höhere Sicherheit und somit ein verbessertes Nutzen-zu-Risiko-Profil im Vergleich zu den herkömmlichen systemischen Antipsoriatika (14). Biologische Therapien bieten die Möglichkeit einer langfristigen und kontinuierlichen Therapie (14), allerdings sind sie auch kostenintensiver und werden daher vor allem als Zweit- oder Drittlinietherapie verordnet (15), obwohl viele von denen eine "first-line" Zulassung besitzen.

Gesundheitsexperten suchen ständig nach besseren und umfassenderen Methoden um teure Langzeitbehandlungen bei chronischen Krankheiten zu evaluieren. Therapieadhärenz bzw. Überlebenszeit oder "Drug Survival" (DS) eines Medikaments, wie meist in der internationalen medizinischen Literatur beschrieben, wird als der Zeitraum vom Beginn bis zum Abbruch einer spezifischen Behandlung definiert (16). In der letzten Zeit ist der Begriff Synonym zur "real-life" Messung des Erfolgs eines Medikaments geworden (17,18) und stellt die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikaments sowie die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie dar (15). Je länger der Zeitraum, desto besser. Insbesondere im Bereich der Dermatologie und der Biologika wird die DS-Analyse weithin akzeptiert und geschätzt als eine umfassende Evaluationsmethode (16). Die Zeit, die Patienten auf einer bestimmten Behandlung verbleiben, wird meist mit der Methode der Überlebensanalyse untersucht. Diese analysiert Längsschnittdaten auf das Auftreten eines "Ereignisses". In DS bezieht sich das Ereignis typischerweise auf das tatsächliche Absetzen des Medikaments (16). Üblicherweise basiert dieser methodische Ansatz auf einer Kaplan-Meier (KM)-Überlebensanalyse, welche mittels KM-

Kurven die Überlebenswahrscheinlichkeiten eines Medikaments bzw. einer Behandlung im Lauf der Zeit visualisiert und einen Schätzer für mittlere und mediane Überlebenszeit ermittelt (16). 1958 veröffentlichten Edward L. Kaplan und Paul Meier gemeinsam ein wegweisendes Papier über den Umgang mit unvollständigen Beobachtungen (19). Seitdem gilt die KM-Methode als der Grundstein der DS-Analyse mit einer breiten Anwendung in der Medizin, obwohl initial im Bereich der Onkologie, in Krebsstudien zur Schätzung der Überlebenszeit bis zum Todesfall angewendet wurde (19).

Die DS-Analyse ist jedoch nicht nur darauf beschränkt. Die wiederholten Therapieabbrüche sowie der Bedarf für eine neue geeignete Behandlung, insbesondere bei mehrfach vortherafierten Patienten, stellen im Klinikalltag eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt. Eine erfolgreiche langfristige antipsoriatische Therapie unterstreicht die Notwendigkeit zum Verständnis der Gründe, die zu einem Therapieabbruch führen sowie der Faktoren, die die Retention eines Biologikums beeinflussen können. Gründe wie Wirkverlust, Auftritt von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit (15) und Kinderwunsch kommen sehr häufig vor. Es ist jedoch wichtig zu wissen, wie mehrere Risikofaktoren, die möglicherweise miteinander interagieren, mit einem bestimmten Ergebnis (hier Abbruch) zusammenhängen. Zur Hilfe der Ärzte kommt die DS-Analyse zum Einsatz. Alle Informationen, die aus dieser Art von Studien stammen, sind für den behandelten Arzt sehr nützlich, was die DS-Studien sehr beliebt macht. Infolgedessen hat die Nachfrage nach mehr sowie die Veröffentlichung solcher Studien im Laufe der Jahre dramatisch zugenommen.

Bis dato wurden mehrere Studien veröffentlicht, in denen die Überlebenszeit von Biologika miteinander verglichen wurde. Überwiegend sind die Daten aus Psoriasis-Beobachtungsregistern (20–29) erhoben worden. In der überwiegenden Anzahl der neuesten komparativen DS-Beobachtungsstudien werden die TNF- α -Inhibitoren Infliximab (INF), Adalimumab (ADA), Etanercept (ETN) und der IL-12/IL-23 Antagonist Ustekinumab gegeneinander verglichen und die Ergebnisse weisen ein signifikant längeres Überleben beim UST im Vergleich zu TNF- α -Inhibitoren auf (15,17,29). Im Jahr 2017 – wo diese Studie entworfen wurde – war SCK relativ neu auf dem Markt. Informationen zur Retentionsrate des neuen Biologikums waren nicht verfügbar und dieses Feld war nicht klar. Die vorhandenen Daten aus den Studien FIXTURE (30) und CLEAR (31) stellen eine überlegene Wirksamkeit von SCK über ETN und UST dar und ähnliche Sicherheit zu ETN bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Erwartungen und Hoffnungen waren hoch. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Studien (26,32–36) veröffentlicht, die einige wichtige Informationen über die Retentionsrate und das Verhalten des Biologikums im Laufe der Zeit ermittelten. Darüber hinaus existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt kaum Daten aus dem

Klinikalltag zu einem direkten "head to head" Vergleich der "Drug Survival"-Raten von SCK, UST und CZP.

1.2 Fragestellung

Was ist die durchschnittliche und mittlere Behandlungsdauer der Biologika Secukinumab, Ustekinumab und Certolizumab pegol bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder/und Psoriasis-Arthritis im klinischen Alltag?

Welche Patient- und/oder Therapie- assoziierten Faktoren können möglicherweise die Therapieadhärenz verlängern oder verkürzen?

2 Material und Methoden

2.1 Studienziele

2.1.1 Primäre/sekundäre Ziele

Das primäre Ziel dieser Studie ist die Therapieadhärenz von den Biologika Secukinumab, Ustekinumab und Certolizumab pegol bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder/und Psoriasis-Arthritis im klinischen Alltag zu bestimmen und die Faktoren, die sie beeinflussen, zu identifizieren. Eine genaue Einschätzung der Überlebenszeit des Medikaments im Klinikalltag wird dazu beitragen, dass die Ärzte das besser geeignete Medikament auswählen. Dies hat zum Ziel die Lebensqualität der Patienten zu steigern und die Gesundheitssysteme kosteneffizienter werden zu lassen.

Sekundäre Ziele sind die Darstellung der Charakteristika der Patienten, die im Rahmen der Routinebehandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis Biologika und zwar SCK, UST und CZP erhalten sowie die Aufdeckung der Hauptgründe für einen Behandlungsabbruch bei diesen biologischen Therapien. Darüber hinaus versucht diese Studie zu erkunden, welches Biologikum bei biologisch-erfahrenen Patienten die längste Retention aufweist und welches am wahrscheinlichsten mit der Zeit an Wirkung - mit folgendem Behandlungsabbruch - verliert.

2.2 Zielgrößen

Die Zielgrößen der Studie stehen in Korrelation zu der Dynamik und Kapazität des Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin (CCIM) in Lübeck. Wir gehen davon aus, dass die Fallzahl von mindestens 100 Patienten ausreichend ist, um erste Aussagen zu treffen und die Tendenz zu zeigen. Jedoch für aussagekräftigere Schlussfolgerungen und Interpretationen wird oft eine größere Anzahl von Beobachtungen benötigt.

2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation besteht aus einer repräsentativen Gruppe von männlichen und weiblichen Patienten (≥ 18 Jahre alt), die unter mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (diagnostiziert vom Dermatologen) oder/und Psoriasis-Arthritis (diagnostiziert vom Rheumatologen) leiden und zwischen dem 01.09.2015 und dem 31.08.2017 im Rahmen der Routinebehandlung mit zumindest einem Biologikum behandelt wurden. Dafür wurden die digitalen Akten der Psoriasis Patienten des Instituts für Entzündungsmedizin retrospektiv

geprüft. Die Patienten wurden je nach Therapieoption in einer der drei folgenden Gruppen zugeordnet.

Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die im Rahmen der Routinebehandlung mit Secukinumab 300 mg behandelt wurden. Zur zweiten Gruppe gehörten die Patienten, die mit Ustekinumab 45/90 mg behandelt wurden. Die Gruppe drei bestand aus Patienten, die als Therapie Certolizumab pegol 200 mg erhalten haben. Unterschiedliche biologische Therapien in zeitlicher Abfolge während des Beobachtungszeitraumes bei demselben Patienten werden getrennt analysiert.

2.4 Einschlusskriterien

Patienten müssten alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Männer oder Frauen älter 18 Jahre alt
- Mittelschwere/schwere Plaque-Psoriasis (diagnostiziert vom Dermatologen) oder/und Psoriasis-Arthritis (diagnostiziert vom Rheumatologen)
- Initiierung einer Behandlung mit SCK, UST oder CZP zwischen dem 01.09.2015 und dem 31.08.2017
- Verordnung des Biologikums gemäß den regulatorischen Vorgaben des deutschen Gesundheitssystems
- Haben schriftlich einer Verwendung ihrer Behandlungsdaten zu Forschungszwecken zugestimmt
- Die Mindestbehandlungsdauer betrug 2 Wochen

2.5 Ausschlusskriterien

Patienten, die irgendeine der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, dürften nicht an der Studie teilnehmen:

- Andere Formen der Psoriasis (z.B. pustulosa, guttata) ohne eine Nebendiagnose einer Plaque-Psoriasis oder/und Psoriasis-Arthritis
- Medikamenten-induzierte Psoriasis
- Einleitung des Biologikums (SCK, UST oder CZP) vor dem 01.09.2015

2.6 Datenerhebung, Datenspeicherung und Datenschutz

2.6.1 Datenerhebung und Datenspeicherung

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Therapieadhärenz "Drug Survival" Studie. Alle relevanten klinischen Daten wurden pseudonymisiert aus den digitalen

Krankenakten der Patienten manuell gesammelt und anonymisiert ausgewertet. Erforderliche Voraussetzung zur Extrahierung der Daten war die dafür schriftliche Einwilligung der Patienten. Die folgenden Daten wurden erhoben: Demographie (Alter zum Behandlungsbeginn und das Geschlecht), Psoriasis-Typ, Krankheitsdauer vor der Einleitung des Biologikums der Studie, Start- und Enddatum der Behandlung, Therapieabbruch und Grund dafür, Art der biologischen Therapie, vorherige antipsoriatische Behandlungen (u. a. Lokaltherapie und Lichttherapie) mit Fokussierung auf die Systemtherapeutika und Biologika. Informationen über die Präsenz von Psoriasis-Arthritis, Nagelpsoriasis, Komorbiditäten wie metabolische (z.B. Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Fettleibigkeit), kardiovaskuläre, rheumatologische, immunologische, psychiatrische, hepatische, pulmonale, gastrointestinale und nephrologische Erkrankungen wurden aus den Krankenakten abgerufen. Weiterhin wurden wichtige Parameter, falls vorhanden, wie der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und die Body Surface Area affected (BSA) erhoben. Schließlich der Dermatology Quality of Life Index (DLQI), der Body-Mass-Index (BMI), Noxen wie Tabak- und Alkoholkonsum und die Verabreichung Zuhause oder im CCIM wurden erfasst. Alle diesen Informationen bezogen sich auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns (Baseline) oder kurz davor. Die Variablen wurden nicht im Verlauf verfolgt. Mögliche Änderungen oder Ergänzungen, die später erfolgten, wurden nicht aufgenommen. Damit betrachteten wir diese als bekannt zum Startzeitpunkt und nicht zeitabhängig. Eine Therapieumstellung bzw. eine Therapiebeendigung nach Einschätzung des Arztes ggf. auf Wunsch des Patienten wurde als Versagen des Medikaments gesehen und als Therapieabbruch gewertet. Wenn ein/e Patient/in ohne ärztliche Anordnung und ohne Grundangabe drei aufeinanderfolgende Verabreichungen des verordneten Medikamentes versäumte, wurde dies als verlorene Nachverfolgung "lost follow up" betrachtet.

Die Abbruchsgründe der Therapie wurden unter den folgenden voreingestellten Kategorien aufgezeichnet:

- Abbruch aufgrund primärer oder sekundärer Unwirksamkeit
- Abbruch wegen Heilung/Ansprechen
- aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)
- aufgrund anderer Gründe (persönliche Entscheidung des Patienten, Änderung des Wohnsitzes/Behandlungszentrums, Kinderwunsch und Schwangerschaftsplanung, Tod des Patienten)

Für jede Studie-Beobachtung wurde die Überlebenszeit in Monaten gerechnet. Beim "lost follow up" wurde das Intervall zwischen dem Tag der ersten Verabreichung des Biologikums (Startpunkt) bis zum Tag der ersten (von den drei) versäumten Verabreichung (Endpunkt) gemessen. Im Falle einer Therapieumstellung oder Therapiebeendigung wurde analog und

entsprechend des jeweiligen Dosierungsschemas als Endpunkt der Tag festgelegt, an dem die nächste Verabreichung erfolgen sollte. Wurde beispielsweise bei einem Patienten unter SCK eine Therapieumstellung beschlossen bzw. habe der Patient drei aufeinanderfolgende Verabreichungen versäumt, nahmen wir als Endpunkt den Tag, 4 Wochen nach der letzten Verabreichung. Entsprechend 2 und 12 Wochen später bei CZP und UST. Um verkürzte Überlebenszeiten sowie verwirrende Ergebnissen und Fehlinterpretationen zu vermeiden (16) wurde mit Absicht nicht der Tag der letzten Gabe eines Biologikums als Endpunkt berechnet, da die zu untersuchenden Biologika unterschiedliche Halbwertszeiten im Blut und Dosierungsschemata haben. Wäre der Patient zum Studienende immer noch unter dem Biologikum, wurde der letzte Tag der Erhebungszeit (31.08.2017) als Endpunkt betrachtet und folglich das Intervall (Überlebenszeit) gerechnet. Die Letzten sowie die "lost follow up" Fälle wurden als zensierte Beobachtungen dokumentiert.

2.6.2 Datenschutz

Daten aus den Krankenakten wurden in pseudonymisierter Form extrahiert, passwortgeschützt in der Hochschulambulanz Entzündungsmedizin, aufbewahrt und nicht an Dritten weitergegeben. Vor der Auswertung wurden die Daten anonymisiert.

2.7 Ethischen Überlegungen

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen: 17-278A) zustimmend bewertet und wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.8 Statistische Analyse

Die Rohdaten wurden nach der Extrahierung tabellarisch in einer Microsoft Excel Datei angesammelt, sortiert und anonymisiert.

Alle aufnahmeberechtigten Behandlungsbeobachtungen wurden in bereinigter Datenform in IBM SPSS Statistics Version 23 übertragen, wo die statistische Analyse durchgeführt wurde. Die demographischen Merkmale der Studienteilnehmer wurden mit dem Werkzeug "SPSS-Descriptive Statistics & Compare Means" analysiert. Diese wurden in kategoriale und stetige Variablen unterteilt. Die kategorialen Variablen wurden in Anzahl (n) und Prozentteil (%) dargestellt und für die stetigen Variablen wurde der Mittelwert mit Standard Deviation (SD) produziert. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson wurde verwendet, um die Prozentteile bei den kategorialen Variablen zu vergleichen und die Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich der

Mittelwerte der stetigen Variablen. Bei den signifikanten Abweichungen erfolgte zusätzlich zur Klarstellung ein ANOVA-Mittelwertvergleich in Paaren. Zur Ermittlung der Abbruchgründen wurde sowohl für jedes Biologikum getrennt als auch für die Gesamtzahl der Fälle eine deskriptive Statistik durchgeführt und die Ergebnisse wurden mittels Tortendiagrammen graphisch dargestellt. Des Weiteren untersuchten wir mittels "SPSS-Missing Values" und "Pattern" Analyse alle Variablen für fehlende Werten. In allen Fällen wurde bei der Auswertung ein p-Wert ≤ 0.05 als statistisch signifikant angenommen.

2.8.1 Kaplan-Meier Analyse

In DS gibt's nur zwei Möglichkeiten; entweder kann ein Proband das Ereignis von Interesse erleiden (Absetzen oder Umswitchen der Therapie) oder wird die Beobachtung zensiert. Zensur bedeutet, dass die Gesamtüberlebenszeit für diesen Probanden nicht genau bestimmt werden kann. Dies kann passieren, wenn der Proband für die Nachverfolgung verloren geht und die erforderlichen Daten nicht verfügbar sind oder wenn der Proband ohne Auftreten des Ereignisses von Interesse mindestens bis zum Ende der Studie überlebte. Es gibt keine Kenntnis darüber, was danach geschah. Somit kann die Zensur innerhalb der Studie oder endständig am Ende erfolgen (Rich et al. 2010).

In unserem SPSS-Datensatz wurde jeder Proband unter anderem durch drei Variablen charakterisiert: 1) seine Zeit in der Studie (in Monaten) 2) seinen Status am Ende seiner Beobachtungszeit (Auftreten eines Ereignisses oder zensiert) und 3) die Studiengruppe, in der er sich befand. Zur Konstruktion der Überlebenszeitwahrscheinlichkeiten und -kurven wurden die einzelnen Studienzeiten vom kürzesten zum längsten, aufsteigend angeordnet, unabhängig davon, wann sie in die Studie eintraten. Hiermit wurde festgelegt, dass alle Probanden innerhalb der Studie an derselben Stelle mit der Analyse begonnen und alle bis zum Ereignis oder zur Zensur überlebten. Die SPSS-Kaplan-Meier-Funktion wurde verwendet, um die mittleren und (wo möglich) die medianen Überlebenszeiten (Zeit-zu-Ereignis) mit einem 95% Konfidenzintervall (95% CI) zu erzeugen. KM-kumulative Kurven wurden für SCK, UST, und CZP sowie für die gesamte Studienkohorte generiert. Diese wurden mittels Log-Rank (Mantel-Cox)-Test für statistisch signifikante Abweichung geprüft. Zur Vertiefung und Verdeutlichung der statistischen Beziehungen führten wir einen paarweisen Vergleich "Pairwise Analysis" durch.

In ähnlicher Weise gestalteten wir zusätzlich für die Studienpopulation und die drei Gruppen KM-Kurven, speziell auf Wirkverlust und Biologika-Naivität (keine biologische Vorbehandlung) bezogen. Bei der KM-Abbruch wegen Wirkverlust wurde die Überlebenszeit von Biologika nur in engem Zusammenhang mit dem Wirkverlust geschätzt. Um das zu ermöglichen, wurde nur der Abbruch wegen Wirkverlust als "Ereignis" betrachtet. Die

Abbrüche wegen anderer Gründe wurden zensiert. KM-Grafik wurde generiert und ein paarweiser Vergleich wurde durchgeführt. In einem weiteren Ansatz erfolgte eine KM-Analyse stratifiziert nach Biologika-Naivität. Mit Hilfe der SPSS-Split File Funktion wurden die nicht mit Biologika vorbehandelten und die mit Biologika vorbehandelten Patienten geschichtet und daraufhin die KM-Kurven erzeugt.

