

1. EINLEITUNG

1.1 Grundlagen der Psoriasis

Die Psoriasis ist eine chronische entzündliche Hauterkrankung, deren klassische Morphologie von erythemato-squamösen Herden geprägt ist. Das Ausmaß der Hautbeteiligung kann von diskreten, umschriebenen Arealen bis zur flächenhaften Erkrankung des gesamten Hautorgans variieren¹.

Die Psoriasis ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen². In der Literatur wird eine Prävalenz zwischen 0,6% und 4,8% der Bevölkerung in Europa angegeben³⁻⁹. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen¹⁰. Die Psoriasis geht mit erheblichen Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher¹¹. Die Ursache der Psoriasis ist bislang nicht bekannt. Eine genetische Prädisposition wird durch familiäre Häufung evident. Etwa 30% aller betroffenen Patienten haben eine positive Familienanamnese¹². Genlokalisationen wurden auf verschiedenen Chromosomen nachgewiesen¹³⁻¹⁵. Trotzdem sind molekulare Ätiologie und Genetik noch unbekannt. Sowohl die genetische Disposition als auch zahlreiche Auslösefaktoren spielen für die Erstmanifestation und für das Auftreten von Erkrankungsschüben eine wichtige Rolle. Auch Umweltfaktoren haben einen Einfluss auf die Erkrankung¹⁶. Die Prävalenz in nördlichen Ländern ist deutlich höher als in Äquatornähe^{17,18}. Für diesen Unterschied sind wahrscheinlich positive Effekte erhöhter UV-Exposition verantwortlich¹⁹⁻²¹. Bestimmte Medikamente können einen Ausbruch der Krankheit induzieren oder ihren Verlauf verschlimmern. Dies wurde u.a. für Lithium und Antimalariamittel und, weniger ausgeprägt, für β -Rezeptor Antagonisten und nichtsteroidale Antiphlogistika beschrieben²²⁻²⁷.

Die Pathogenese der Psoriasis ist noch immer unklar. Inzwischen geht man jedoch davon aus, dass es sich um eine T-Zell vermittelte (Auto-)Immundermatose handelt, bei der Zytokine eine wesentliche Rolle spielen^{28,29}.

Die Psoriasis kann in jedem Alter ausbrechen. Sie tritt gehäuft im Alter von 20 bis 29 Jahren und von 50 bis 59 Jahren auf³⁰. Allerdings werden alle Formen der Psoriasis auch bei Kindern beschrieben. Man unterscheidet verschiedene klinische Formen der Psoriasis. Neben der klassischen Plaque-Psoriasis gibt es hochentzündliche Formen wie die erythrodermische Psoriasis oder die generalisierte pustulöse Psoriasis, bei denen die gesamte Körperoberfläche betroffen sind. Die Plaque-Psoriasis ist die häufigste Form der Erkrankung. Sie ist durch scharf begrenzte, erythematöse Plaques mit typischer Schuppung charakterisiert. Typischerweise sind

der behaarte Kopf, Ellbogen und Knie betroffen. Die Leitsymptome Schuppung, Induration und Rötung können jedoch an jeder Körperregion auftreten³¹. Eine Beteiligung von Nägeln und Gelenken ist möglich. Die Prävalenz der Psoriasis-Arthritis beträgt etwa 1/1000 mit einer Inzidenz von 6/100.000 pro Jahr³². Die Ausprägung der psoriatischen Gelenkveränderungen erfolgt unabhängig von der Erkrankung des Hautorgans³³.

Differentialdiagnose: Viele Krankheiten sind durch Hautveränderungen gekennzeichnet, die der Psoriasis ähnlich sind. Dazu zählen verschiedene Ekzemformen, Pilzinfektionen, diskoider und subakuter Lupus erythematodes, Lichen planus, Mycosis fungoides, Parapsoriasis, Pytiriasis rubra pilaris, Syphilis im Sekundärstadium und Morbus Bowen³⁴.