2.8.2 Life Tables

"Life Tables" ist ein deskriptives Verfahren der Überlebensanalyse zur Untersuchung der Verteilung von Zeit-zu-Ereignis-Variablen. Die Grundidee von "Life Tables" besteht darin, den Beobachtungszeitraum in kleinere Zeitintervalle zu unterteilen. Jedes Intervall erstreckt sich von seiner Startzeit bis zur Startzeit des nächsten Intervalls. Dann wird die Überlebenswahrscheinlichkeit aus jedem Intervall geschätzt (37). In unserer "Life Tables" Analyse unterteilten wir die gesamte Beobachtungszeit von 24 Monaten in 4 sechsmonatige Zeitspannen (erstes Intervall: 0 bis zum Start des 6 Monats, zweites Intervall: ab dem 6 Monat bis zum Start des 12 Monats, drittes Intervall: ab dem 12 bis zum Start des 18 Monats und schließlich viertes Intervall: ab dem 18 bis zum 24 Monat) {s. Abschnitt 3.3}. Das statistische Wilcoxon-(Gehan)-Verfahren wurde hier angewandt, um nochmal anderweitig die Unterschiede in den Überlebenszeiten auf Signifikanz zu testen.

2.8.3 Cox-Regression Analyse

Zur Untersuchung des gleichzeitigen Effekts mehrerer Einflussgrößen (als unabhängige Variablen bezeichnet) auf eine Zielvariable (als abhängige Variable bezeichnet) werden üblicherweise die Regressionsmethoden eingesetzt (38,39). Zur Darstellung von Überlebenszeitdaten eignete sich besser die Cox-Regression Analyse. In Antithese zur KM, wo die Therapieadhärenz in Korrelation nur mit den jeweiligen Therapien steht (univariate Analyse), das Cox-Regression Modell liefert eine Schätzung des Therapieeffekts auf die Überlebenszeit unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren. Aus der Cox-Regression ließen sich noch Hazard Ratios(HR) berechnen und damit Schätzer für das Ausmaß des Einflusses jeder Variable erhalten. Der Begriff Hazard beschreibt das momentane Risiko für eine Person in einer Gruppe ein Ereignis innerhalb eines kleinen Zeitintervalls zu erleiden, wenn sie denn bis zum Beginn dieses Zeitintervalls überlebt hat (40). Als Hazard Ratio wird der Quotient aus den Hazards von zwei Gruppen bezeichnet und ermittelt, wie höher die Ereignisrate in der einen Gruppe im Vergleich zu der anderen Gruppe ist. Das Hazard Ratio ist daher ein deskriptives Maß zum Vergleich von zwei Gruppen und gibt hiermit die Stärke des Zusammenhangs an. Mehr zur Cox-Regression unter Appendix, Abschnitt 7.1.3.

2.8.3.1 Variablenselektion für die multivariate Cox-Regression Analyse

Beim Studiendesign setzten wir das Alter zum Behandlungsbeginn, das Geschlecht, die Krankheitsdauer vor der Einleitung des Biologikums, die Anzahl der vorherigen antipsoriatischen Behandlungen, die Biologika-Naivität, die Anzahl der vorherigen biologischen Behandlungen, die Präsenz von Psoriasis-Arthritis und Nagelpsoriasis, die Präsenz einer zusätzlichen Psoriasis-Form, die Anzahl der Komorbiditäten, den Baseline-PASI, den Baseline DLQI, den BMI und Fettleibigkeit (klinisch), Noxen wie Tabak- und Alkoholkonsum und schließlich die Zuhause oder im Zentrum Verabreichung als mögliche Einflussfaktoren voraus. Bei den Variablen: Baseline-PASI, DLQI und BMI fehlte ein großer Teil von Daten (>10%) (s. Appendix, Abschnitt 7.1.1). Wir wollten die Daten authentisch behalten, damit die aus der Studie hervorgehenden Ergebnisse der Realität entsprechen können. Daher entschieden wir uns gegen eine Imputationsmethode. Diese 3 Variablen schlossen wir aus der Analyse aus.

Damit die diversen Zusammenhänge besser gezeigt werden können, wird eine große Fallzahl für die multivariate Cox-Regression Analyse benötigt. Sind die Beobachtungen zu wenig, lassen sich nur sehr starke Zusammenhänge nachweisen (39). 20-fach oder mehr Beobachtungen als Einflussvariable sind normalerweise bei dem multivariaten Modell erwartet (39). Bei einer Gesamtstichprobe von 110 Patienten und jeweils 68, 29, 13 für Secukinumab, Ustekinumab und Certolizumab pegol versuchten wir die Anzahl der zu untersuchenden Variablen bei der multivariaten Cox-Analyse zu verkleinern, um Schlussfolgerungen von Bedeutung ziehen zu können. Initial wurde eine unbereinigte (von prädiktiven Faktoren ungebunden) und nach Biologikum stratifiziert Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Für einen möglichen Zeitinteraktionseffekt wurde das Modell getestet. In einem zweiten Ansatz wurde schrittweise für jede unabhängige Variable eine separate Regression Analyse ausgeführt, um den Effekt der unabhängigen Variable auf das Endergebnis zu prüfen. Um die wahren, reinen Effekte von den Interaktionsphänomenen (zwischen der unabhängigen Variablen) zu unterscheiden, wurde zusätzlich ein Interaktionsterm in die Analyse eingeführt. Variablen, die einen statistisch-signifikanten Effekt oder einen Trend/Tendenz zeigten, wurden in die multivariate Cox-Regression Analyse eingebracht. Einige Variablen, die wir aus dem Klinik-Alltag für wichtig hielten (38), wurden auch in dem multivariaten Modell einbezogen. Hierbei entstand nach gegenseitiger Interaktion für jeden einzelnen Faktor ein Komponenteneffekt auf die Überlebenszeit. Daraus ergaben sich die adjustierten oder bereinigten Hazard Ratios. Im Folgenden nach Identifizierung der Zusammenhänge und ihrer Stärke spalteten wir durch die SPSS-Split File Funktion die Daten in die 3 Behandlungsgruppen. Wir analysierten dann diese Einflussfaktoren mittels einer multivariaten Cox-Regression für jede Gruppe getrennt und versuchten die Hazard Ratios zum Therapieabbruch, wo möglich, anzugeben. Wir setzten

unsere Variablen zum Startzeitpunkt bekannt und als nicht zeitabhängig voraus (s. Abschnitt 2.6.1), daher bestand kein Bedarf an Durchführung einer zeitabhängigen Cox-Regression Analyse.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 154 biologische Behandlungen mit Secukinumab, Ustekinumab oder Certolizumab pegol im Zeitraum vom 01.09.2015 bis zum 31.08.2017 in der Hochschulambulanz für Entzündungsmedizin untersucht. Von denen, 110 Fälle erfüllten die zulässigen Kriterien für unsere retrospektive Studie. Secukinumab wurde 68-mal (61,8%) verordnet, Ustekinumab 29-mal (26,3%) und Certolizumab Pegol 13-mal (11,8%). Eine zweifache bzw. dreifache Einbeziehung desselben Patienten als unterschiedliche Fälle war im Rahmen der Studie möglich, sofern die biologischen Therapien in zeitlicher Abfolge während des Beobachtungszeitraumes erfolgten. Wir hatten insgesamt 10 Patienten/innen mit doppelten Eintragungen und einen/e Patienten/tin mit einer dreifachen Insertion in der Studie.

3.1 Baseline Charakteristika

3.1.1 Stetige Variablen

Das mittlere Patientenalter zum Beginn der Behandlung für die gesamte Studienkohorte war 49.44 Jahre (SD 15.62), für Secukinumab 48.97 (SD 15.15), für Ustekinumab 52.34 (SD 17.94) und Certolizumab pegol 45.38 (SD 12.01). Ein statistisch signifikanter Unterschied im mittleren Alter zwischen den Behandlungsgruppen konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 1). Die mittlere Krankheitsdauer betrug insgesamt 21.32 Jahre (SD 13.0), 21.18 (SD 11.98) für SCK, 22.62 (SD 16.22) für UST und 19.15 (SD 10.43) für CZP. Auch hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied aufgewiesen. Die höchste Komorbidität zur Baseline wurde in der UST Gruppe mit 3.34 Krankheiten durchschnittlich (95% CI 2.17- 4.52) beobachtet und die geringste bei CZP mit 2.62 (95% CI 1.47- 3.76). Die Komorbidität in der SCK Gruppe betrug 2.66 Krankheiten durchschnittlich (95% CI 2.08- 3.24) und der durchschnittliche Studienpatient hatte 2.84 (95% CI 2.36- 3.32), jedoch ohne eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen. 3.25 (95% CI 2.88- 3.63) systemische Vortherapien hatte der mittlere Studienpatient, 4.15 (95% CI 3.27- 5.04) der mittlere CZP Patient, 3.62 (95% CI 2.91- 4.34) und 2.93 (95% CI 2.43-3.43) der UST und SCK Patient entsprechend. Hier fiel eine Tendenz (p-Wert: .064) zwischen den Biologika-Kohorten auf. Die weitere Analyse in Paaren ergab einen signifikanten Unterschied (p-Wert: .045) in der mittleren Anzahl systemischer Vortherapien zwischen SCK und CZP. Kein signifikanter Unterschied zwischen SCK-UST bzw. UST-CZP wurde bemerkt. Schließlich zeigte sich die Anzahl der Vorbehandlungen mit Biologika signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (p-Wert: .05). Da die Paaren SCK-CZP und UST-CZP keine signifikante

Differenz aufwies, lag dies an dem Unterschied (p-Wert: .034) zwischen SCK-UST. Und zwar, .85 (95% CI .52- 1.18) Biologika-Vortherapien bei SCK, 1.48 (95% CI 1.01- 1.95) bei UST, 1.46 (95% CI .93- 1.99) bei CZP und insgesamt 1.09 (95% CI .84- 1.33). Die deskriptiven Ergebnisse für die stetigen Variablen, sowohl insgesamt als auch nach Art des Index-Biologikums, werden in der Tabelle 1 und ausführlicher unter Appendix, Abschnitt 7.1.2, Tabellen 16-17 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation

	Alle	SCK	UST	CZP	p-Wert [#]
Behandlungen, n (%)	110 (100)	68 (61.8)	29 (26.3)	13 (11.8)	-
Alter, Jahre*	49.4 (15.6)	48.9 (15.1)	52.3 (17.9)	45.3 (12.0)	.383
Krankheitsdauer, Jahre*	21.32 (13.0)	21.18 (11.9)	22.62 (16.2)	19.15 (10.4)	.723
Männlich, n (%)	65 (59.1)	46 (67.6)	14 (48.3)	5 (38.5)	.056
Zusätzlicher Psoriasis Typ, n (%)	9 (8.2)	6 (8.8)	1 (3.4)	2 (15.4)	.407
Psoriasis-Arthritis, n (%)	62 (56.4)	29 (42.6)	20 (69.0)	13 (100)	.000
Nagelbeteiligung, n (%)	47 (42.7)	29 (42.6)	11 (37.9)	7 (53.8)	.628
Adipositas, n (%)	36 (32.7)	22 (32.4)	11 (37.9)	3 (23.1)	.634
Anzahl von Komorbiditäten*	2.8 (2.5)	2.6 (2.3)	3.3 (3.0)	2.6 (1.8)	.456
Anzahl systemischer Vortherapien*	3.2 (1.9)	2.9 (2.0)	3.6 (1.8)	4.1 (1.4)	.064
Anzahl biologischer Vortherapien*	1.09 (1.30)	0.85 (1.35)	1.48 (1.24)	1.46 (0.87)	.050
Biologika-naïv, n (%)	51 (46.4)	40 (58.8)	9 (31.0)	2 (15.4)	.002
Lokaltherapie, n (%)	102 (94.4)	64 (95.5)	26 (92.9)	12 (92.3)	.820
Phototherapie, n (%)	69 (62.7)	48 (70.6)	14 (48.3)	7 (53.8)	.090
Raucher, n (%)	37 (33.6)	28 (41.2)	5 (17.2)	4 (30.8)	.193
Alkoholkonsum, n (%)	45 (45.0)	27 (42.9)	11 (44.0)	7 (58.3)	.610
Verabreichung im Zentrum, n (%)	102 (92.7)	64 (94.1)	29 (100)	9 (69.2)	.001

*Mittelwert (Standard Deviation)

[#]Stetige Variablen wurden mittels einfaktorierter ANOVA und kategoriale Variablen mittels Pearson Chi-Quadrat verglichen

Abkürz.: SCK: Secukinumab; UST: Ustekinumab; CZP: Certolizumab pegol

3.1.2 Kategoriale Variablen

Die gesamte Studienkohorte bestand aus 45 (40.9%) Frauen und 65 (59.1%) Männer, unterschiedlich in den 3 Gruppen verteilt (Tabelle 1). Mehr Männer (67.6%, 46 Pat.) in der SCK Kohorte und mehr Frauen (61.5%, 8 Pat.) in der CZP Gruppe wurden beobachtet. Männer und Frauen (51.4%, 15 Pat.) waren fast gleichmäßig bei UST verteilt. Eine Tendenz (p-Wert: .056) zwischen den Gruppen wurde mittels Chi-Quadrat Test ermittelt. 101 (91.8%) Patienten hatten eine Plaque-Psoriasis, 9 (8.2%) Patienten hatten eine zusätzliche Sonderform der Psoriasis. Ähnlich war es bei allen Biologika, SCK 8.8%, UST 3.4% und CZP 15.4%, ohne eine signifikante Abweichung. Wie erwartet, aufgrund der Zulassungsindikation hatten alle 13 (100%) CZP Patienten eine Psoriasis-Arthritis, 29 (42.6%) SCK Patienten, 20 (69.0%) UST und 62 (56.4%) Patienten insgesamt eine begleitende Psoriasis-Arthritis. Die Abweichung war statistisch signifikant (p-Wert < .000). Eine Nagelpsoriasis bestand zum Therapiebeginn bei

42.7% (n: 47) der Patienten mit der höchsten Inzidenz in der CZP Gruppe mit 53.8% (n: 7), gefolgt von 42.6% (n: 29) in der SCK Gruppe und 37.9% (n: 11) in der UST Gruppe. Der Chi-Quadrat Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten. Adipositas fand sich auch häufig als Nebenbefund bei 32.7% aller Patienten, 32.4% SCK-, 37.9% UST-, 23.1% CZP-Patienten. Jeder dritte Studienpatient (n: 37, 33.6%) war aktiv Raucher (Tabelle 3) und fast jeder Zweite (45.0%) gab Alkoholkonsum an (Tabelle 4). Die Unterschiede zwischen den Gruppen in Tabak- und Alkoholkonsum wurden als nicht statistisch signifikant bewertet. Fast alle Psoriatiker (94.4%) hatten eine vorherige Lokalthherapie und dies war genauso viel innerhalb der 3 Gruppen zu sehen (SCK 95.5%, UST 92.9%, CZP 92.3, p-Wert: .820). Bei der Phototherapie wurde eine Variabilität zwischen den Biologika beobachtet, die allerdings nicht signifikant war (p-Wert: .090). 70.6% SCK-, 53.8% CZP-, 48.3% UST-Patienten und 62.7% insgesamt hatten davor Phototherapie. Der Chi-Quadrat ermittelte signifikante p-Werte bei der Biologika-Naivität (p-Wert: .002) und beim Verabreichungsort (p-Wert: .001). 46.4% aller Patienten waren bio-naiv, 58.8% in der SCK Gruppe, 31.0% in der UST Gruppe und nur 15.4% in der CZP Gruppe (Tabelle 3). Da alle CZP-Patienten unter Psoriasis-Arthritis mit/ohne Plaque-Psoriasis litten, war die Vorbehandlung mit anderen Biologika (z.B. INF, ADA) sehr vorkommend. Die zu untersuchenden Biologika haben abweichende Dosierungsschemata und die Gaben erfolgten in ungleichen Zeitabständen. Alle (100%) UST-Patienten und die Mehrheit (94.1%) der SCK-Patienten wurden im Zentrum vom Fachpersonal gespritzt (Tabelle 1). CZP musste alle 2 Wochen verabreicht werden und die Verabreichung im Zentrum war einem großen Teil der Patienten nicht zumutbar. Daher 69.2% von denen erhielten das Mittel im Zentrum, 15.4% selber Zuhause und 15.4% im Zentrum sowie Zuhause. Für die gesamte Population waren die Prozentanteile entsprechend 92.7%, 1.8% und 5.5%. Die deskriptiven Ergebnisse für die kategorialen Variablen, sind in der Tabelle 1 und ausführlicher unter Appendix, Abschnitt 7.1.2, Tabellen 18-19 dargestellt.

3.2 Untersuchung der Therapieadhärenz (KM-Analyse)

In der Gesamtzahl von 110 Therapiezyklen wurden 30 (27.3%) Ereignisse beobachtet (Tabelle 2). 16 Patienten litten an dem Ereignis in der SCK-Gruppe. 52 (76.5%) SCK-Fälle waren am Ende der Beobachtungszeit noch in Behandlung "on drug" und wurden daher zensiert. In der UST-Gruppe kam es fünfmal zu einem Therapieabbruch. 24 (82.8%) Patienten blieben in Behandlung und wurden zensiert. 9 CZP-Behandlungen wurden abgebrochen, eine Zensierung erfolgte bei den restlichen 4 (30.8%).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Biologikum	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Secukinumab	68	16	52	76.5%
Ustekinumab	29	5	24	82.8%
Certolizumab pegol	13	9	4	30.8%
Gesamt	110	30	80	72.7%

Die KM-Analyse ergab eine mediane Zeit von 23.23 Monaten für die gesamte Studienkohorte, 19.63 Monaten für SCK und 8.26 Monaten für CZP. Die mediane Überlebenszeit von UST konnte nicht bestimmt werden, weil mehr als die Hälfte der UST-Patienten zu Ende der Beobachtungszeit noch kein Ereignis erlitt (Tabelle 3). Die mittlere Überlebenszeit für die gesamte Studienpopulation betrug 16.81 Monate (95% CI 14.9–18.73) und jeweils 16.73 (14.19–19.28), 19.56 (16.58–22.54) und 11.03 (5.49–16.56) Monate für SCK, UST und CZP. Der durchschnittliche Patient, der mit einer biologischen Therapie behandelt wurde, hatte eine Wahrscheinlichkeit von ca. 68.5% eine Therapieadhärenz von 12 Monaten und ca. 59% von 18 Monaten zu haben (Abbildung 1). Gemäß den KM-Überlebenskurven war die Therapieadhärenz von UST (85% und 69% zum 12 und 18 Monat), gefolgt von SCK (68% und 59% zum 12 und 18 Monat), am höchsten. Die niedrigste Therapieadhärenz wurde bei CZP (34% stabil) gezeigt (Abbildung 2). Anfangs wurde untersucht, ob in mindestens einer der Gruppen eine längere oder kürzere Überlebenszeit besteht. Der Log-Rank Test wies signifikant (p -Wert: .002) die Gleichheit der 3 Überlebenskurven ab (Tabelle 3). Der paarweise Vergleich wies signifikante Unterschiede zwischen den Paaren SCK-CZP (p -Wert: .009) und UST-CZP (p -Wert: .001) auf, aber nicht zwischen SCK-UST (p -Wert: 0.194). Das hieß, dass die Überlebenszeiten der Gruppen SCK und UST signifikant länger als die Überlebenszeit der CZP Gruppe waren. Obwohl die KM-Kurven und die Mittelwerte ein längeres Überleben bei UST darstellten, war dies statistisch verglichen zu SCK nicht signifikant.