1.2 Behandlung der Psoriasis

Zur Behandlung der Psoriasis werden äußerlich anwendbare Therapeutika, Phototherapie und systemisch wirksame Medikamente eingesetzt. Daneben kommen Klimatherapie, Röntgenweichstrahlung (bei ausgewählten Indikationen, z. B. Nagelpsoriasis), Kombinationstherapien und psychosoziale/psychosomatische Verfahren zur Anwendung³⁵. Die Phototherapie wird seit über 70 Jahren angewendet. Die früher angewendete Kombination der Phototherapie mit Teerpräparaten wurde inzwischen durch die Anwendung von Mineralöl, Anthralin oder Vitamin D3-Analoga ersetzt. Dabei wird sowohl die UV-B-Phototherapie, als auch PUVA (Psoralen- UV-A Phototherapie, "klassische" (orale) PUVA-Therapie, Bade-PUVA, Creme-PUVA) angewendet^{36,37}.

Systemische Therapeutika wie Methotrexat, Ciclosporin, Retinoide oder Fumarsäureester sind zwar hochwirksam in der Behandlung der Psoriasis, wegen ihrer vielfältigen, mitunter schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Regel jedoch nur für die Kurzzeittherapie geeignet³⁸⁻⁴⁴.

Eine neuartige Therapieoption stellen die so genannten Biologicals dar, deren Entwicklung auf Erkenntnisse über Wechselbeziehungen von immunkompetenten Zellen und Zytokinen in der Haut bei der Entstehung der Psoriasis beruht⁴⁵⁻⁵⁰. Dabei unterscheidet man rekombinante humane Zytokine, monoklonale Antikörper und Fusionsproteine⁵¹. Zur Zeit sind in den USA Alefacept, Efalizumab und Etanercept zur Behandlung der Psoriasis zugelassen⁵², Infliximab zur Behandlung der psoriatischen Arthritis^{53,54}.

Für die Mehrzahl der Patienten mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis bleiben jedoch Externa wie Dithranol, Retinoide, Kortikosteroide und vor allem Vitamin D3-Analoga Mittel der ersten Wahl⁵⁵.

1.3 Vitamin D3 in der Behandlung der Psoriasis

Bereits vor mehr als 60 Jahren beschrieben Reed et al. die Wirksamkeit von Vitamin D3-Analoga bei der Behandlung der Psoriasis⁵⁶. Allerdings wurde die Entwicklung dieser Substanzen zur Psoriasistherapie wegen befürchteter hypercalcämischer Effekte nicht weiter verfolgt⁵⁷. Erst nachdem Morimoto und Kumahara 1985 über einen Patienten berichteten, der unter Behandlung mit 1 α -Monohydroxyvitamin D3 gegen Osteomalazie eine deutliche Besserung seiner Psoriasis zeigte⁵⁸, wurden verschiedene Vitamin D3 Analoga zur Behandlung der Psoriasis entwickelt. Die klinische Wirksamkeit von Calcitriol, Maxacalcitol, Tacalcitol und Calcipotriol wurde in doppelblinden, randomisierten Studien nachgewiesen⁵⁹⁻⁶². Dabei zeigte sich, dass Vitamin D3 Analoga die epidermale Proliferation hemmen, die Differenzierung von Keratinozyten fördern und durch die Hemmung der T-Lymphozytenproliferation sowie der Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine anti-inflammatorisch wirken⁶³. Das bislang am besten untersuchte Vitamin D3 Analogon ist Calcipotriol (Daivonex[®], LEO-Pharma; in den USA Calcipotriene; im weiteren Text wird das Zeichen [®] der Einfachheit halber nicht weiter verwendet, was nicht bedeuten soll, dass es sich bei Daivonex nicht um einen geschützten Markennamen handelt).