Tabelle 3: Mittelwerte und Mediane für die Therapie-Überlebenszeit

Biologikum	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Secukinumab	16.739	1.300	14.191	19.287	19.630	.	.	.
Ustekinumab	19.565	1.522	16.582	22.548
Certolizumab pegol	11.031	2.823	5.497	16.564	8.260	4.462	.000	17.005
Gesamt	16.819	.977	14.905	18.734	23.230	5.786	11.889	34.571

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche				Paarweise Vergleiche - Log Rank (Mantel-Cox)					
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.	Secukinumab		Ustekinumab		Certolizumab ...	
Log Rank (Mantel-Cox)	12.452	2	.002	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Gruppen von Biologika				1.687	.194	1.687	.194	6.762	.009
				6.762	.009	10.200	.001	10.200	.001

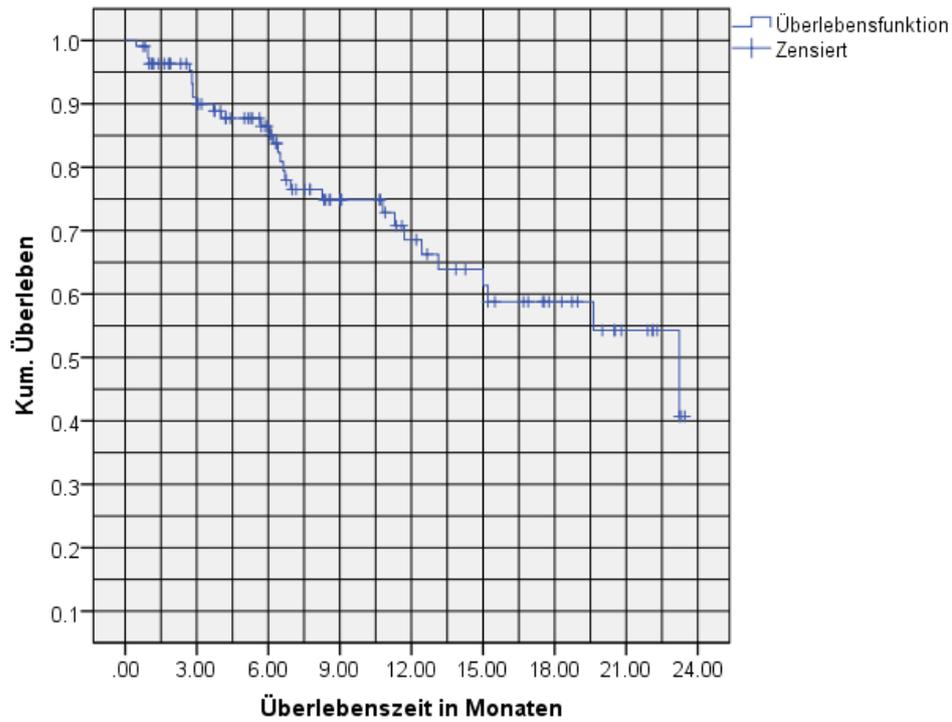


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die gesamte Studienkohorte

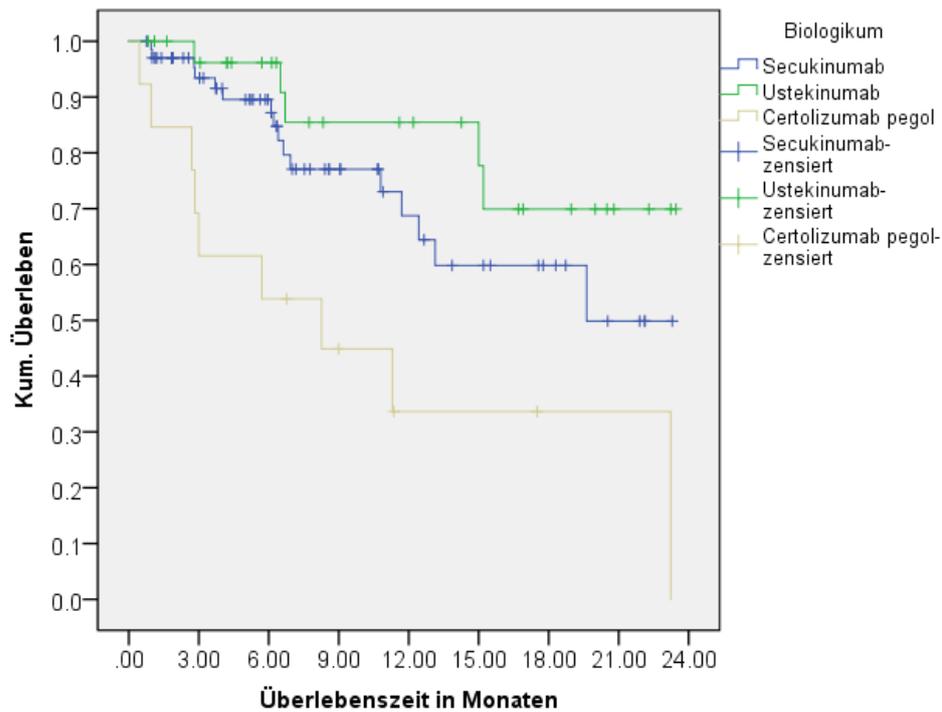


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven

3.2.1 Therapieadhärenz im Zusammenhang zum Wirkverlust

In der gesamten Studienpopulation wurden 16 Therapieabbrüche aufgrund von Wirkverlust beobachtet (Tabelle 4). 7 von 68 (10.3%) Patienten in der SCK-Gruppe litten wegen "loss of efficacy" an dem Ereignis. Zwecks der Analyse wurden die restlichen 61 SCK-Fälle einschließlich der Abbrüche für andere Gründe als noch in Behandlung gesehen und wurden daher zensiert. In der UST-Gruppe kam es viermal (13.8%) zum Wirkverlust mit Therapieabbruch. 24 von 29 (86.2%) Patienten wurden zensiert. 5 CZP-Behandlungen (38.5%) wurden aufgrund von Wirkverlust abgebrochen. Bei den restlichen 8 (61.5%) erfolgte ebenfalls eine Zensierung.

Tabelle 4: Abbruch wegen Wirkverlust – Zusammenfassung

Biologikum	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Secukinumab	68	7	61	89.7%
Ustekinumab	29	4	25	86.2%
Certolizumab pegol	13	5	8	61.5%
Gesamt	110	16	94	85.5%

Die an "loss of efficacy" angepasste KM-Analyse ergab für die gesamte Studienkohorte eine geschätzte, mittlere Überlebenszeit von 19.4 Monaten (95% CI 17.66–21.18) (Tabelle 5). Die mittlere Überlebenszeit betrug 20.23 Monate (95% CI 17.43–23.03) für UST, 19.92 Monate (95% CI 17.63–22.21) für SCK und 15.29 (95% CI 8.94–21.64) Monate für CZP. Die medianen Überlebenszeiten von der gesamten Studienpopulation sowie von UST und SCK konnten nicht angegeben werden, weil mehr als die Hälfte der Patienten zu Ende der Beobachtungszeit ("data cut off") noch kein Ereignis wegen Wirkverlusts erlitt. Bei CZP war die mediane Überlebenszeit 11.3 (95% CI 2.9-19.69) Monate. Es ist der KM-Überlebenskurve zu entnehmen (Abbildung 3), dass die höchste Inzidenz bei der CZP-Gruppe beobachtet wurde. Zum 12 Monat und 18 Monat nach Therapiebeginn zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von ca. 51% zum Therapieabbruch (Therapieretention 49%) lediglich wegen des Wirkverlusts. Die Wahrscheinlichkeit zum Ereignis bei SCK 13% (Therapieretention 87%) und UST 11% (Therapieretention 89%) zum 12 Monat zeigte sich vergleichbar. Ebenfalls vergleichbar war die Abbruchwahrscheinlichkeit zum 18 Monat mit 24% für SCK (Therapieretention 76%) und 28% für UST (Therapieretention 72%). Der paarweise Vergleich wies signifikante Unterschiede

zwischen den Paaren SCK-CZP (p-Wert: .033) und UST-CZP (p-Wert: .037) auf, aber nicht zwischen SCK-UST (p-Wert: 0.88).

Tabelle 5: Wirkverlust - Mittelwerte und Mediane für die Therapie-Überlebenszeit

Biologikum	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Secukinumab	19.923	1.169	17.632	22.214
Ustekinumab	20.236	1.428	17.437	23.034
Certolizumab pegol	15.296	3.242	8.942	21.649	11.300	4.285	2.902	19.698
Gesamt	19.425	.899	17.662	21.187

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Paarweise Vergleiche - Log Rank (Mantel-Cox)

Biologikum	Secukinumab		Ustekinumab		Certolizumab pegol	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Secukinumab			.023	.880	4.550	.033
Ustekinumab	.023	.880			4.355	.037
Certolizumab pegol	4.550	.033	4.355	.037		

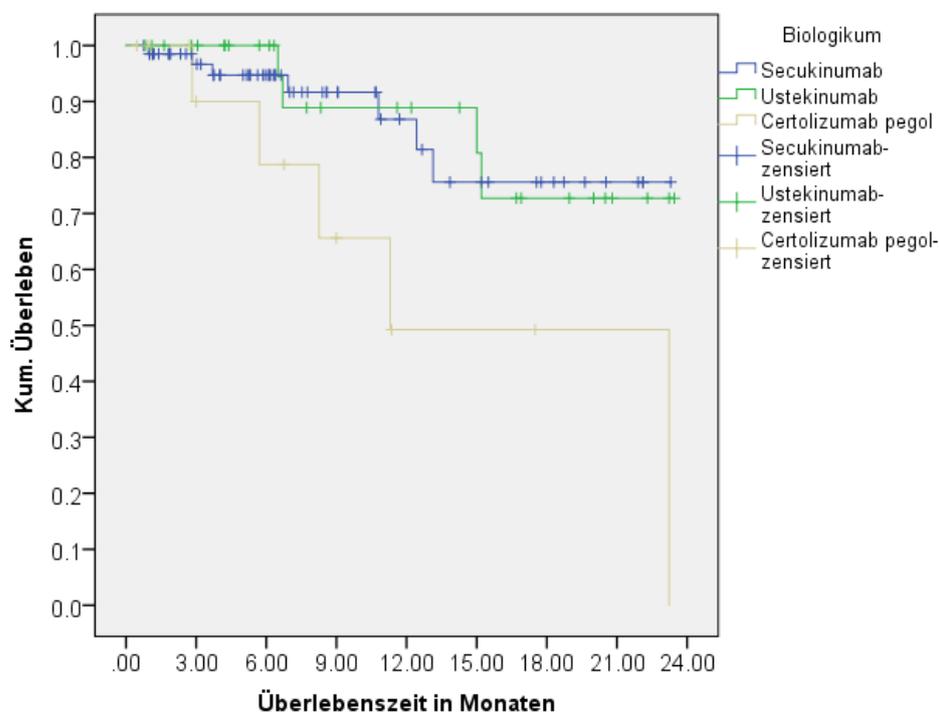


Abbildung 3: KM-Überlebenskurven. Therapieadhärenz im Zusammenhang zum Wirkverlust

3.2.2 Therapieadhärenz im Zusammenhang zur Vorbehandlung mit Biologika

In einem zweiten Ansatz untersuchten wir mittels KM-Analyse die Vorbehandlung mit Biologika für die gesamte Studienkohorte und für jedes Biologikum getrennt. 51 von den 110 Patienten waren nicht mit Biologika vorbehandelt (bio-naiven). 59 Patienten hatten in der Vorgeschichte mindestens eine antipsoriatische, biologische Therapie (bio-erfahrene) (Tabelle 6). 21 (35.6%) Abbrüche wurden bei den vorbehandelten Patienten beobachtet. Die Anzahl der Ereignisse von Interesse war bei den nicht vorbehandelten Patienten weniger. Hier traten 9 (17.6%) Vorfälle auf.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Vorbehandlung mit Biologika

Biologika-Naivität	Biologikum	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
				N	Prozent
nein	Secukinumab	28	8	20	71.4%
	Ustekinumab	20	5	15	75.0%
	Certolizumab pegol	11	8	3	27.3%
	Gesamt	59	21	38	64.4%
ja	Secukinumab	40	8	32	80.0%
	Ustekinumab	9	0	9	100.0%
	Certolizumab pegol	2	1	1	50.0%
	Gesamt	51	9	42	82.4%
Gesamt	Gesamt	110	30	80	72.7%

Die mittlere Therapie-Überlebenszeit für die bio-erfahrenen Patienten betrug 15.98 (95% CI 13.52–18.43) Monate und die Mediane 19.63 (13.59-25.66) Monate (Tabelle 7). Aus der KM-Kurve der Biologika-Naivität lässt sich entnehmen, dass 67% der Bio-erfahrenen zum 12 Monat und 31% zum Studienende "on drug" blieben (Abbildung 4i). Aus der Analyse ergab sich ein Mittelwert von 18.25 (95% CI 15.36–21.15) Monaten für die bio-naiven Patienten. 70% von denen blieben ab dem 12 Monat bis zum Schluss on Behandlung. Aus diesem Grund konnte keine Mediane berechnet werden. Jedoch war dieser Unterschied laut dem Log-Rank-paarweisen Vergleich (p-Wert: .236) nicht statistisch signifikant (Tabelle 7). Kurz vor dem 3. Monat zeigte sich noch eine Kreuzung der KM-Kurven (Abbildung 4i). SCK waren zum 12 und 18 Monat jeweils 62% der Bio-naiven (Abbildung 4iii) und 75% und 58% der Bio-erfahrenen "on drug" (Abbildung 4ii). In der UST-bio-naiven Gruppe trat während des Beobachtungszeitraumes kein Ereignis auf (100% Therapie-Überlebensquote). Bei den bio-erfahrenen waren die Therapie-Überlebensquoten zum 12 und 18 Monat 79% und 56%. Kein CZP-bio-naiver Patient blieb zu diesen Zeitschnitten in der Studie. Bei den CZP-bio-erfahrenen zeigte sich die Therapie-Überlebensquote mit 34% zum 12 und 18 Monat stabil. Die Analyse bei den bio-erfahrenen ergab für SCK einen Mittelwert von 16.18 (95% CI 12.96–19.39) Monaten und eine Mediane von 19.63 (95% CI 5.67–33.58) Monaten, für CZP einen Mittelwert von 11.33 (95% CI 5.52–17.14) Monaten und eine Mediane von 8.26 (95% CI 0–16.52). Bei

UST konnte nur der Mittelwert von 17.77 (95% CI 13.78–21.77) Monaten berechnet werden (Tabelle 7). Aufgrund der großen Anzahl von Zensierungen konnte keine nach Biologikum getrennte Analyse für die bio-naiven Patienten durchgeführt werden.

Tabelle 7: Biologika-Naivität. Mittelwerte und Mediane für die Therapie-Überlebenszeit

Biologika-Naivität	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	15.981	1.254	13.523	18.439	19.630	3.080	13.593	25.667
ja	18.258	1.477	15.362	21.153				
Gesamt	16.819	.977	14.905	18.734	23.230	5.786	11.889	34.571

a. Die Schätzung ist auf die längste, zensierte Überlebenszeit begrenzt.

Paarweise Vergleiche - Log Rank (Mantel-Cox)

Biologika-Naivität	nein		ja	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
nein			1.402	.236
ja	1.402	.236		

Biologika-Naivität ^b	Biologikum	Mittelwert ^a				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	Secukinumab	16.183	1.640	12.969	19.396	19.630	7.122	5.671	33.589
	Ustekinumab	17.778	2.039	13.782	21.775				
	Certolizumab pegol	11.335	2.962	5.529	17.142	8.260	4.218	.000	16.526
	Gesamt	15.981	1.254	13.523	18.439	19.630	3.080	13.593	25.667

a. Die Schätzung ist auf die längste, zensierte Überlebenszeit begrenzt.

b. In der aufgeteilten Datei Biologikum-Naivität=ja werden keine Statistiken berechnet, da die meisten Fälle zensiert sind.