In Dosisfindungsstudien wurde als optimale Konzentration zur topischen Behandlung der Psoriasis 50 μ g/g Salbe ermittelt^{64,65}. Im Vergleich mit anderen Topika wie Betamethason oder Dithranol zeigte Calcipotriol in klinischen Studien eine überlegene Wirksamkeit, im Vergleich zu Dithranol auch eine überlegene Verträglichkeit⁶⁶⁻⁶⁸. Die Anwendung von Calcipotriol ist wegen einer möglichen Resorption und der daraus resultierenden Gefahr einer Hypercalcämie auf 100 g Salbe pro Woche beschränkt. In einer Reihe klinischer Studien wurden bei Einhaltung dieser Dosisbeschränkung keine Veränderungen der Serumspiegel von Calcium, Phosphat, Magnesium, Parathormon, Vitamin D3, Calcitonin, alkalischer Phosphatase, Osteocalcin sowie der Calciumexkretion im Urin beobachtet. In einer weiteren Studie wurde durch Anwendung einer höheren Dosis von 200 g Salbe in der ersten Woche und 300 g Salbe in der zweiten Woche ein signifikanter Anstieg sowohl der Calciumspiegel im Serum als auch der Calciumexkretion im Urin provoziert⁶¹. In Patienten mit Störungen der Nierenfunktion oder des Calciumstoffwechsels traten Hypercalcämien bereits bei Dosierungen unter 100 mg pro Woche auf⁶⁹⁻⁷¹.

1.4 Tisocalcitate - ein neues Vitamin-D3-Analogon

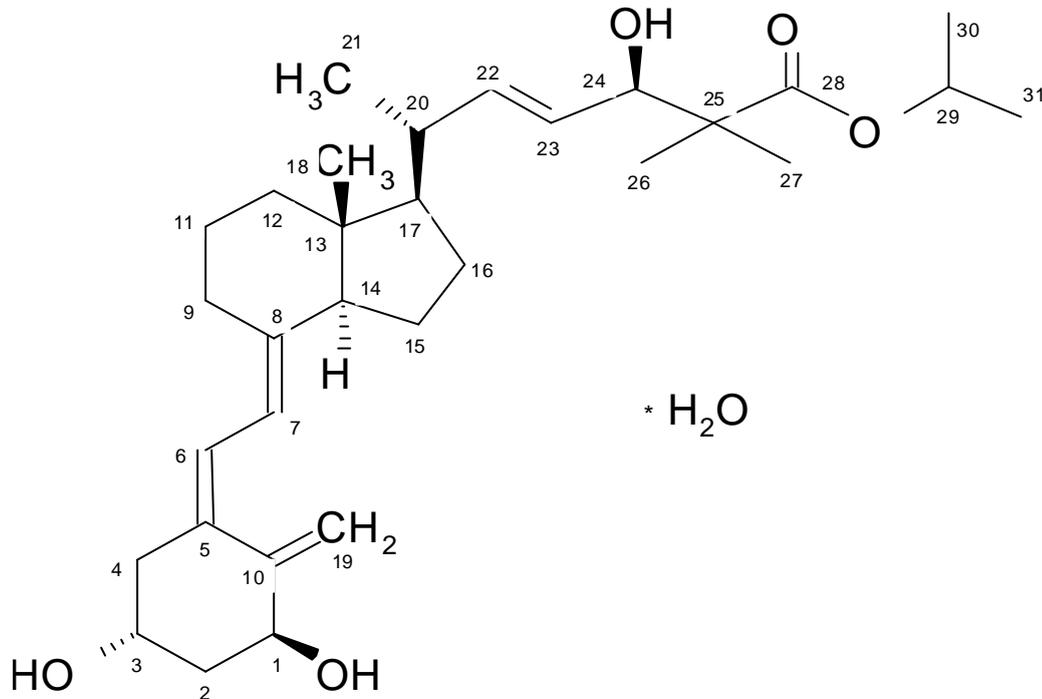
Tisocalcitate ist ein Analogon von 1, 25 Dihydroxyvitamin D₃. Der „International Nonproprietary Name“ (INN) der Substanz, Tisocalcitate, wurde von der WHO bestätigt.

Beim Patenthalter Schering wird die Substanz unter der Kennung ZK 156942 geführt.

Tisocalcitate ist kristallin, farblos und geruchlos. Die Summenformel lautet $C_{31}H_{48}O_5 \cdot H_2O$.

Das Molekulargewicht beträgt 518,7. Die Löslichkeit in Wasser bei 20 °C beträgt 5.5×10^{-4} g/L.