Paarweise Vergleiche - Log Rank (Mantel-Cox)

Biologika-Naivität	Biologikum	Secukinumab		Ustekinumab		Certolizumab pegol	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
nein	Secukinumab			.221	.638	3.372	.066
	Ustekinumab	.221	.638			5.018	.025
	Certolizumab pegol	3.372	.066	5.018	.025		
ja	Secukinumab			2.697	.101	1.730	.188
	Ustekinumab	2.697	.101			4.500	.034
	Certolizumab pegol	1.730	.188	4.500	.034		

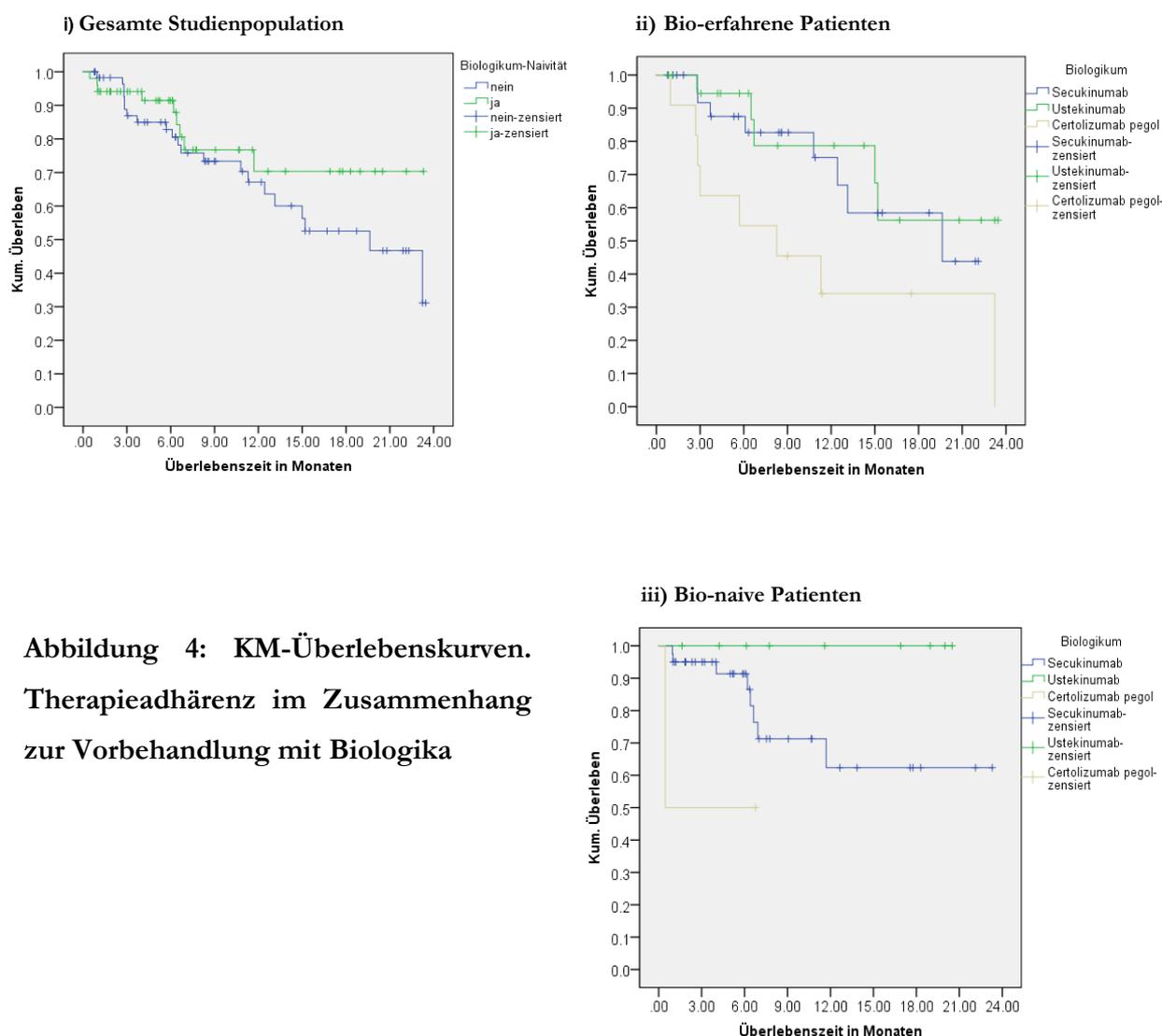


Abbildung 4: KM-Überlebenskurven. Therapieadhärenz im Zusammenhang zur Vorbehandlung mit Biologika

3.3 Life Tables – Kumulative Therapie-Überlebensraten

Das statistische "Life Tables" Verfahren generierte die kumulativen Überlebensraten aller Biologika-Gruppen zu unterschiedlichen Zeitabschnitten (Tabelle 8). Die Tabelle stellt den Anteil der Überlebenden aus jedem Zeitintervall (IÜR) sowie auch den kumulativen Anteil zum Intervallende (KÜR) dar. 89% (SF: .04) SCK-, 96% (SF: .04) UST- und 54% (SF: .14) CZP-biologische Therapien erschienen überlebend zum Ende des ersten Intervalls (0-6). Zum Ende des zweiten Intervalls (6-12) zeigten sich die kumulativen Überlebensraten der zu untersuchenden Biologika noch kleiner mit 69% (SF: .08, IÜR: 77%) für SCK, 85% (SF: .08, IÜR: 89%) für UST und 34% (SF: .14, IÜR: 64%) für CZP. Am Ende des dritten Intervalls (12-18) waren die KÜR jeweils 58% (SF: .09, IÜR: 85%), 70% (SF: .12, IÜR: 82%) und 34% (SF: .14, IÜR: 100%) für SCK, UST und CZP. Schließlich ergab die "Life Tables" Analyse für das

letzte Intervall (18-24) 45% (SF: .14, IÜR: 78%) KÜR für SCK, 70% (SF: .12, IÜR: 100%) KÜR für UST und 0% (SF: .0, IÜR: 0%) KÜR für CZP. Obwohl sich hier das mathematische Modell des statistischen Verfahrens von dem Modell der KM unterscheidet, war die Schätzung der kumulativen Überlebensraten von Biologika nahezu identisch. Der Wilcoxon-(Gehan)-Test wies einen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten (p-Wert: .001) zwischen den 3 Gruppen auf (Tabelle 8). Der folgende paarweise Vergleich zeigte, wie bei der KM-Analyse, signifikante Unterschiede zwischen den Paaren SCK-CZP (p-Wert: .003) und UST-CZP (p-Wert: .001). Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied zwischen SCK-UST (p-Wert: 0.182) festgestellt.

Tabelle 8: Life Tables - Kumulative Therapie-Überlebensraten

Kontrollgrößen erster Ordnung	Anfangszeit des Intervalls	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Anzahl der dem Risiko ausgesetzten	Anzahl terminaler Ereignisse	Anteil der Terminierenden	Anteil der Überlebenden	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende	SF des kumulierten Anteils der Überlebenden am Intervallende
Secukinumab	0	68	24	56.000	6	.11	.89	.89	.04
	6	38	15	30.500	7	.23	.77	.69	.08
	12	16	6	13.000	2	.15	.85	.58	.09
	18	8	7	4.500	1	.22	.78	.45	.14
Ustekinumab	0	29	8	25.000	1	.04	.96	.96	.04
	6	20	5	17.500	2	.11	.89	.85	.08
	12	13	4	11.000	2	.18	.82	.70	.12
	18	7	7	3.500	0	.00	1.00	.70	.12
Certolizumab pegol	0	13	0	13.000	6	.46	.54	.54	.14
	6	7	3	5.500	2	.36	.64	.34	.14
	12	2	1	1.500	0	.00	1.00	.34	.14
	18	1	0	1.000	1	1.00	.00	.00	.00

* Standardfehler

Gesamtvergleich^a

Wilcoxon-(Gehan)-Statistik	Freiheitsgrade	Sig.
13.881	2	.001

a. Die Vergleiche sind exakt.

Paarweiser Vergleich^a

(I) Biologikum	(J) Biologikum	Wilcoxon-(Gehan)-Statistik	Freiheitsgrade	Sig.
SCK	UST	1.777	1	.182
	CZP	8.671	1	.003
UST	SCK	1.777	1	.182
	CZP	10.079	1	.001
CZP	SCK	8.671	1	.003
	UST	10.079	1	.001

a. Die Vergleiche sind exakt.

3.4 Cox-Regression, Prädiktoren für den Behandlungsabbruch und Hazard Ratios

3.4.1 Unbereinigte Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse

Die gesamte Anzahl von 110 Beobachtungen wurde mittels unbereinigter Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse untersucht. Hier wurde die Beziehung zwischen Überlebenszeit und zu untersuchenden Biologika getestet. Die Kovariaten der Behandlung (SCK, UST, CZP) wurden dem Modell hinzugefügt. Für die Analyse wurde Certolizumab pegol als Referenz angenommen. Die statistische Analyse ergab signifikante Ergebnisse. Die unbereinigte Überlebenswahrscheinlichkeit war für UST am höchsten, gefolgt von SCK. Hier führte das SCK 65% weniger (B: -1.059, HR: 0.347, p-Wert: 0.012) als CZP und UST 82% weniger (B: -1.715, HR: 0.180, p-Wert: 0.002) als CZP zum Therapieabbruch. In SPSS werden die Koeffizienten mit dem B-Wert und die Hazard Ratio mit dem Exp(B)-Wert angegeben (Tabelle 9). Variablen mit positiven Koeffizienten sind mit einer erhöhten Gefahr und verringerten Überlebenszeiten verbunden. Vice versa zeigen negative Koeffizienten eine verringerte Gefahr und längere Überlebenszeiten an.

Tabelle 9: Unbereinigte Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse

	Variablen in der Gleichung						95.0% Konfidenzinterv. für Exp (B)	
	B ^b	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B) ^c	Untere	Obere
CZP ^a			10.751	2	.005			
SCK	-1.059	.421	6.323	1	.012	.347	.152	.792
UST	-1.715	.562	9.321	1	.002	.180	.060	.541

a. Referenzbiologikum

b. Coefficients

c. Hazard Ratio

Die Interaktion jedes Biologikums mit der Zeit in Bezug auf das DS wurde geprüft. Ein solcher Effekt wurde in keiner von den 3 Behandlungsgruppen beobachtet (p-Wert von CZP*T-COV, SCK *T-COV und UST*T-COV > .05) (Tabelle 10). Die kumulative, unbereinigte Cox-Regression-Analyse der gesamten Studienkohorte (Abbildung 5) zeigte ähnliche Ergebnisse mit der KM-Kurve (Abbildung 1). Ebenfalls die nach Biologikum stratifizierte, unbereinigte Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse (Abbildung 6).

Tabelle 10: Zeitinteraction - Cox-Regression-Überlebenszeitanalyse

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten^a

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
226.892	13.234	4	.010	10.286	4	.036	10.286	4	.036

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

	B ^b	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B) ^c	95.0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
CZP ^a			6.424	2	.040			
SCK	-1.385 ^b	.670	4.274	1	.039	.250	.067	.931
UST	-2.095 ^b	.953	4.836	1	.028	.123	.019	.796
CZP*T_COV_			.436	2	.804			
SCK*T_COV_	.048 ^b	.079	.368	1	.544	1.049	.899	1.224
UST*T_COV_	.051 ^b	.094	.287	1	.592	1.052	.874	1.266

a. Referenzbiologikum

b. Coefficients

c. Hazard Ratio

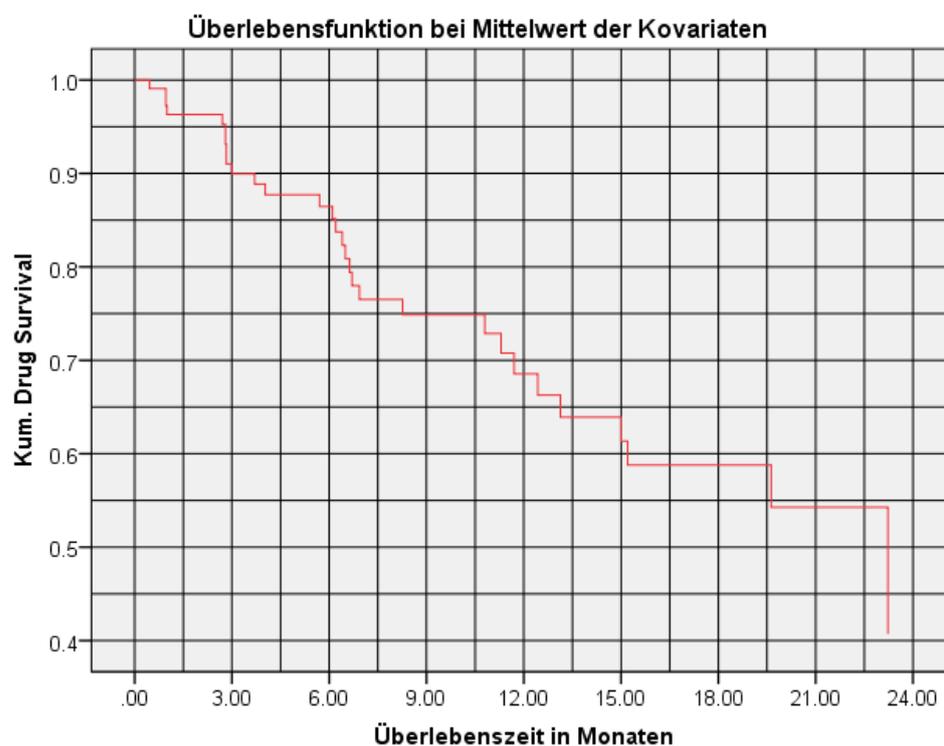


Abbildung 5: Cox-Regression. Kumulative Therapiepersistenz für die gesamte Studienkohorte

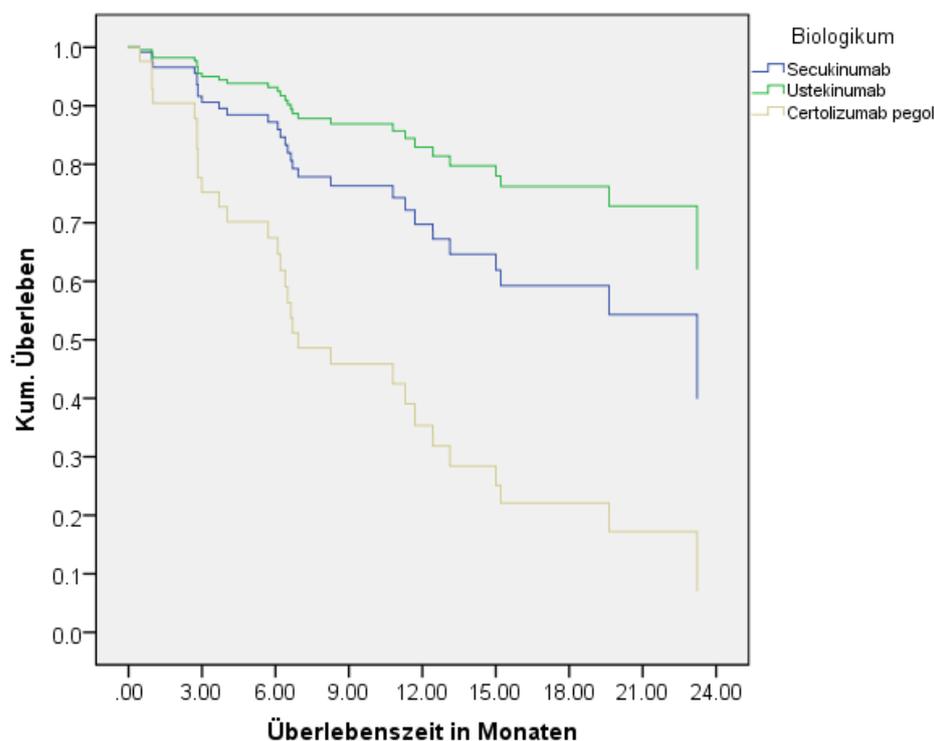


Abbildung 6: Cox-Regression. Kumulative Therapiepersistenz nach Biologikum

3.4.2 Prädiktive Faktoren für den Behandlungsabbruch und Hazard Ratios

Für jede unabhängige Variable wurde eine separate Regression Analyse ausgeführt. Da die Behandlung mit UST, SCK und CZP bereits einen signifikanten Effekt auf die Therapiepersistenz zeigte, wollten wir Interaktionsphänomen zwischen der vorhandenen Behandlung und der zu untersuchenden Variable und damit Fehlinterpretationen vermeiden. Hierfür wurde zusätzlich jeder einzelne Einflussfaktor für Interaktionseffekte geprüft. Keiner von den untersuchten Faktoren konnte einen statistischen signifikanten Effekt bzw. Interaktionseffekt zeigen. Lediglich bei der Variable "zusätzlicher Psoriasis Typ" (p-Wert: .076, B: .889, HR: 2.43) wurde ein Trend zur statistischen Signifikanz beobachtet (Tabelle 15). Die Variable Alter zum Beginn der Behandlung ergab HR: 1.008, B: .008, und p-Wert: .540 für jedes weitere Jahr. Das männliche Geschlecht ergab HR: .636, B: -.453, und p-Wert: .234, die PsA HR: 1.354, B: .303, und p-Wert: .498 und die Nagelbeteiligung HR: .772, B: -.258, und p-Wert: .505. Die Anzahl von Komorbiditäten ohne PsA zeigte HR: 1.084, B: .080, und p-Wert: .264 für jede weitere Erkrankung, die Fettleibigkeit HR: 1.392, B: .331, und p-Wert: .417 und Raucher HR: 1.238, B: .213, und p-Wert: .595. Biologika-Naivität ergab HR: .750, B: -.288, und p-Wert:

.505, die Anzahl der Vorbehandlungen mit Biologika HR: 1.146, B: .136, und p-Wert: .338 für jedes weitere Biologikum, die Anzahl aller systemischen Vorbehandlungen HR: 1.148, B: .138, und p-Wert: .154 für jede zusätzliche Vorbehandlung, die Phototherapie HR: 1.415, B: .347, und p-Wert: .381 und Lokaltherapie HR: 1.440, B: .365, und p-Wert: .722. Schließlich generierte die Analyse für die Verabreichung des therapeutischen Regimes im Zentrum eine HR: 1.009, B: .009, und p-Wert: .994. Die angepasste HR für den Behandlungsabbruch für jede Kovariate wird in der Tabelle 11 gezeigt, die ausführliche Statistik mit Tabellen unter Appendix, Abschnitt 7.1.3.3 (Tabelle 21).

Tabelle 11: Cox-Regression. Angepasste HRs für den Behandlungsabbruch

Variable	Angepasste Hazard Ratios	95% CI	p-Wert
SCK ^α	0.347	0.152-0.792	.012
UST ^α	0.180	0.060-0.541	.002
Alter	1.008	0.982-1.034	.540
Männlich	0.636	0.301-1.340	.234
Zusätzlicher Psoriasis Typ	2.432	0.913-6.482	.076
Psoriasis-Arthritis	1.354	0.563-3.255	.498
Nagelbeteiligung	0.772	0.362-1.650	.505
Adipositas	1.392	0.626-3.097	.417
Anzahl von Komorbiditäten	1.084	0.941-1.247	.264
Anzahl systemischer Vortherapien	1.148	0.949-1.390	.154
Anzahl biologischer Vortherapien	1.146	0.867-1.515	.338
Biologika-naiv	0.750	0.322-1.747	.505
Lokaltherapie	1.440	0.194-10.696	.722
Phototherapie	1.415	0.651-3.074	.381
Raucher	1.238	0.565-2.712	.595
Alkoholkonsum	0.763	0.338-1.722	.514
Verabreichung im Zentrum	1.009	0.123-8.259	.994

^αCertolizumab pegol als Referenz

Abkürz.: SCK: Secukinumab; UST: Ustekinumab; HRs: Hazard Ratios; CI: Konfidenzintervall

3.4.3 Multivariate Cox-Regression Analyse

In einem zweiten Ansatz wurde eine multivariate Cox-Regression Analyse durchgeführt (Tabelle 12). Auch die bereinigte Überlebenswahrscheinlichkeit war für UST und SCK signifikant höher als für CZP (p-Wert: .003 und .037). Die Hazard Ratio (HR) für einen Abbruch betrug 0.170 (95% CI 0.053–0.542) bei UST und 0.357 (0.135–0.941) bei SCK (im Einklang mit der unbereinigten Analyse). Männer hätten verglichen mit Frauen 31% weniger Wahrscheinlichkeit die Therapie abbrechen (HR: .693, 95% CI 0.327–1.470, p-Wert: .339). Eine statistische Signifikanz lag hier nicht vor. Das Vorhandensein eines zusätzlichen Psoriasis Typs ergab eine HR von 2.23 (95% CI 0.792–6.282, p-Wert: .129) und einer Fettleibigkeit von 1.36 (95% CI 0.594–3.119, p-Wert: .466). Für jede, weitere systemische Vortherapie ergab sich eine HR von 1.145 (95% CI 0.887–1.478, p-Wert: .299). Die Analyse ergab eine HR: 1.22 (95% CI 0.401–3.726, p-Wert: .726) bei therapienaiven Patienten dar. Eine Signifikanz konnte allerdings bei den getesteten Variablen nicht gezeigt werden. In keiner von den 3 Behandlungsgruppen konnten in der SPSS-Split File Funktion die untersuchten Einflussfaktoren einen signifikanten Effekt auf den Therapieabbruch zeigen (Tabelle 13). Die Variable "Anzahl der systemischen Vortherapien" wies lediglich bei Secukinumab eine Tendenz (p-Wert: .098) auf. Die HR zum Abbruch war 1.280 (95% CI 0.955–1.716) für jede weitere Vortherapie. Ein weiterer Trend (p-Wert: .081) wurde bei der Variable "Adipositas" in der Certolizumab pegol Gruppe beobachtet. Hier ergab die Analyse eine HR von 6.040 (95% CI 0.802–45.482).