Die Substanz hat folgende Strukturformel:



Isopropyl (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3,24-trihydroxy-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraene-25-carboxylate monohydrat (IUPAC)

Die in den nachfolgend beschriebenen klinischen Studien verwendete Tisocalcitatesalbe ist eine wasserfreie Salbenformulierung, mit 5, 12,5, 25 oder 50 µg/g (0,005%) des aktiven Wirkstoffs Tisocalcitate (ZK156942) und den aufgeführten Hilfsstoffen (siehe Tabelle 1):

Placebo Salbengrundlage (SH F 00597 PD)	5, 12.5, 25, 50 µg/g Tisocalcitate Salbe (SH F 00597 D, N, E, F)
Paraffin, weich, weiß	Paraffin, weich, weiß
Paraffin, flüssig	Paraffin, flüssig
Cetostearylalkohol	Cetostearylalkohol
Wachs, mikrokristallin	Wachs, mikrokristallin
Stickstoff	Stickstoff

Tabelle 1 Hilfsstoffe

1.5 Ergebnisse der präklinischen Entwicklung von Tisocalcitate

1.5.1 Bindung an den Vitamin D Rezeptor

Das Ausmaß der Bindung von Tisocalcitate an den Vitamin D Rezeptor und an das Transportprotein (Vitamin D-bindendes Protein) im Blut im Vergleich zu anderen Vitamin D Analoga wurden mittels pharmakologischer in vitro Studien ermittelt. Tisocalcitate hemmt wie Calcitriol kompetitiv die Bindung von ³H-Calcitriol an aus Schweinedarmmukosa isolierten Vitamin D Rezeptoren.

Das mitogene Lektin Phytohemagglutinin (PHA) stimuliert die T-Lymphozytenproliferation und die Sekretion von Interleukin (IL-2). Tisocalcitate hemmt, wie andere Vitamin D Analoga, dosisabhängig die PHA-induzierte Proliferation humaner peripherer mononuklearer Blutzellen.

1.5.2 Lokale Verträglichkeit

Lokale Effekte wurden nach 3 bis 14-tägiger Applikation von Tisocalcitate in 95%iger Äthanollösung auf normale Mäusehaut untersucht. Dabei wurden epidermale Hyperplasie, lokalisiertes Erythem und erhöhte terminale Differenzierung beobachtet. Sowohl Tisocalcitate als auch Calcipotriol zeigten lokale (epidermale Nekrosen) und systemische (Hypercalcämie und/oder 10% Abnahme des Körpergewichts) Toxizität nach kurzzeitiger (3 Tage) topischer Applikation auf normale Mäusehaut.

Die Applikation von Tisocalcitate verursachte, wie Calcipotriol, Orthokeratose in der Haut von Mäuseschwänzen. Daneben bewirkte Tisocalcitate in diesem Tiermodell eine partielle Umkehr der durch das Glukokortikoid Methylprednisolonaceponat verursachten Verdünnung der Haut.

1.5.3 Systemische Verträglichkeit im Tier

Die folgenden sicherheitspharmakologischen Befunde wurden nach einmaliger parenteraler Administration von Tisocalcitate erhoben:

- Keine Wirkung auf ZNS Funktionen (Mäuse, bis zu 1,56 mg/kg i.v.)
- Keine Wirkung auf kardiovaskuläre Funktionen (Ratten und Kaninchen, bis zu 100 µg/kg i.v.)
- Leichte Wirkung auf pulmonale Funktionen (Kaninchen, >10 µg/kg i.v.)
- Leicht erhöhte Calciumexkretion im Urin (Ratten, >100 µg/kg i.v.)
- Keine Wirkung auf gastrointestinale Funktionen (Mäuse, bis zu 100 µg/kg s.c.; Kaninchen, bis zu 100 µg/kg i.v.)
- Leicht erhöhter intrauteriner Druck (Kaninchen, 100 µg/kg i.v.)