Tabelle 12: Multivariate Cox-Regression Analyse

	Variablen in der Gleichung						95.0% Konfidenzinterv. für Exp (B)	
	B ^c	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B) ^d	Untere	Obere
CZP ^a			9.407	2	.009			
SCK	-1.030	.494	4.340	1	.037	.357	.135	.941
UST	-1.774	.593	8.958	1	.003	.170	.053	.542
Geschlecht ^b	-.367	.384	.914	1	.339	.693	.327	1.470
Zusätzlicher PsoriasisTyp	.802	.528	2.305	1	.129	2.230	.792	6.282
Adipositas	.308	.423	.532	1	.466	1.361	.594	3.119
Anzahl der systemischen Vortherapien	.135	.130	1.077	1	.299	1.145	.887	1.478
Biologikum-Naivität	.199	.567	.123	1	.726	1.220	.401	3.710

a. Referenz

b. weibliches Geschlecht als Referenzkategorie

c. Coefficients als B

d. Hazard Ratio als Exp(B)

Tabelle 13: Separate multivariate Analyse-Split File Funktion

Biologikum	B ^c	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B) ^b	95.0% Konfidenzinterv. für Exp (B)		
							Untere	Obere	
SCK	Geschlecht ^a	-.294	.548	.288	1	.591	.745	.254	2.181
	Zusätzlicher PsoriasisTyp	1.084	.751	2.081	1	.149	2.955	.678	12.883
	Adipositas	-.042	.548	.006	1	.938	.958	.327	2.805
	Anzahl der systemischen Vortherapien	.247	.149	2.735	1	.098	1.280	.955	1.716
	Biologikum-Naivität	.810	.696	1.356	1	.244	2.249	.575	8.797
UST	Geschlecht ^a	.120	1.119	.011	1	.915	1.127	.126	10.108
	Zusätzlicher PsoriasisTyp	.534	1.344	.158	1	.691	1.706	.122	23.789
	Adipositas	-.272	1.327	.042	1	.838	.762	.057	10.272
	Anzahl der systemischen Vortherapien	.387	.336	1.331	1	.249	1.473	.763	2.844
	Biologikum-Naivität	-12.154	435.788	.001	1	.978	.000	.000	.
CZP	Geschlecht ^a	-.133	.874	.023	1	.879	.876	.158	4.853
	Zusätzlicher PsoriasisTyp	-1.044	1.624	.413	1	.520	.352	.015	8.487
	Adipositas	1.798	1.030	3.048	1	.081	6.040	.802	45.482
	Anzahl der systemischen Vortherapien	-.574	.491	1.369	1	.242	.563	.215	1.474
	Biologikum-Naivität	-.507	1.726	.086	1	.769	.602	.020	17.739

a. weibliches Geschlecht als Referenz

b. Hazard Ratio als Exp(B)

c. Coefficients als B

3.5 Gründe für den Therapieabbruch

Von den insgesamt 110 Behandlungskursen wurden 30 (27.3%) Therapieabbrüche beobachtet (Tabelle 14i). Am häufigsten war die Abbruchsinzidenz während der zweijährigen Beobachtungszeit bei CZP (9 Fälle, 69.2% aller CZP-Therapien), gefolgt von SCK (16 Fälle, 23.5% aller SCK-Therapien). Die kleinste Abbruchsquote wurde bei UST (5 Fälle, 17.2% aller UST-Therapien) beobachtet (Tabelle 14ii). Der Hauptgrund für den Abbruch war mit 16 Fällen (14.5% aller Behandlungen, 53.3% aller Abbrüche) das primäre oder sekundäre Therapieversagen, welches in der CZP-Behandlungsgruppe am höchsten (38% aller CZP-Therapien) und bei SCK am wenigsten (10.3% aller SCK-Therapien) war. Die Quote in der UST-Gruppe war 13.8%. Der zweithäufigste Abbruchsgrund war mit insgesamt 12 Fällen (10.9% aller Behandlungen, 40% aller Abbrüche) der Auftritt von unerwünschten Ereignissen. Die höchste Quote (3 Fälle, 23.1% aller CZP-Therapien) wurde bei CZP gesehen. 8 Fälle (11.8% aller SCK-Therapien) wurden bei SCK erfasst. UST hatte mit nur einem Fall die geringste Rate (3.4% aller UST-Therapie) von Abbrüchen wegen UE. Die UE bestanden hauptsächlich aus diversen Infektionen, therapieassoziierten Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen. Abbrüche wegen Entstehung von Malignitäten wurden nicht beobachtet, obwohl in vereinzelten Fällen Plattenepithelkarzinomen und Basazellkarzinomen berichtet wurden. Diese

wurden fachentsprechend behandelt und die Therapie wurde unverändert fortgeführt. Zwei Biologika-Behandlungen (6.7% aller Abbrüche), jeweils eine bei SCK und CZP, wurden aufgrund Kinderwunsches beendet. Die Verfolgung wurde in einem Secukinumab Fall abgebrochen. Dieser Fall wurde als "lost follow up" zugeordnet. Die Gründe für den Therapieabbruch werden in der Abbildung 7 diagrammatisch dargestellt.

Tabelle 14: Prozentuale Darstellung der Gründe für den Therapieabbruch

i: insgesamt

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	UE Abbruch	12	10.9	40.0	40.0
	Versagensabbruch	16	14.5	53.3	93.3
	Kinderwunsch	2	1.8	6.7	100.0
	Gesamt	30	27.3	100.0	
Fehlend	Therapieadhärenz	79	71.8		
	"Lost follow up"	1	.9		
	Gesamt	80	72.7		
Gesamt		110	100.0		

ii: je nach Biologikum

Biologikum		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
SCK	Gültig	UE Abbruch	8	11.8	50.0	50.0
		Versagensabbruch	7	10.3	43.8	93.8
		Kinderwunsch	1	1.5	6.3	100.0
		Gesamt	16	23.5	100.0	
	Fehlend	Therapieadhärenz	51	75.0		
		"Lost follow up"	1	1.5		
		Gesamt	52	76.5		
Gesamt		68	100.0			
UST	Gültig	UE Abbruch	1	3.4	20.0	20.0
		Versagensabbruch	4	13.8	80.0	100.0
		Gesamt	5	17.2	100.0	
	Fehlend	Therapieadhärenz	24	82.8		
	Gesamt		29	100.0		
CZP	Gültig	UE Abbruch	3	23.1	33.3	33.3
		Versagensabbruch	5	38.5	55.6	88.9
		Kinderwunsch	1	7.7	11.1	100.0
		Gesamt	9	69.2	100.0	
	Fehlend	Therapieadhärenz	4	30.8		
	Gesamt		13	100.0		

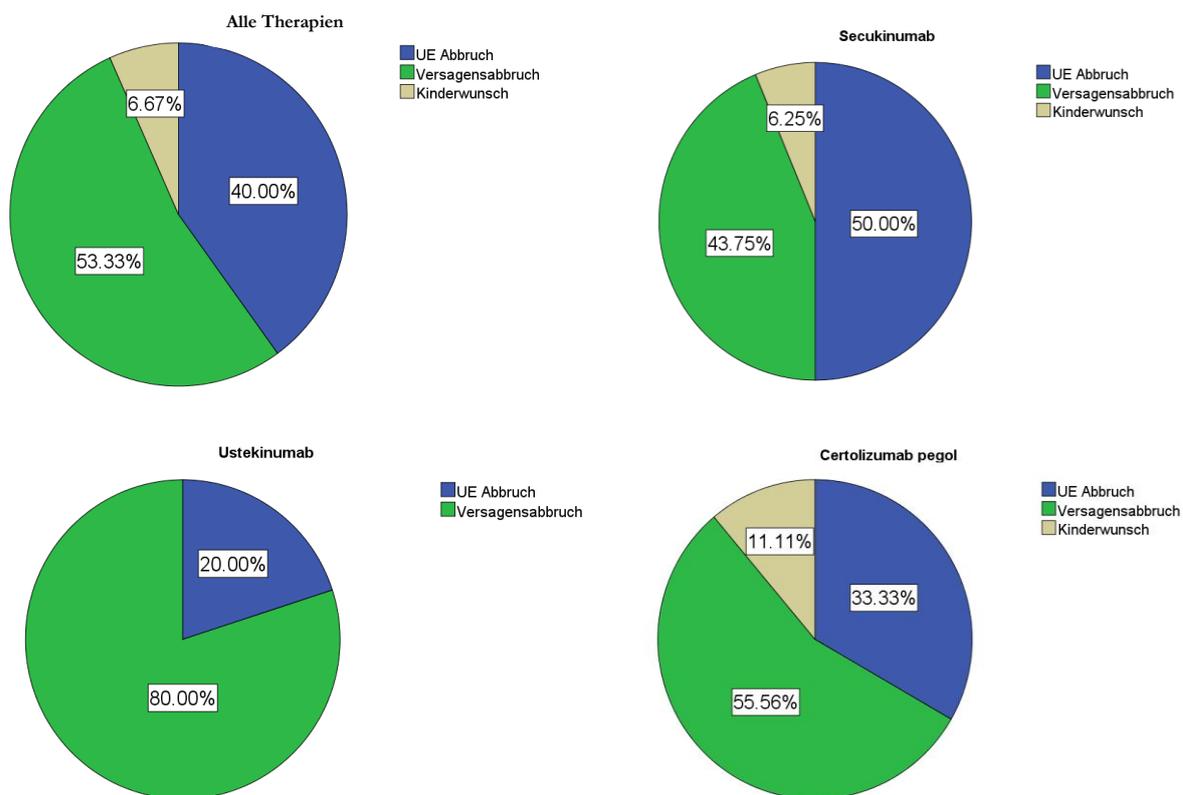


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Gründe für den Therapieabbruch

Abkürz.: UE: Unerwünschte Ereignisse

4 Diskussion

Der Begriff "Therapieadhärenz", "Drug Survival" oder "Therapiepersistenz" umfasst viele Aspekte eines Medikaments und beschreibt seine Eigenschaften besser. Er stellt eine Kombination aus Langzeiteffektivität, Nachhaltigkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Benutzerfreundlichkeit, "Compliance", Zufriedenheit, "Bias" von Patienten und Ärzten und anderen Faktoren dar.

In dieser Studie aus der Hochschulambulanz für Entzündungsmedizin in Lübeck wurden die DS-Raten von Secukinumab, Ustekinumab und Certolizumab pegol für 2 Jahre untersucht. Diese biologischen Therapien wurden zur Behandlung der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis für CZP bei "real-world" Patienten unter Alltagsbedingungen angesetzt. Der Untersuchungszeitraum begann am 01.09.2015 und endete am 31.08.2017. Mit Ausnahme von Ixekizumab (2016 Zulassung in Deutschland) waren im August 2017 das CZP (2009 Zulassung für die rheumatoide Arthritis, 2013 für die PsA), UST (2009) und SCK (2015) die neuesten, auf dem Markt verfügbaren Biologika und repräsentativ für die drei Wirkmechanismus-Klassen. Zu diesem Zeitpunkt besaß CZP nur die Zulassung zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis und konnte nur bei Plaque-Psoriasis Patienten mit begleitender Arthritis verordnet werden. Am 03.07.2018 erhielt CZP die Zulassungserweiterung zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (9). Insgesamt wurden 110 biologische Behandlungen mit SCK, UST oder CZP bei 98 Patienten untersucht.

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Studie. Eine solche Studie hatte per Definition viele und unvermeidbare Einschränkungen. Vor allem hing die Anzahl der Beobachtungen von der Kapazität des Zentrums ab. Unsere Gesamtzahl war verglichen mit anderen multizentrischen Studien kleiner und die Beobachtungszeit eingeschränkt. In unserem tertiären Versorgungszentrum werden überwiegend Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis, häufig mit einem refraktären Verlauf behandelt. Eine Überrepräsentation dieser Fälle ist möglich. Daher ist die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse etwa limitiert und die Studie für die psoriatische Bevölkerung nur teilweise repräsentativ. Zur Überprüfung unserer Hypothese - dass die Therapiepersistenz von Secukinumab verglichen mit anderen Biologika auch höher ist- wurde Datenmaterial, welches nicht genau auf die Anforderungen der Studie zugeschnitten war, erhoben und angewendet. Man erwartete eine große Anzahl fehlender Werte. Die Patienten waren nicht randomisiert und präselektiert und die Behandlungen war nicht unter den gleichen Bedingungen erfolgt. Die Behandlungsschemata und die Dosierungsintervalle waren für die drei Medikamente nicht gleich. Darüber hinaus war die Psoriasis-Arthritis eine absolute Voraussetzung für eine Therapie mit CZP, welche zunächst den Vergleich zwischen

den Biologika und anschließend die Interpretation erschwerte. Somit war der therapeutische Einsatz von Biologika den deutschen Leitlinien zur Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis gerecht und zulassungskonform (6,8,9). In einigen Fällen musste dennoch eine Anpassung der Dosierung und des Schemas erfolgen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen. Das Vorgehen folgte keinen Protokollen und war für die Patienten nicht standardisiert. Die Studie unterlag dem Einfluss vieler Patienten- und Arzt-bezogenen Faktoren. Schließlich wurde der Einfluss der gleichzeitigen Einnahme von Komedikation wie z.B. Methotrexat auf die Therapieadhärenz des Arzneimittels nicht untersucht. Dennoch ist diese Studie eine wichtige Informationsquelle über die Therapieadhärenz von Biologika in einem "real-world setting". Die Studie ist das Spiegelbild einer realen psoriatischen Bevölkerung in Norddeutschland mit vielen Begleitkrankheiten, Vortherapien und anderen Einschränkungen sowie Verhinderungen, die normalerweise den Einschluss-Kriterien der meisten klinischen Studien nicht entspricht. Unsere Studie hatte ein klares Konzept, die Kohorten waren gut charakterisiert, viele Einflussfaktoren, Variablen und Daten wurden erfasst und analysiert. Hiermit werden neue Kenntnisse zu CZP und seine Retentionsraten ermittelt sowie das gegenwärtige Wissen über SCK und UST wird erweitert. Diese Studie ist eine der ersten, wenn nicht die erste, die CZP mit anderen biologischen Therapeutika vergleicht.

Nützliche Schlussfolgerungen lassen sich aus unserer Studie, trotz der kleinen Stichprobe, ziehen. Obwohl bei der Plaque-Psoriasis SCK eine Überlegenheit über UST bei der Hautheilung aufweist (31), wurde hier keine bessere Therapiepersistenz verglichen zu UST beobachtet. Im Gegenteil die längste, jedoch nicht statisch signifikante Zeit wurde bei der Ustekinumab-Kohorte gesehen, was auch anderen Berichten entspricht (35,41). Beide Therapien zeigten signifikant bessere Überlebenszeiten als CZP. Das "Life Tables" Verfahren hat die Ergebnisse der KM-Analyse nochmal bestätigt. 12 Monate nach Therapiebeginn hatte UST die höchste kumulative Überlebensrate von 85%, gefolgt von SCK mit 68% und CZP mit 34%. Die Quote für die gesamte Studienkohorte war 68.5% zum 12 Monat und 59% zum 18 Monat. Die 18-monatige, kumulative Überlebensrate war jeweils 69%, 59% und 34% für UST, SCK und CZP. Wie bei der KM-Analyse, wurden signifikante p-Werte ($< .05$) nur in Vergleich zu CZP gesehen. Die "eindimensionale" wirkverlustabhängige KM-Analyse ergab statisch-signifikant bessere Überlebenszeiten für UST und SCK in Bezug auf CZP. Hier wurde zum Ende der Beobachtungszeit eine numerisch höhere Rate von SCK über UST gesehen, die allerdings nicht signifikant und ohne Aussagekraft war. UST und SCK sind beide hoch wirksame, humane, monoklonale Antikörper und haben eine geringe Immunogenität (6,8). Die vermutlich höhere Retentionsrate von UST lässt sich wahrscheinlich durch das günstige Risikoprofil, die

vierteljährliche, patientenfreundliche Anwendung und die hervorragende Therapiecompliance (Verabreichung unter ärztlicher Aufsicht) erklären.

Viele Psoriasis-Register aus vielen Ländern und eine Vielzahl von medizinischen Zentren haben Daten zu den Survival-Raten verschiedener Biologika publiziert, sodass wir einen ersten Eindruck über das "Verhalten" unterschiedlicher Biologika haben (18,20,25,28,29,42–45). Viele von denen berichteten bereits über ein signifikantes längeres Survival von UST im Vergleich zu TNF- α -Inhibitoren. Die neuesten DS-Studien (35,41,46) sogar länger als bei SCK. Die allerletzte Studie aus dem British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) (26) sprach von einem ähnlich anhaltenden Survival zwischen UST und SCK.

Obwohl es nicht einfach war, unsere Ergebnisse mit der Literatur zu vergleichen, unterscheiden sie sich im Allgemeinen nicht wesentlich voneinander. Selbst die Literatur zeigt sich uneinheitlich, wechselnd im Lauf der Zeit mit vielen Diskrepanzen. Dies ist völlig normal und zu erwarten, sofern man die vielen Faktoren, die die Ergebnisse entscheidend verändern und zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen führen können, berücksichtigt. Einerseits sind die Marktzulassungen der Biologika und die Verordnungsrichtlinien von Land zu Land unterschiedlich mit Abweichungen in den Dosierungsschemata und in der Komedikation (15). Andererseits sind Unterschiede in den verschiedenen Ländern auf soziodemographische, sozioökonomische und kulturelle Faktoren zurückzuführen. Zudem hatte jede Studie ihr eigenes "Setting" (15); Die angewendeten Methoden, Statistik und Auswertung, Einschluss-/Ausschlusskriterien, die Länge des Beobachtungszeitraums, primären- /sekundären Endpunkte und Punkte von Interesse waren abweichend. Darüber hinaus wurde das Abbruchereignis anderweitig definiert. Des Weiteren unterlag dies der Erfahrung und den Vorlieben der jeweiligen Ärzte bzw. der Zentren und in vielen Fällen der Patienten. Schließlich erfolgte die Präsentation der Ergebnisse in unterschiedlicher Form, unter besonderen Umständen und in unterschiedlichen Zeiträumen (16). Merkwürdig ist es noch, dass die Quoten und Daten im Lauf der Zeit ändern (20,21). Die Einführung neuer Biologika führte zur Verringerung der Survival-Raten von Biologika der ersten Generation (15). Die Erweiterung der therapeutischen Optionen tendiert Patienten und Ärzte in großem Ausmaß, suboptimale Behandlungen umzustellen (15). Ein typisches Beispiel sind die Ergebnisse, die vom Danish national psoriasis biologic safety registry (DERMBIO) in den Jahren 2010 und 2014 veröffentlicht wurden. Anfänglich zeigte sich bei INF die beste Therapieretention mit 70% der Patienten "on drug" nach 4 Jahren. ADA und ETN hatten signifikant schlechtere Überlebensraten und es gab keinen Unterschied zwischen diesen beiden Medikamenten (20). 4 Jahren später hatte ETN die kürzeste Überlebenszeit, während ADA und INF vergleichbare

Überlebensraten aufwiesen (21). Die ersten vergleichbaren Studien von den Psoriasis-Registern; Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry with Biologics (BioCAPTURE), DERMBIO, BADBIR, PSoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR), die die Therapieadhärenz von TNF- α -Inhibitoren und UST untersuchten, ermittelten 12-Monats-Überlebensraten für ADA zwischen 75% und 84%, für ETN zwischen 70% und 86%, für INF zwischen 58% und 84% und zwischen 84% und 95% für UST (21,22,25,29). Eine multizentrische Studie aus Kanada mit 545 Behandlungszyklen aus 398 Patienten von September 2005 bis September 2014 zeigte ähnliche 12-Monats-Überlebensraten (43). In der Zwischenzeit neue Biologika waren verfügbar und das Repertoire der Therapieoptionen wurde erheblich erweitert, sodass reduzierte Überlebensraten sich ergaben. Arnold et al. von Mannheim Universität, Deutschland wies nach dem ersten Behandlungsjahr eine Adhärenz von 60% für ETN, 70% für ADA, 53% für INF und 90% für UST auf (15). Eine große Studie aus der Clalit Health Services-Datenbank an israelischen Psoriasis-Patienten stellte ein 12-monatiges DS von 49%, 35%, 40.4% und 56% jeweils für ETN, ADA, INF und UST dar (17). 2018 wurde aus der französischen Krankenversicherungsdatenbank (28) eine Therapieadhärenzstudie zu Biologika mit der enormen Anzahl von 16545 biologisch naiven Psoriasis-Patienten veröffentlicht. Nach dem ersten Jahr lag hier die Gesamtpersistenzrate für Biologika bei 61%, wobei die Quoten von 53% für TNF- α -Inhibitoren bis 85% für UST variierten. Die bioerfahrenen Psoriasis-Patienten wurden jedoch nicht erfasst. In Anbetracht aller obenstehenden Informationen erscheint die 34% 12-monatige Überlebensrate von CZP, die wir angaben, in der erwarteten Bandbreite zu sein. Abgesehen von den diversen Biosimilars ist CZP einerseits der letzte TNF- α -Inhibitor, der auf dem Markt eingeführt wurde. Andererseits muss man berücksichtigen, dass alle mit CZP-behandelten Patienten in unserer Studie, gleichzeitig an Psoriasis-Arthritis litten. In diesem Fall betraf der Begriff Abbruch wegen Wirkverlust die Plaque-Psoriasis sowie die Arthritis. Der Anteil der PsA betrug bei SCK und UST 42.6% und 69%, was möglicherweise zu weniger Abbrüchen führte. Erwähnenswert ist, dass die CZP-Gruppe zu 84.6% aus bioerfahrenen Patienten bestand. Die in der vorliegenden Studie beobachtete Persistenzrate (85% nach einem Jahr) für UST stimmte mit den oben dargestellten Literaturdaten überein (21,22,25). Im Gegensatz zu unserer Hypothese und unseren Erwartungen zum Beginn der Studie zeigte sich die 12-Monats-Überlebensrate von SCK entsprechend niedriger. In der Zwischenzeit wurde eine Reihe von Studien (35,41,46) veröffentlicht, die ähnliche Ergebnisse zeigten und diese Ergebnisse stützen. Dies war sicherlich überraschend, unter Berücksichtigung, dass SCK eine Überlegenheit verglichen zum UST bei der Hautheilung aufwies (31). Eine 52-wöchige, retrospektive Studie aus 2 akademischen Kliniken in Kanada berichtete, dass 27% aus insgesamt 41 Patienten brachen die Therapie mit

Secukinumab vor der 52. Woche ab (34). Eine weitere retrospektive Studie aus den USA (47) von Januar 2015 bis Januar 2018 mit 48 Psoriasis-Patienten unter SCK-Therapie ergab eine Persistenz von 41,7% über den gesamten Studienzeitraum. Des Weiteren stellten Daten entnommen aus 13 Krankenhäusern in Dänemark (BioCAPTURE Registry) eine Gesamtüberlebensrate von SCK bei 196 Patienten nach 12 und 18 Monaten von 76% und 67% dar. Hier waren nur 16,8% der Patienten bio-naiv (46). Da viele Patienten das SCK als dritte, vierte oder fünfte biologische Therapie erhielten, handelte es sich um eine Gruppe von Patienten, die besonders schwer zu behandeln war. Dennoch wurde eine niedrige Überlebensrate ebenfalls bei den bio-naiven Patienten beobachtet. Torres et al. (36) untersuchten vom Januar 2016 bis zum Februar 2018 die Überlebensraten von SCK in 11 Zentren aus 3 europäischen Ländern. Bei einer Gesamtzahl von 330 Patienten lag die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 83% und nach 18 Monaten bei 78,8% und war im Allgemeinen bei den biologisch erfahrenen Patienten niedriger als bei den biologisch Naiven (36). In den letzten Studien aus DERMBIO Register (33,41) berichteten die Autoren zunächst über ein geringes Survival von SCK in 196 Behandlungsserien mit höherer Abbruchwahrscheinlichkeit als UST (HR: 2.43, 95% CI 1.82–3.25). In ihrer zweiten Analyse mit 368 eingeschlossenen SCK-Patienten wurde das DS schematisch mit etwa 85% für die bio-naiven (40,7% der Patienten) und 67% für die bio-erfahrenen Patienten angegeben.

Das Slovenian National Registry of Psoriasis (35) berichtete auch von einer schnellen Abbruchrate für SCK. 340 Behandlungsserien mit SCK und 613 mit UST wurden analysiert. Die Ergebnisse zeigten ein geringeres Überleben für SCK im Vergleich zu UST. Die Überlebensfunktionen wurden in grafischem und nicht numerischem Format angegeben. Die Cox-Regression (SCK versus UST) ergab eine HR: 2.24, 95% CI 1.56–3.22, p-Wert < .001. Schließlich berichteten die Autoren in der neuesten Studie von BADBIR (26) über ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von 0.78 (95% CI 0.77–0.79) für ADA, 0.88 (95% CI 0.86–0.91) für SCK und 0.88 für UST (95% CI 0.87–0.89). In diesem Bericht war die SCK-Kohorte signifikant größer (n = 991) und der Anteil bio-naiver Patienten (72,9%) höher. Unsere Überlebensraten lagen etwa unterhalb der berichteten Quoten, obwohl diese, wie bereits erklärt, in der Literatur variieren. Unsere Patienten waren zu 53,6% biologisch erfahren mit durchschnittlich 2.84 (95% CI 2.36–3.32) Komorbiditäten (48). Zu unserem tertiären Versorgungszentrum werden überwiegend schwere, therapierefraktäre, psoriatische Fälle aus ganzem Norddeutschland überwiesen. Des Weiteren sind unsere Ergebnisse auf einen späteren Zeitpunkt bezogen. Auf diese wichtigen Parameter führen wir die kleinen Unterschieden zurück.

In der vorhandenen Literatur werden die Überlebensraten von SCK im gleichen Bereich wie bei den TNF- α -Inhibitoren angegeben, in einigen Fällen sogar unterhalb dieses Bereichs (41,47).

Vergleicht man unsere Überlebensquoten für SCK mit der vorhandenen Literatur zu TNF- α -Inhibitoren, erscheint diese Aussage wahr zu sein, jedoch zeigte SCK in unserer Studie ein signifikant längeres Überleben als der mitgetestete TNF- α -Inhibitor CZP. Mit Adalimumab als Vergleich und unter anderen Studenumständen unterstützt der letzte Bericht aus BADBIR (26) die Aussage, dass SCK wahrscheinlich ein längeres Überleben als die TNF- α -Inhibitoren hat. Jemand muss in Betracht ziehen, dass in den damals veröffentlichten Berichten die Überlebensraten von SCK ohne direkte TNF- α Vergleichsgruppen angegeben wurden. Die ersten verfügbaren Daten nach der Einführung von SCK auf dem Markt, meistens mit kurzem "follow up", wurden mit mehr als zehn Jahren bestehenden TNF- α -Daten verglichen. Zu dieser Zeit waren die TNF- α -Inhibitoren die einzige biologische, effektivste, ohne Konkurrenz, therapeutische Option. Wir schätzen, dass die angegebenen Überlebensraten von den TNF- α -Inhibitoren heutzutage veraltet sind und in der Zwischenzeit weitgehend gesunken sind. In Antithese setzten wir in unserer Studie den Startpunkt der Beobachtung für alle drei Medikationsgruppen gleich. Neue Wirkstoffe werden heutzutage in der Regel früher bei Patienten eingesetzt, die bei allen anderen Behandlungen versagt haben. Nach der Zulassung von UST im Jahr 2009 (6) warteten viele schwer zu behandelnde Psoriasis-Patienten auf das nächste verfügbare Biologikum (SCK), welches im Jahr 2015 zugelassen wurde (8). Infolgedessen waren schwer zu behandelnde Patienten in den verschiedenen SCK-Kohorten möglicherweise überrepräsentiert. Wir schätzen noch, dass die laufende Einführung der neuen, effektiven, patientenfreundlichen Interleukin-23p19-Inhibitoren, in naher Zukunft zu einer weiteren Senkung der oben dargestellten Überlebensraten führen kann.

Aus der Untersuchung der Biologika-Naivität mittels KM-Analyse konnten wir auch interessante Informationen entnehmen. Bei den gesamten bio-naiven Patienten war die Abbruchquote (17%) in Bezug auf die non-bio-naiven Patienten niedriger (Abbruchquote 35%). Die mittlere Überlebenszeit zeigte sich länger und zum Schluss der Studie waren die Überlebenden mehr {18.25 (95% CI 15.36–21.15) Mon. versus 15.98 (95% CI 13.52–18.43) Mon., 70 % versus 31%}. Obwohl in anderen Studien (15,17,21,36,41,46) der positive Einfluss der Bio-Naivität auf das DS signifikant gezeigt wurde, konnten wir wahrscheinlich wegen der kleinen Anzahl der Beobachtungen keinen solchen signifikanten Effekt aufweisen (überlappende KM-Kurven).

Der Wirkverlust bzw. das Versagen des Medikaments bei der Behandlung der Psoriasis wurde am häufigsten als Grund für den Therapieabbruch beobachtet. Der zweite häufigste Grund für den Abbruch waren die UE. Das war ebenfalls das Pattern innerhalb der UST und CZP Kohorten. Bei Einigen ging es um diverse Infektionen. Bei Anderen um Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen. Diese sind mehrfach in der Literatur beschrieben und in der

Fachinformation jedes Biologikums erfasst (6,8,9). Interessanterweise waren innerhalb der SCK-Kohorte die Abbrüche aufgrund von UE auf dem ersten Platz (50.0% aller SCK-Abbrüche, 11.8% aller SCK-Behandlungen). Das lässt sich als eine Kombination interpretieren, aus einer höheren Inzidenz von UE, welches teilweise wahr sein kann und guter Langzeiteffektivität, die zu wenigen Abbrüchen wegen Wirkverlusts führen kann. Die allerhöchste Inzidenz wurde allerdings bei CZP (33.3% aller CZP-Abbrüche, 23.1% aller CZP-Behandlungen) gesehen. Die Ergebnisse unserer Studie stimmten mit den Ergebnissen aller wichtigen Studien zur Therapieadhärenz von Biologika überein (21,27,29,41,46). Die Daten zur Therapieadhärenz von 2.241 biologischen Behandlungszyklen (ADA, ETN, INF, Ixekizumab, SCK und UST) aus dem Slovenian National Registry (35) vom 2005 bis Juli 2018 zeigten, dass unerwünschte Ereignisse bei TNF- α -Inhibitoren im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen am häufigsten auftraten. Interessant fanden wir den Aspekt, dass viele Therapien aufgrund Kinderwunsch abgebrochen haben. Das betraf beide Geschlechter, am meisten jedoch Frauen. Zum Zeitpunkt der Studie lagen nicht so viele Daten wie gegenwärtig zum Thema Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit bei Biologika. Infolgedessen herrschte bei Patienten sowie bei Ärzten Unsicherheit. In der Zwischenzeit erhielt CZP die Zulassung zur Anwendung bei Schwangeren und Stillenden und UST gilt für sicher (49).

Die Regression-Analyse zeigte, dass SCK und UST mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert waren. Andere prädiktive Faktoren, welche die Therapieadhärenz statistisch signifikant beeinflussen können, konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen. Das Fehlen von statistisch signifikanten Ergebnissen bei den anderen Variablen sahen wir in Zusammenhang mit der kleinen Anzahl der Beobachtungen. Aus 110 Patienten (sogar 13 in der CZP Gruppe) ließen sich sichere Schlussfolgerungen nicht ziehen und die Interpretation der Ergebnisse musste mit Vorsicht erfolgen.

5 Zusammenfassung

Das "Drug Survival" eines Medikaments ist ein Maß für den langfristigen Behandlungserfolg und die Zufriedenheit des Patienten mit der Therapie. Es ist das Resultat aus Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Therapietreue kombiniert mit der Bequemlichkeit der Anwendung. Das Ziel unserer Studie war es, das DS von dem IL-17-Inhibitor Secukinumab im Vergleich zu dem gut etablierten IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab und dem neuen TNF- α -Inhibitor Certolizumab Pegol zu analysieren und zu ermitteln. Unser wichtigstes Ergebnis ist, dass Ustekinumab und Secukinumab eine signifikant längere Überlebenszeit als Certolizumab pegol haben. Von den drei untersuchten Medikamenten war Ustekinumab das Biologikum mit der nummerisch längsten Überlebenszeit, jedoch nicht statistisch signifikant zu Secukinumab. Unseres Wissens ist dies der erste Bericht, der Daten zum DS von Certolizumab Pegol bei Plaque-Psoriasis ermittelt. Prädiktive Faktoren für den Therapieabbruch konnten in unserer Studie nicht identifiziert werden. Unsere Ergebnisse stehen im Allgemeinen im Einklang mit den Daten aus bereits veröffentlichten Studien. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gesamtüberlebensrate von Biologika über die Zeit abnimmt (48). In den meisten Fällen ist der fortschreitende Wirkverlust der Hauptgrund für die Therapiebeendigung. Die Entwicklung neuer Strategien zur Verhinderung des Wirkverlusts ist das neue Ziel. Die aus der Studie resultierenden Kenntnisse dienen Ärzten bei der Therapieentscheidung im Praxis-Alltag zu helfen und tragen möglicherweise zur langfristigen Patientenzufriedenheit bei. In den letzten Jahren hat sich das Repertoire der Therapieoptionen für die mittelschwere und schwere Plaque-Psoriasis durch die Einführung der Interleukin-23p19-Inhibitoren erheblich erweitert. Es wäre sehr interessant zu sehen, wie diese neuen Medikamente in einem "real world setting" wirken und was für einen Einfluss diese Auswirkung auf das Überleben etablierter Biologika hat.

6 Literaturverzeichnis

1. Radtke M, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009 Jun;23(6):683–91.
2. Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, et al. Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. *PsoNet Mag.* 2017;(4 (Supplemental 1)):1–28.
3. Boehncke W-H, Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly.* 2014;144(April):1–8.
4. Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin : from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(August):490–502.
5. Das D, Akhtar S, Kurra S, Gupta S, Sharma A. Cytokine and Growth Factor Reviews Emerging role of immune cell network in autoimmune skin disorders : An update on pemphigus , vitiligo and psoriasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;45(January):35–44.
6. Stelara-epar-product-information [Internet]. [cited 2020 Mar 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_de.pdf
7. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(7):1111–9.
8. Cosentyx-epar-product-information [Internet]. [cited 2020 Mar 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf
9. Cimzia-epar-product-information [Internet]. [cited 2020 Mar 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf
10. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, Burge D, Arendt C, Peterson L, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(3):546–52.
11. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.*

- 2017;17(3):387–94.
12. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Pigué V, Burge D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis : Results through 48 weeks of a phase 3 , multicenter , study (CIMPACT). 2018;(March):2017.
 13. Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults [Internet]. Post TW, editor. in Waltham, MA.: UpToDate; 2020 [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>
 14. Thaçi D. Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(SUPPL.2):18–24.
 15. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerd S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2016;14(11):1090–101.
 16. van den Reek JMPA, Kievit W, Gniadecki R, Goeman JJ, Zweegers J, van de Kerkhof PCM, et al. Drug Survival Studies in Dermatology:Principles, Purposes, and Pitfalls. *J Invest Dermatol.* 2015;135(7):1–5.
 17. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):662-669.e1.
 18. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1066–72.
 19. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CCJ, Wang EW. A PRACTICAL GUIDE TO UNDERSTANDING KAPLAN-MEIER CURVES. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(3):331–336.
 20. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1091–6.
 21. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris *. *Br J Dermatol.* 2015;172:244–52.
 22. van den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lümig PPM, Driessen RJB, et al. Happy drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: Results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1189–96.
 23. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Drug safety

-
- of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(10):875–83.
24. Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, Richter L, Mlynek A, Fleischanderl B, et al. Survival and effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of plaque psoriasis under daily life conditions: Report from the psoriasis registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):207–12.
 25. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632–40.
 26. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, Reynolds NJ, Smith CH, Lunt M, et al. Drug Survival of Adalimumab, Ustekinumab, and Secukinumab in Patients with Psoriasis: a Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;1–9.
 27. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, Ferrucci G, Del Giglio M, Loconsole F, et al. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: A multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):666–72.
 28. Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, Coste J, Rudant J. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16 545 biologic-naïve patients from the French National Health Insurance database (SNIIRAM). *Br J Dermatol*. 2019;180(1):86–93.
 29. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(7):1148–58.
 30. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326–38.
 31. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):400–9.
 32. Egeberg A, Iversen L, Gniadecki R, Hvid L, Dam TN, Bryld LE, et al. Characteristics of patients receiving ustekinumab compared with secukinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis – nationwide results from the DERMBIO registry. *J Eur Acad*

- Dermatology Venereol. 2017;31(7):1183–7.
33. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):173–8.
 34. Georgakopoulos JR, Ighani A, Phung M, Yeung J. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: A 52-week, multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):1019–20.
 35. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK, et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2019;58(6):631–41.
 36. Torres T, Balato A, Conrad C, Conti A, Dapavo P, Chiricozzi A. Secukinumab drug survival in patients with psoriasis: A multicenter, real-world, retrospective study. *JAM ACAD DERMATOL.* 2019;1.
 37. Bian H. Survival analysis using SPSS (PPT presentation) [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 17]. Available from: [http://core.ecu.edu/ofe/StatisticsResearch/Survival Analysis Using SPSS.pdf](http://core.ecu.edu/ofe/StatisticsResearch/Survival%20Analysis%20Using%20SPSS.pdf).
 38. Wakkee M, Hollestein LM, Nijsten T. Multivariable analysis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5):e20.
 39. Schneider A, Hommel G, Blettner M. Linear Regression Analysis - Part 14 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl.* 2010;107(44):776–82.
 40. Ziegler A, Lange S, Bender R. Survival analysis: Cox regress. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2004;129(16):T1–3.
 41. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):509–19.
 42. Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, et al. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol.* 2013;40(12):1008–13.
 43. Marinas JEC, Kim WB, Shahbaz A, Qiang JK, Greaves S, Yeung J. Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: A Canadian multicentre retrospective study. *Australas J Dermatol.* 2018;59(1):e11–4.
 44. Pogácsás L, Borsi A, Takács P, Remenyik É, Kemény L, Kárpáti S, et al. Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(7):635–41.
 45. López P, Rodríguez-Carrio J, Caminal-Montero L, Mozo L, Suárez A. A pathogenic IFN α , BLYS and IL-17 axis in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep.*

-
- 2016;6(June 2015):1–9.
46. van den Reek JMPA, van Vugt LJ, van Doorn MBA, van der Kraaij GE, de Kort WJA, Lucker GPH, et al. Initial results of secukinumab drug survival in patients with psoriasis: A multicentre daily practice cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(7):648–54.
 47. Lee EB, Amin M, Egeberg A, Wu JJ. Drug survival of secukinumab for psoriasis in a real-world setting. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(2):150–1.
 48. Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016;55(3):296–302.
 49. Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Women’s Dermatology.* 2017;3(1):21–5.
 50. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl.* 2011;108(10):163–9.
 51. Strand S, Cadwallader S, Firth D. The SPSS Logistic Regression Output [Internet]. ESCR National Center for Reserach Methods. 2011 [cited 2020 Apr 12]. p. 4–7. Available from: <http://www.restore.ac.uk/srme/www/fac/soc/wie/research-new/srme/modules/mod4/12/index.html>

7 Appendix

7.1 Ergänzende Statistik

7.1.1 Fehlende Werte

Die "Missing Values" (Abbildung 8) (Tabelle 15) und "Pattern"-Analyse (Abbildung 9) zeigten, dass die Daten aus der retrospektiven Erfassung bis zu 92,03% vollständig waren. Der größte Anteil der Variablen 16 (76.19%) hatte keine fehlenden Werte. Ein kleiner Anteil von Variablen war unvollständig. Fast alle Behandlungsbeobachtungen (96,36%) hatten fehlende Werte. Die "Pattern"-Analyse zeigte, dass diese fehlenden Daten über Variablen nicht zufällig verstreut waren, sondern den Variablen zugeordnet (Bias durch Arzt). Insbesondere DLQI, BMI, Baseline PASI, Alkoholkonsum und Lokalthherapie waren entsprechend 86.4%, 51.8%, 18.2%, 9.1% und 1.8% unvollständig.