Die folgenden Befunde wurden nach wiederholter parenteraler Gabe von Tisocalcitate über 10 Tage erhoben:

- Keine Wirkung auf hepatische Funktionen (Ratten, bis zu 100 µg/kg s.c.; Kaninchen, bis zu 10 µg/kg s.c.)
- Erhöhte Calciumexkretion im Urin (Ratten, >50 µg/kg s.c.)
- Erhöhter renaler Calciumgehalt (Ratten, 200 µg/kg s.c.)
- Erhöhte Diurese und deutlich erhöhte Phosphat- und Calciumexkretion (Minischweine, >3 µg/kg i.m.)
- Erhöhte Calciumspiegel im Serum (Ratten, >100 µg/kg s.c.; Kaninchen, 10 µg/kg s.c.)
- Erhöhte Spiegel ionisierten Calciums im Plasma (Minischweine, >3 µg/kg i.m.)
- Deutlich erniedrigte Parathyroidspiegel im Plasma (Minischweine, 10 µg/kg i.m.)
- Erhöhte Serumkreatininspiegel (Kaninchen, >3 µg/kg s.c.)
- Erhöhte Serumharnstoffspiegel (Kaninchen, 10 µg/kg s.c.)
- Erniedrigte Thrombozyten- und Leukozytenzahl (Kaninchen, >3 µg/kg s.c.)

Die Verabreichung toxischer Einzel- und Mehrfachdosen von Tisocalcitate führte zu einer deutlichen Steigerung der pharmakologischen Wirkungen der Substanz mit Störungen der Calciumaufnahme und -exkretion. Die Befunde reichten von einer erhöhten Calciumexkretion und erhöhten Calciumkonzentrationen in Serum und Urin bis hin zu Veränderungen an den Ausscheidungs- (Nieren) und Speicherorganen (Knochen) und beträchtlichen

Calciumablagerungen in verschiedenen Organen. Dabei traten große Speziesunterschiede hinsichtlich der Sensitivität auf, wobei der Hund die sensitivste Spezies war.

In Einzeldosis-Toxizitätsstudien mit Ratten wurde eine maximale nichtletale Dosis von 20 mg/kg Tisocalcitate ermittelt.

Die „no observed effect levels“ (NOELs), d.h. die höchsten Dosen, bei denen keine toxischen Wirkungen auftraten, wurden für verschiedene Spezies und Expositionsdauern bestimmt:

- In männlichen Ratten bei dermalen Applikation über 4 Wochen 75 µg/kg und bei oraler Applikation über 3 Monate weniger als 2 µg/kg,
- In Minischweinen bei intramuskulärer Applikation über 6 Monate für Weibchen 1,5 µg/kg und für Männchen 1 µg/kg,
- In Hunden bei subkutaner Behandlung über 4 Wochen 0,3 µg/kg und in Affen bei gleicher Behandlung 100 µg/kg.

Hunde zeigten bei subkutaner Applikation von 1 µg/kg über 10 Tage schwerwiegende Befunde, die zu Studienabbruch führten. Derartige Befunde traten bei Ratten erst nach Applikation von 250 µg/kg über 3 Monate auf.

Die Auswertung der Daten aus Mutagenitätsstudien ergab keinen Hinweis auf mutagene Wirkung von Tisocalcitate.

Ergebnisse einer Studie zur embryofetalen Entwicklung in Ratten und Kaninchen zeigten keinen Einfluss subtoxischer Dosen von Tisocalcitate.

1.5.4 Pharmakodynamik / Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil nach einmaliger dermalen Applikation von Tisocalcitate lässt auf eine niedrige Absorption von unter 2% der applizierten Gesamtdosis schließen. Die Serumkonzentrationen radioaktiv markierter Komponenten nach einmaliger topischer Applikation von [³H]Tisocalcitate überstiegen im wesentlichen nicht die Nachweisgrenze. Nach einmaliger intravenöser Gabe von [³H]Tisocalcitate in Ratten verteilte sich die Tisocalcitate-assoziierte Radioaktivität schnell im ganzen Körper. Dabei trat keine Melaninbindung auf und die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke wurden nur in geringem Ausmaß überschritten. Tisocalcitate wurde zu keinem nennenswerten Anteil an Erythrozyten gebunden und zeigte keine Affinität zum Vitamin D-bindenden Protein. Der größte Teil des verabreichten Tisocalcitates war an Plasmaproteine gebunden (>97%). Der Anteil freien Tisocalcitates war in Nagern höher als in Nichtnagerspezies. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nur in Mäusen gefunden.