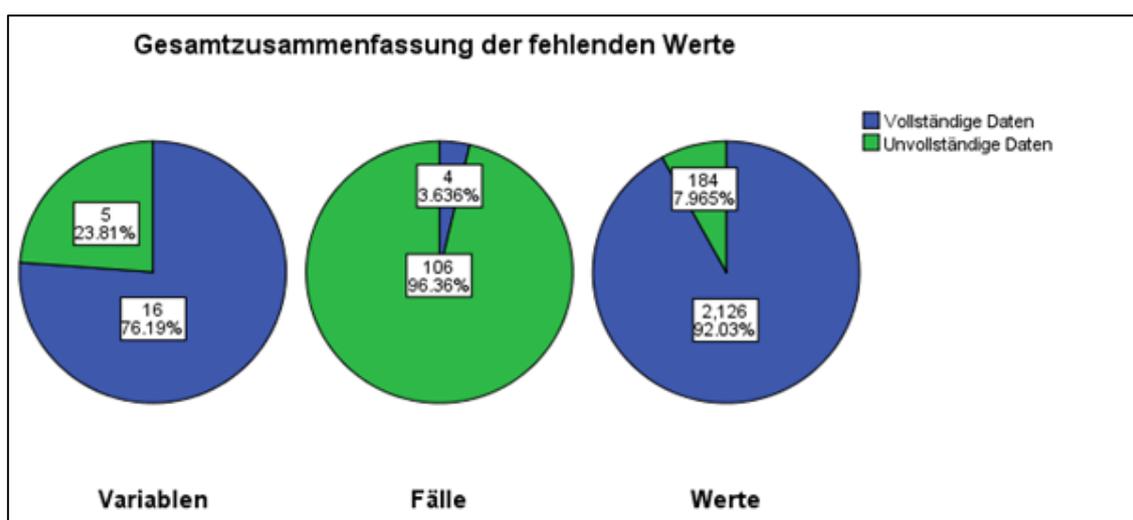


Abbildung 8: Datenanalyse auf fehlende Werte

Tabelle 15: Variablen mit fehlenden Werten und deren Anteile

	Fehlend		Gültige N	Mittelwert	Standardabweichung
	N	Prozent			
DLQI zum Beginn	95	86.4%	15	16.07	7.324
BMI zum Beginn	57	51.8%	53	31.2755	7.54764
Baseline PASI	20	18.2%	90	10.7664	8.43544
Alkoholkonsum	10	9.1%	100		
Lokaltherapie	2	1.8%	108		

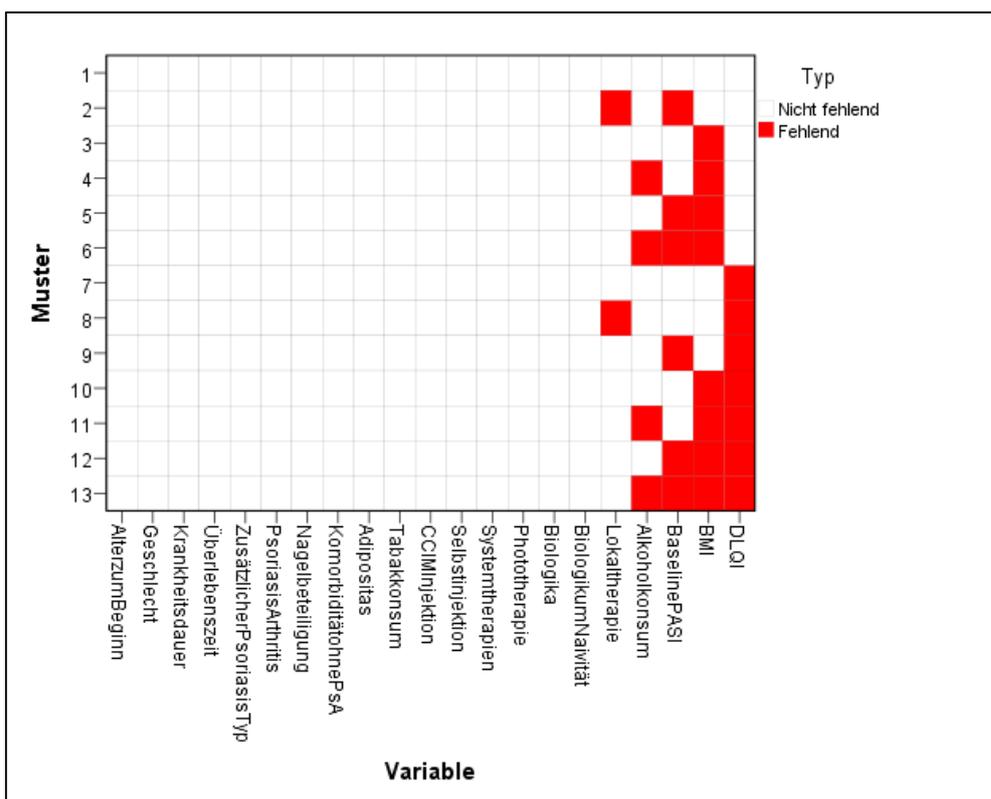


Abbildung 9: Muster fehlender Werte

7.1.2 Deskriptive Ergebnisse für die Baseline Charakteristika

Tabelle 16: Baseline Charakteristika – stetige Variablen^a

		N	Mittelwert	SD*	SE**	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Min.	Max.	Signif.
						Untergrenze	Obergrenze			
Alter zum Beginn in Jahren	Secukinumab	68	48.97	15.15	1.837	45.30	52.64	18	82	
	Ustekinumab	29	52.34	17.94	3.332	45.52	59.17	20	84	
	Certolizumab pegol	13	45.38	12.01	3.331	38.13	52.64	28	69	
	Gesamt	110	49.44	15.62	1.489	46.48	52.39	18	84	
Krankheitsdauer in Jahren	Secukinumab	68	21.18	11.98	1.453	18.28	24.08	1	53	
	Ustekinumab	29	22.62	16.22	3.012	16.45	28.79	3	61	
	Certolizumab pegol	13	19.15	10.43	2.893	12.85	25.46	3	37	
	Gesamt	110	21.32	13.00	1.239	18.86	23.77	1	61	
Anzahl von Komorbiditäten ohne Psoriasis-Arthritis (n)	Secukinumab	68	2.66	2.385	.289	2.08	3.24	0	11	
	Ustekinumab	29	3.34	3.085	.573	2.17	4.52	0	11	
	Certolizumab pegol	13	2.62	1.895	.525	1.47	3.76	1	7	
	Gesamt	110	2.84	2.536	.242	2.36	3.32	0	11	
Anzahl der systemischen Vortherapien (n)	Secukinumab	68	2.93	2.068	.251	2.43	3.43	0	9	
	Ustekinumab	29	3.62	1.879	.349	2.91	4.34	0	8	
	Certolizumab pegol	13	4.15	1.463	.406	3.27	5.04	2	6	
	Gesamt	110	3.25	1.993	.190	2.88	3.63	0	9	
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika (n)	Secukinumab	68	.8529	1.352	.1640	.5256	1.1803	.00	5.00	
	Ustekinumab	29	1.483	1.243	.2308	1.0101	1.9555	.00	4.00	
	Certolizumab pegol	13	1.462	.8771	.2433	.9315	1.9915	.00	3.00	
	Gesamt	110	1.091	1.303	.1242	.8447	1.3372	.00	5.00	

^a deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich von stetigen Variablen mittels einfaktorieller ANOVA

* Standardabweichung

** Standardfehler

Tabelle 17: Mittelwertvergleich in Paaren mittels ANOVA

		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Anzahl der systemischen Vortherapien Gruppenvergleich	Secukinumab	16.441	1	16.441	4.159	.045
	Certolizumab					
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika Gruppenvergleich	Secukinumab	4.042	1	4.042	2.424	.124
	Certolizumab					
Anzahl der systemischen Vortherapien Gruppenvergleich	Ustekinumab	2.552	1	2.552	.820	.371
	Certolizumab					
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika Gruppenvergleich	Ustekinumab	.004	1	.004	.003	.956
	Certolizumab					
Anzahl der systemischen Vortherapien Gruppenvergleich	Ustekinumab	2.552	1	2.552	.820	.371
	Certolizumab					
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika Gruppenvergleich	Ustekinumab	.004	1	.004	.003	.956
	Certolizumab					

Tabelle 18: Baseline Charakteristika – kategoriale Variablen I^a

			Biologikum			Gesamt				
			Secukinumab	Ustekinumab	Certolizumab pegol					
Geschlecht	Weiblich	Anzahl	22	15	8	45	Chi-Quadrat nach Pearson			
		% innerhalb von Biologikum	32.4%	51.7%	61.5%	40.9%				
	Männlich	Anzahl	46	14	5	65	Wert			
		% innerhalb von Biologikum	67.6%	48.3%	38.5%	59.1%				
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)			
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%				
							Chi-Quadrat nach Pearson			
Zusätzl. PsoriasisTyp	nein	Anzahl	62	28	11	101				
		% innerhalb von Biologikum	91.2%	96.6%	84.6%	91.8%	df			
	ja	Anzahl	6	1	2	9				
		% innerhalb von Biologikum	8.8%	3.4%	15.4%	8.2%	.407			
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110				
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	Chi-Quadrat nach Pearson			
Psoriasis-Arthritis	nein	Anzahl	39	9	0	48	df			
		% innerhalb von Biologikum	57.4%	31.0%	0.0%	43.6%				
	ja	Anzahl	29	20	13	62	Chi-Quadrat nach Pearson			
		% innerhalb von Biologikum	42.6%	69.0%	100.0%	56.4%				
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110	a. 3 Zellen (33.3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1.06.			
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%				
							df			
Nagelbeteiligung	nein	Anzahl	39	18	6	63				
		% innerhalb von Biologikum	57.4%	62.1%	46.2%	57.3%	Chi-Quadrat nach Pearson			
	ja	Anzahl	29	11	7	47				
		% innerhalb von Biologikum	42.6%	37.9%	53.8%	42.7%	.628			
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110				
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	Wert			
Adipositas	nein	Anzahl	46	18	10	74	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)			
		% innerhalb von Biologikum	67.6%	62.1%	76.9%	67.3%				
	ja	Anzahl	22	11	3	36	Wert			
		% innerhalb von Biologikum	32.4%	37.9%	23.1%	32.7%				
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110	a. 3 Zellen (33.3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1.89.			
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%				
							df			
Tabakkonsum	Nichtraucher	Anzahl	31	18	8	57				
		% innerhalb von Biologikum	45.6%	62.1%	61.5%	51.8%	Chi-Quadrat nach Pearson			
	Raucher	Anzahl	28	5	4	37				
		% innerhalb von Biologikum	41.2%	17.2%	30.8%	33.6%	6.086 ^a			
	Ex-Raucher	Anzahl	9	6	1	16				
		% innerhalb von Biologikum	13.2%	20.7%	7.7%	14.5%	.193			
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110				
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	Wert			
Biologikum-Naivität	nein	Anzahl	28	20	11	59	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)			
		% innerhalb von Biologikum	41.2%	69.0%	84.6%	53.6%				
	ja	Anzahl	40	9	2	51	Wert			
		% innerhalb von Biologikum	58.8%	31.0%	15.4%	46.4%				
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110	df			
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%				

^a deskriptive Statistik und Vergleich von Proportionen bei kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat Tests nach Pearson

Tabelle 19: Baseline Charakteristika – kategoriale Variablen II*

			Biologikum			Gesamt
			Secukinumab	Ustekinumab	Cartolizumab pegol	
Alkoholkonsum	nein	Anzahl	36	14	5	55
		% innerhalb von Biologikum	57.1%	56.0%	41.7%	55.0%
	ja	Anzahl	27	11	7	45
		% innerhalb von Biologikum	42.9%	44.0%	58.3%	45.0%
Gesamt		Anzahl	63	25	12	100
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.989	2	.610

			Biologikum			Gesamt
			Secukinumab	Ustekinumab	Cartolizumab pegol	
Lokaltherapie	nein	Anzahl	3	2	1	6
		% innerhalb von Biologikum	4.5%	7.1%	7.7%	5.6%
	ja	Anzahl	64	26	12	102
		% innerhalb von Biologikum	95.5%	92.9%	92.3%	94.4%
Gesamt		Anzahl	67	28	13	108
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.396 ^a	2	.820

a. 3 Zellen (50.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .72.

			Biologikum			Gesamt
			Secukinumab	Ustekinumab	Cartolizumab pegol	
Phototherapie	nein	Anzahl	20	15	6	41
		% innerhalb von Biologikum	29.4%	51.7%	46.2%	37.3%
	ja	Anzahl	48	14	7	69
		% innerhalb von Biologikum	70.6%	48.3%	53.8%	62.7%
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4.826 ^a	2	.090

a. 1 Zellen (16.7%) haben eine erwartete Häufigkeit

			Biologikum			Gesamt
			Secukinumab	Ustekinumab	Cartolizumab pegol	
Verabreichung	im Zentrum	Anzahl	64	29	9	102
		% innerhalb von Biologikum	94.1%	100.0%	69.2%	92.7%
	Zuhause	Anzahl	0	0	2	2
		% innerhalb von Biologikum	0.0%	0.0%	15.4%	1.8%
	Beide	Anzahl	4	0	2	6
		% innerhalb von Biologikum	5.9%	0.0%	15.4%	5.5%
Gesamt		Anzahl	68	29	13	110
		% innerhalb von Biologikum	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	19.831 ^a	4	.001

a. 6 Zellen (66.7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .24.

* deskriptive Statistik und Vergleich von Proportionen bei kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat Tests nach Pearson

7.1.3 Cox-Regression

Wichtig für die Cox-Regression ist die zentrale Annahme von proportionalen Hazards (38,40). Die Annahme der Proportionalität erlaubt die Fluktuation des Ereignisrisikos (Hazards) in den Gruppen über die Zeit, sofern die Hazard-Quote zu jedem Zeitpunkt konstant bleibt (40). Das Modell verhält sich gut, wenn Diese nicht verletzt ist. Die Annahme lässt sich grob anhand der Kaplan-Meier-Kurven überprüfen, und zwar, wenn die KM-Kurven sich nicht kreuzen (50). Unser Modell zeigte eine gute Funktion und die KM-Kurven keine Überkreuzung. Die Annahme der Proportionalität war gerechtfertigt.

7.1.3.1 Cox-Regression. Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

Mit den Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten wurde es überprüft, ob das neue Modell mit den darin enthaltenen erklärenden Variablen eine Verbesserung gegenüber dem Basismodell darstellte. Das Omnibus-Verfahren verwendet Chi-Quadrat-Tests, um festzustellen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den -2 Log-likelihoods des Basismodells (ohne Variablen) und des neuen Modells gibt. Wenn das neue Modell im Vergleich zum Basismodell eine signifikant verringerte -2-Log-likelihood aufweist, deutet dies darauf hin, dass das neue Modell mehr Varianz im Ergebnis erklärt und daher eine Verbesserung darstellt. Die Zeilen "Schritt" und "Block" sind wichtig, wenn die Variablen schrittweise oder hierarchisch zum Modell hinzugefügt werden (51). In unserem Fall haben wir alle drei erklärenden Variablen (SCK, UST, CZP) in einem Block hinzugefügt und hatten daher nur einen Schritt, somit waren die Chi-Quadrat-Werte für "Schritt" und "Block" gleich. Die Signifikanzwerte (p-Wert) waren $< .007$ und die -2-Log-likelihood reduziert. Die Nullhypothese nimmt an, dass das Hinzufügen von Variablen zum Modell die Prognosefähigkeit zum Therapieabbruch nicht wesentlich erhöht. Diese wurde durch das Omnibus-Verfahren (Tabelle 20) signifikant abgelehnt und mit anderen Worten gezeigt, dass die Art des Biologikums die Zeit bis zum Therapieabbruch beeinflussen kann. Wie bereits in Abschnitt 2.8.3.1 erwähnt, setzten wir unsere Variablen als nicht zeitabhängig voraus und führten wir eine nicht-zeitabhängige Cox-Regression Analyse durch. Es hieß, dass der Effekt der biologischen Therapien auf den Therapieabbruch über die Zeit konstant blieb. Um dies zu erlauben, testeten wir diese Annahme durch Einbezug von Interaktionstermen ins Modell.

Tabelle 20: Unbereinigte Cox-Regression. Omnibus-Tests

Auswertung der Falverarbeitung		N	Prozent	Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten -2 Log-Likelihood 237.178
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	30	27.3%	
	Zensiert	80	72.7%	
	Insgesamt	110	100.0%	
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	0.0%	
	Fälle mit negativer Zeit	0	0.0%	
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	0.0%	
	Insgesamt	0	0.0%	
Insgesamt		110	100.0%	

a. Abhängige Variable: Überlebenszeit in Monaten

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten^a

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
227.343	12.426	2	.002	9.835	2	.007	9.835	2	.007

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

7.1.3.2 Cox-Regression. Log-minus-Log Tests

Mithilfe des Log-minus-Log Tests (Abbildung 10) testeten wir die Annahme von proportionalen Hazards und damit die Eignung der Methode. Hierbei erschienen die drei Biologika-Kurven im Lauf der Beobachtungszeit parallel zu sein, welches für die Proportionalität der Hazards befürwortete.

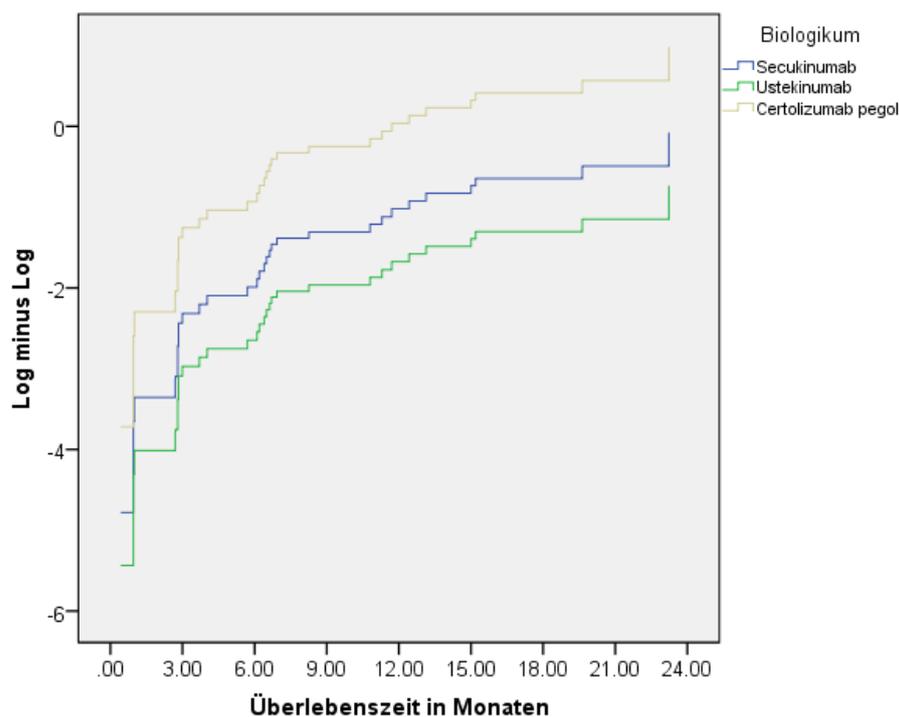


Abbildung 10: Cox-Regression. Log minus Log Funktion

7.1.3.3 Separate Cox-Regression-Analyse und Interaktionsanalyse der Einflussfaktoren

Tabelle 21: Separate Cox-Regression-Analyse und Interaktionsanalyse der Einflussfaktoren**Variablen in der Gleichung**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Alter zum Beginn	.008	.013	.376	1	.540	1.008
CZP ^a			10.876	2	.004	
SCK	-1.048	.422	6.172	1	.013	.351
UST	-1.742	.564	9.538	1	.002	.175

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Alter zum Beginn	-.032	.031	1.084	1	.298	.968
CZP ^a			4.872	2	.088	
SCK	-3.489	1.724	4.096	1	.043	.031
UST	-4.226	2.286	3.416	1	.065	.015
Alter zum Beginn*CZP			2.120	2	.346	
Alter zum Beginn*SCK	.050	.035	2.009	1	.156	1.052
Alter zum Beginn*UST	.050	.043	1.343	1	.246	1.051

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Geschlecht ^a	-.453	.380	1.419	1	.234	.636
CZP ^b			11.259	2	.004	
SCK	-.996	.424	5.528	1	.019	.369
UST	-1.816	.568	10.203	1	.001	.163

a. männliches Geschlecht

b. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Geschlecht ^a	-.561	.691	.660	1	.417	.570
CZP ^b			8.032	2	.018	
SCK	-.960	.587	2.677	1	.102	.383
UST	-2.089	.744	7.893	1	.005	.124
CZP*Geschlecht			.636	2	.728	
SCK*Geschlecht	-.031	.851	.001	1	.971	.970
UST*Geschlecht	.788	1.165	.458	1	.499	2.200

a. männliches Geschlecht

b. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Zusätzlicher PsoriasisTyp	.889	.500	3.157	1	.076	2.432
CZP ^a			10.018	2	.007	
SCK	-1.023	.422	5.874	1	.015	.360
UST	-1.667	.565	8.716	1	.003	.189

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Zusätzlicher PsoriasisTyp	.135	1.071	.016	1	.899	1.145
CZP ^a			11.078	2	.004	
SCK	-1.175	.455	6.679	1	.010	.309
UST	-1.874	.615	9.277	1	.002	.153
CZP*Zusätzlicher PsoriasisTyp			.861	2	.650	
SCK*Zusätzlicher PsoriasisTyp	.955	1.245	.588	1	.443	2.598
UST*Zusätzlicher PsoriasisTyp	1.357	1.553	.764	1	.382	3.886

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Adipositas	.331	.408	.658	1	.417	1.392
CZP ^a			11.293	2	.004	
SCK	-1.184	.451	6.875	1	.009	.306
UST	-1.784	.569	9.823	1	.002	.168

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Adipositas	1.846	.766	5.809	1	.016	6.335
CZP ^a			4.132	2	.127	
SCK	-.707	.538	1.728	1	.189	.493
UST	-1.299	.651	3.978	1	.046	.273
Adipositas*CZP			4.631	2	.099	
Adipositas*SCK	-1.863	.941	3.923	1	.048	.155
Adipositas*UST	-2.254	1.351	2.786	1	.095	.105

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Psoriasis-Arthritis	.303	.448	.459	1	.498	1.354
CZP ^a			8.220	2	.016	
SCK	-.903	.472	3.662	1	.056	.405
UST	-1.620	.575	7.929	1	.005	.198

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Psoriasis-Arthritis	10.129	96.885	.011	1	.917	25063.020
CZP ^b			5.277	2	.071	
SCK	9.089	96.886	.009	1	.925	8860.044
UST	-1.289	.562	5.265	1	.022	.276
CZP*Psoriasis-Arthritis			.011	1 ^a	.916	
SCK*Psoriasis-Arthritis	-10.183	96.886	.011	1	.916	.000

a. Freiheitsgrad wegen konstanter oder linear abhängiger Kovariaten reduziert

b. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Nagelbeteiligung	-.258	.387	.445	1	.505	.772
CZP ^a			11.059	2	.004	
SCK	-1.135	.437	6.750	1	.009	.321
UST	-1.806	.579	9.716	1	.002	.164

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Nagelbeteiligung	-1.039	.695	2.237	1	.135	.354
CZP ^a			10.864	2	.004	
SCK	-1.921	.636	9.114	1	.003	.147
UST	-2.035	.722	7.945	1	.005	.131
CZP*Nagelbeteiligung			3.347	2	.188	
SCK*Nagelbeteiligung	1.395	.863	2.617	1	.106	4.037
UST*Nagelbeteiligung	-.163	1.308	.016	1	.901	.849

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Anzahl von Komorbiditäten ohne Psoriasis-Arthritis	.080	.072	1.250	1	.264	1.084
CZP ^a			10.859	2	.004	
SCK	-1.060	.420	6.354	1	.012	.347
UST	-1.724	.561	9.431	1	.002	.178

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Anzahl von Komorbiditäten ohne Psoriasis-Arthritis	-.126	.204	.379	1	.538	.882
CZP ^a			8.078	2	.018	
SCK	-1.714	.766	5.006	1	.025	.180
UST	-2.677	.987	7.359	1	.007	.069
CZP*Anzahl von Komorbiditäten ohne Psoriasis-Arthritis			1.410	2	.494	
SCK*Anzahl von Komorbiditäten ohne Psoriasis-Arthritis	.213	.221	.925	1	.336	1.237
UST*Anzahl von Komorbiditäten ohne Psoriasis-Arthritis	.282	.238	1.405	1	.236	1.325

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Nichtraucher ^a			2.466	2	.291	
Raucher	.213	.400	.283	1	.595	1.238
Ex-Raucher	-.903	.701	1.660	1	.198	.405
CZP ^b			10.506	2	.005	
SCK	-1.116	.423	6.972	1	.008	.328
UST	-1.677	.579	8.401	1	.004	.187

a. Referenz

b. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Nichtraucher ^a			3.295	2	.193	
Raucher	-1.102	.828	1.772	1	.183	.332
Ex-Raucher	-1.768	1.203	2.160	1	.142	.171
CZP ^b			15.232	2	.000	
SCK	-2.230	.656	11.552	1	.001	.108
UST	-2.151	.677	10.100	1	.001	.116
CZP*Nichtraucher			4.885	4	.299	
SCK*Raucher	2.089	1.016	4.224	1	.040	8.073
UST*Raucher	1.433	1.401	1.047	1	.306	4.192
SCK*Ex-Raucher	1.983	1.427	1.932	1	.165	7.266
UST*Ex-Raucher	-11.529	583.729	.000	1	.984	.000

a. Referenz

b. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Anzahl der systemischen Vortherapien	.138	.097	2.028	1	.154	1.148
CZP ^a			8.494	2	.014	
SCK	-.877	.434	4.081	1	.043	.416
UST	-1.598	.566	7.969	1	.005	.202

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Anzahl der systemischen Vortherapien	-.397	.271	2.141	1	.143	.672
CZP ^a			10.620	2	.005	
SCK	-3.277	1.234	7.056	1	.008	.038
UST	-5.534	1.788	9.577	1	.002	.004
CZP*Anzahl der systemischen Vortherapien			5.753	2	.056	
SCK*Anzahl der systemischen Vortherapien	.550	.292	3.555	1	.059	1.733
UST*Anzahl der systemischen Vortherapien	.890	.376	5.599	1	.018	2.434

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Biologikum-Naivität	-.288	.432	.445	1	.505	.750
CZP ^a			8.898	2	.012	
SCK	-.939	.454	4.280	1	.039	.391
UST	-1.647	.569	8.382	1	.004	.193

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Biologikum-Naivität	.417	1.073	.151	1	.697	1.518
CZP ^a			6.223	2	.045	
SCK	-.988	.506	3.820	1	.051	.372
UST	-1.289	.573	5.068	1	.024	.275
CZP*Biologikum-Naivität			.170	2	.918	
SCK*Biologikum-Naivität	-.487	1.182	.170	1	.680	.615
UST*Biologikum-Naivität	-13.547	459.165	.001	1	.976	.000

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika	.136	.142	.917	1	.338	1.146
CZP ^a			9.661	2	.008	
SCK	-.954	.432	4.881	1	.027	.385
UST	-1.675	.562	8.872	1	.003	.187

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika	-.464	.415	1.249	1	.264	.629
CZP ^a			10.736	2	.005	
SCK	-1.898	.791	5.761	1	.016	.150
UST	-5.237	1.736	9.098	1	.003	.005
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika *CZP			6.225	2	.044	
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika *SCK	.523	.449	1.355	1	.244	1.687
Anzahl Vorbehandlungen mit Biologika *UST	1.691	.684	6.114	1	.013	5.427

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Phototherapie	.347	.396	.768	1	.381	1.415
CZP ^a			10.940	2	.004	
SCK	-1.111	.426	6.798	1	.009	.329
UST	-1.700	.562	9.146	1	.002	.183

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Phototherapie	.621	.723	.738	1	.390	1.861
CZP ^a			2.622	2	.270	
SCK	-1.269	.822	2.383	1	.123	.281
UST	-.959	.770	1.551	1	.213	.383
CZP*Phototherapie			2.557	2	.278	
SCK*Phototherapie	.151	.975	.024	1	.877	1.163
UST*Phototherapie	-1.850	1.330	1.934	1	.164	.157

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Lokaltherapie	.365	1.023	.127	1	.722	1.440
CZP ^a			11.631	2	.003	
SCK	-1.041	.422	6.090	1	.014	.353
UST	-1.946	.606	10.292	1	.001	.143

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Lokaltherapie	8.570	86.996	.010	1	.922	5269.619
CZP ^a			.013	2	.994	
SCK	7.792	87.001	.008	1	.929	2419.946
UST	.012	141.465	.000	1	1.000	1.012
CZP*Lokaltherapie			.014	2	.993	
SCK*Lokaltherapie	-8.918	87.002	.011	1	.918	.000
UST*Lokaltherapie	-1.996	141.466	.000	1	.989	.136

a. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Zuhause ^a			.001	2	1.000	
Zuhause&Zentrum	-13.869	491.491	.001	1	.977	.000
Zentrum	.009	1.073	.000	1	.994	1.009
CZP ^b			14.645	2	.001	
SCK	-1.340	.441	9.229	1	.002	.262
UST	-2.055	.577	12.670	1	.000	.128

a. Referenz

b. Referenzbiologikum

Variablen in der Gleichung^b

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Zuhause			.001	2	1.000	
Zuhause&Zentrum	-14.226	662.760	.000	1	.983	.000
Zentrum	.009	1.073	.000	1	.994	1.009
CZP			14.645	2	.001	
SCK	-1.340	.441	9.229	1	.002	.262
UST	-2.055	.577	12.670	1	.000	.128
CZP*Zuhause			.000	1 ^a	.999	
SCK*Zuhause&Zentrum	1.343	927.680	.000	1	.999	3.832

a. Freiheitsgrad wegen konstanter oder linear abhängiger Kovariaten reduziert

b. Konstante oder linear abhängige Kovariaten UST*Zuhause&Zentrum = 0 ; SCK*Zentrum = SCK-SCK*Zentrum&Zuhause; UST*Zentrum = UST ;

7.2 Genehmigungsschreiben der Ethikkommission



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn
Giannis Chatzimichail
Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-278A

Datum: 19. September 2017

Retrospektive Datenerhebung zur Untersuchung der Therapieadhärenz bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder/und Psoriasis-Arthritis, die im Rahmen der Routinebehandlung Biologika als Therapie erhalten haben

Ihr Schreiben vom 08. September 2017

Sehr geehrter Herr Chatzimichail,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben. Unter der Bedingung, dass

1. die aus der Patientenakte extrahierten Daten vor der Auswertung anonymisiert werden und
2. die Ein/Ausschlusskriterien im Protokoll so ergänzt werden, dass Patienten, die einer Verwendung ihrer Behandlungsdaten zu Forschungszwecken nicht zugestimmt haben ausgeschlossen werden,

nimmt die Kommission das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zustimmend zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird dann nicht für notwendig erachtet.

Im anderen Falle bitten wir darum einen Antrag als „Sonstige Studie“ zu stellen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

8 Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. D. Thaçi, Direktor des CCIM in Lübeck für die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit im Zentrum, für die Überlassung des Themas, die Anregungen während der Arbeit und der Erstellung der Arbeit sowie die Möglichkeit der Veröffentlichung meiner Ergebnisse.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Y. Trense und Herrn Y. Gupta für ihre Ratschläge und Unterstützung während der Gestaltung der Arbeit und Durchführung der Statistik.

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Zentrums bedanken, die mir vor allem immer hilfreich zur Seite standen. Mein besonderer Dank gilt Frau Günther, Frau Dr. Kasche, Frau Klitzke, Frau Schmidt, Frau Duncklau und Frau Schlüter.

Auch gilt den Patienten des Zentrums, die freiwillig zur Nutzung ihrer medizinischen Daten einwilligten.

Besonders möchte ich mich bei den Dr. Brunhilde und Stephan Bosch bedanken.

Zuletzt danke ich meine Frau Christiana, meine lieben Töchter Lisa und Najia und meine Eltern Lisa und Michalis für die Unterstützung während meiner gesamten Weiterbildungszeit und während der Fertigstellung dieser Arbeit.

9 Lebenslauf

Adresse: Schützenhof 16, 23558, Lübeck
 Geburtsdatum/-ort: 12.07.1984/ Limassol, Zypern
 Staatsangehörigkeit: zyprisch, deutsch
 Familienstand: verheiratet, 2 Kinder
 Telefonnummer: 0176-88209252
 E-Mail Adresse: yiannishpatra@hotmail.com



Ausbildung

1990 – 1996	Grundschule Ap.Andreas, Limassol, Zypern
1996 – 1999	Ayios Ioannis Gymnasium, Limassol, Zypern
1999 – 2002	Ayios Ioannis Lyceum, Limassol, Zypern

Studium

2004 – 2010	Studium der Humanmedizin, Patra-Universität, Griechenland
-------------	---

Beruflicher Werdegang

08/2010 – 08/2011	Vorregistrierter Arzt, Ammochostos Allgemeinkrankenhaus, Zypern
09/2012 – 02/2014	Assistenzarzt, Fachkrankenhaus für Dermatologie - Schloß Friedensburg GmbH, Leutenberg
03/2014 – 12/2016	Assistenzarzt, Hautarztpraxis von Dr. Stephan und Brunhilde Bosch, Ludwigsburg
02/2017 – heute	Assistenzarzt, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, UKSH, Lübeck

Zeitraum der Dissertation

09/2017 – 02/2018	Extrahierung der Daten im Institut für Entzündungsmedizin, Lübeck
03/2018 – 12/2018	Abarbeitung der Daten im Institut für Entzündungsmedizin, Lübeck
01/2019 – 12/2019	Durchführung der Statistik in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck
01/2020 – 06/2020	Promotionssemester zum Verfassen der Arbeit
11/2020	Fertigstellung der Arbeit

10 Publikationen

1. Chatzimichail G, Zillikens D, Thaçi D. Secukinumab-Induced Chronic Discoid Lupus Erythematosus. *JAAD Case Reports* 6(4): 362–64.
2. Chatzimichail G, Günther J, Ständer S, Thaçi D. Drug survival of secukinumab, ustekinumab, and certolizumab pegol in psoriasis. A 2-year, monocentric, retrospective study. ePoster presented at the 29th European Academy of Dermatology and Venereology 29-31st October, 2020 Virtual Congress.
3. Trense Y, Schlüter K, Chatzimichail G, et al. Influence of the IL-17A Inhibitor Secukinumab on the Expression of Anti-microbial Peptides in Lesional Skin of Psoriasis Patients. ePoster presented at the 29th European Academy of Dermatology and Venereology 29-31st October, 2020 Virtual Congress.
4. Chatzimichail G, Günther J, Ständer S, Thaçi D. Drug survival of secukinumab, ustekinumab, and certolizumab pegol in psoriasis. A 2-year, monocentric, retrospective study (ID: 1854428 DOI:10.1080/09546634.2020.1854428). *Journal of Dermatological Treatment*. 14.11.2020 accepted for publication. 11.01.2021 published online.