Der Metabolismus von Tisocalcitate wurde primär von CYP3A4 beeinflusst. Das metabolische Profil in Lebermikrosomen deutet auf ähnliche Produkte in allen Spezies hin. In Abwesenheit von CYP Enzymen, wurde Tisocalcitate nur in Mäuse- und Rattenserum schnell zu seiner Säure (ZK 159602) hydrolysiert. In allen untersuchten Spezies war die Säure (ZK 159602) der Hauptmetabolit in vivo.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der Tierversuchsstudien erlaubten die Schlussfolgerung, dass eine Behandlung am Menschen über einen Zeitraum von 3 Monaten im Rahmen der geplanten klinischen Studien nicht zu einer Gefährdung der Gesundheit führt.

Studien zur embryofetalen Entwicklung erlaubten den Einschluss gebärfähiger Frauen in die geplanten klinischen Studien, unter der Voraussetzung der Anwendung wirksamer Methoden zur Kontrazeption.

1.6 Pharmakokinetik und Metabolisierung von Tisocalcitate im Menschen

1.6.1 Perkutane Absorption von ³H-Tisocalcitate (Phase I Studie 96040)

Nach topischer Applikation von 25 µg/g Tisocalcitate (mit 10% Urea) auf nicht-psoriatischer und psoriatischer Haut und einer Verweildauer auf der Haut von 24 Stunden, war die perkutane Absorption, ermittelt durch die kumulierte Ausscheidung von radiomarkierten Substanzen in den Exkrementen, weniger als 1% der applizierten Dosis. Eine etwas erhöhte Absorption durch psoriatische Haut war statistisch nicht signifikant.

1.7 Systemische Verträglichkeit im Menschen

1.7.1 Studie zur systemischen Verträglichkeit von 25 µg/g Tisocalcitate Salbe (mit 10 % Urea) bei gesunden männlichen Freiwilligen (Phase I Studie 97130)

Ziel dieser doppelblinden, referenzkontrollierten, randomisierten Studie war es die Verträglichkeit von 25 µg/g Tisocalcitate Salbe (mit 10 % Urea) bei großflächiger Applikation auf die Haut gesunder, männlicher Freiwilliger, zu untersuchen. Neun Freiwillige wurden mit 25 µg/g Tisocalcitate Salbe (mit 10 % Urea) auf 30 % Körperoberfläche und 10 Freiwillige mit 25 µg/g Tisocalcitate Salbe (mit 10 % Urea) auf 45 % Körperoberfläche behandelt. Zehn Freiwillige wurden mit CalcipotriolSalbe auf 30 % Körperoberfläche und 10 Freiwillige auf

45 % Körperoberfläche behandelt. Alle Probanden bekamen eine standardisierte Diät, die 900 mg Calcium/Tag enthielt. Die Studie wurde mit eskalierenden Dosen durchgeführt, wobei zunächst 30 % Körperoberfläche und in der zweiten Dosisgruppe 45 % der Körperoberfläche einmal täglich für 14 Tage nicht okklusiv mit 14 bzw. 21,5 g/Tag Studienmedikation behandelt wurden. Nach der ersten Dosisgruppe wurden die Daten zur Verträglichkeit ausgewertet und nur wenn keine Sicherheitsbedenken bestanden wurde die zweite Dosisgruppe gestartet.

Ergebnisse:

Hypercalciurie wurde in 4 Freiwilligen beobachtet, 2 mit 25 µg/ Tisocalcitate Salbe (mit 10 % Urea) auf 30 % Körperoberfläche; 1 mit 25 µg/g Tisocalcitate Salbe (mit 10 % Urea) auf 45 % Körperoberfläche und 1 mit Calcipotriol Salbe auf 45 % Körperoberfläche.

Hämatologie und Blut-/ bzw. Urinchemie zeigten lediglich eine Erhöhung der 24 Stunden Calciumexkretion im Urin.

Insbesondere waren Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Osteocalcin und Parathormon im Serum unverändert.

Die 2 häufigsten kutanen unerwünschten Ereignisse waren Ekzem und Pruritus.

Nach Diskussion der Ergebnisse mit Experten auf dem Gebiet der Calcium Homöostase, sah man in der gesehenen Calciurie keine klinische Relevanz.

1.7.2 Studie zur systemischen Verträglichkeit und Pharmakokinetik von 25 µg/g Tisocalcitate Salbe bei gesunden männlichen Freiwilligen (Phase I Studie 304840)

Eine interindividuelle, doppelblinde placebokontrollierte Dosis-Eskalationsstudie zur Sicherheit, systemischen Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Tisocalcitate wurde bei 50 gesunden Männern im Alter von 18-45 Jahren durchgeführt. Ziel dieser Studie war es die maximal tolerierbare Dosis vor allem in Hinblick auf den Einfluss von Tisocalcitate auf die Calcium Homöostase, zu identifizieren.

Dabei wurde Tisocalcitate täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen topisch appliziert.

Untersucht wurde eine Dosisspanne von 262 µg/Tag bis 1050 µg/Tag in Verbindung mit einer schrittweisen Steigerung der Dosisstärke der topischen Formulierung (12.5µg/g, 25µg/g und 50µg/g), und einer Steigerung der behandelten Körperoberfläche (30% und 45%).

Schlussfolgerung:

Tisocalcitate wurde bei Dosierungen von 262.5 µg/Tag bis zu maximal 1050 µg/Tag (21 g 50µg/g Tisocalcitate Salbe topisch auf etwa 45 % Körperoberfläche) über einen Zeitraum von 14

Tagen gut vertragen. In allen Dosisgruppen wurde weder bei Individuen, noch bei Betrachtung des Mittelwertes eine Tendenz zu einem Anstieg des Serum Calciums oder der Calciumexkretion im Urin beobachtet. Ebenso gab es keine Hinweise auf kompensatorische Veränderungen anderer Parameter der Calcium Homöostase.

Daraus wurde geschlossen, dass die Substanz bis zur höchsten angewendeten Dosierung von 1050 µg/Tag ausreichend sicher zur Anwendung bei Patienten mit plaqueförmiger Psoriasis ist. Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Ergebnisse, wählte man 525 µg/Tag, 1050 µg/Tag und zweimal täglich 1050 µg/Tag, als Dosisgruppen zur Behandlung von Patienten im Rahmen der in dieser Arbeit beschriebenen Schering Studie 305981 aus.

2. FRAGESTELLUNG

Dieser Arbeit liegen 3 klinische Studien zugrunde, die sich mit folgenden Fragen beschäftigten:

1. Im Mittelpunkt der klinischen Phase I Studie 305981 standen die allgemeine Verträglichkeit und Patientensicherheit von Tisocalcitate, insbesondere die engmaschige Kontrolle des Calcium-Haushaltes bei 30 Patienten unter streng standardisierten Bedingungen.
2. Die Phase-2-Studie 305574 diente der optimalen Dosisfindung, wobei 4 verschiedene Konzentrationen (5 µg, 12,5 µg, 25 µg und 50 µg pro g Salbe) von Tisocalcitate mit Placebo (Salbengrundlage) verglichen wurde.
3. Die Phase II Studie 306882 schließlich verglich die einmal tägliche mit der zweimal täglichen Anwendung von 50 µg/g Tisocalcitate sowohl mit Placebo als auch mit Calcipotriol (Daivonex).

In dieser Arbeit sollen die Ergebnisse dieser 3 klinischen Studien und die daraus abzuleitende optimale Dosierung und Anwendungshäufigkeit von Tisocalcitate, bei der Behandlung der plaqueförmigen Psoriasis, beschrieben werden. Neben der bestmöglichen Wirksamkeit liegt dabei das Hauptaugenmerk auch auf der Verträglichkeit und Aspekten der Patientensicherheit.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Good Clinical Practice (GCP)

Planung und Durchführung der in dieser Dissertation beschriebenen Studien folgten nationalem Gesetz der beteiligten Länder (für Deutschland: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln,