

Diplomarbeit

**Tyrosinkinase-Inhibitoren und ihre Rolle in der
pharmakologischen Therapie der Psoriasis vulgaris**

eingereicht von

Laura Kern

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.in med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Eva Böhm

Graz, am 31.01.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.01.2024

Laura Kern eh.

INHALTSVERZEICHNIS

2	ABKÜRZUNGEN.....	V
3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VII
4	TABELLENVERZEICHNIS.....	VIII
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	IX
6	SUMMARY.....	X
7	EINLEITUNG.....	1
7.1	<i>Definition</i>	1
7.2	<i>Epidemiologie</i>	1
7.3	<i>Genetik</i>	2
7.4	<i>Auslösende Faktoren</i>	2
7.5	<i>Ätiopathogenese</i>	3
7.5.1	<i>Angeborenes Immunsystem</i>	3
7.5.2	<i>T-Lymphozyten</i>	4
7.5.3	<i>IL-23-/IL-17- Zytokin-Achse</i>	4
7.5.4	<i>Chemokine</i>	5
7.5.5	<i>Keratinozytenproliferation</i>	5
7.6	<i>JAK- STAT- Signalweg</i>	6
7.6.1	<i>Januskinasen</i>	7
7.6.2	<i>Januskinase-Inhibitoren (JAKi)</i>	9
7.6.3	<i>TYK2 in Psoriasis und Tyrosinkinase- Inhibitoren</i>	10
7.7	<i>Manifestationsformen</i>	11
7.7.1	<i>Psoriasis vulgaris</i>	11
7.7.2	<i>Psoriasis guttata</i>	12
7.7.3	<i>Psoriasis pustulosa</i>	12
7.7.3.1	<i>Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch-Typ)</i>	12
7.7.3.2	<i>Pustulosis palmoplantaris (Typ Barber- Königsbeck)</i>	13
7.7.4	<i>Psoriasis- Arthritis</i>	13
7.7.5	<i>Spezielle Lokalisationen</i>	14
7.7.5.1	<i>Kopfhaut- Psoriasis</i>	14
7.7.5.2	<i>Nagel-Psoriasis</i>	14
7.8	<i>Komorbiditäten</i>	14
7.9	<i>Objektivierung des Schweregrads</i>	15
7.9.1	<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	15
7.9.2	<i>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i>	16
7.9.3	<i>Static Physician´s Global Assessment (sPGA)</i>	16
7.9.4	<i>Scalp- Specific Physician´s Global Assessment (ssPGA)</i>	17
7.9.5	<i>Physician Global Assessment- Fingernails (PGA-F)</i>	17
7.9.6	<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>	17
7.10	<i>Therapie der Psoriasis</i>	18
7.10.1	<i>Systemtherapie</i>	19
7.10.1.1	<i>Acitretin</i>	19
7.10.1.2	<i>Cyclosporin A</i>	19
7.10.1.3	<i>Fumarsäureester/ Dimethylfumarat</i>	20

7.10.1.4	Methotrexat	20
7.10.1.5	Apremilast	21
7.10.1.6	Biologika	21
7.10.1.7	Januskinase-Inhibitoren.....	22
7.10.1.8	Tyrosinkinase-Inhibitoren.....	24
8	MATERIAL UND METHODEN.....	26
9	ERGEBNISSE - RESULTATE	27
9.1	<i>Januskinase-Inhibitoren.....</i>	27
9.1.1	Abrocitinib (PF 04965842).....	27
9.1.1.1	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	27
9.1.2	Baricitinib (LY3009104).....	28
9.1.2.1	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	29
9.1.3	Itacitinib (INCB039110).....	30
9.1.3.1	Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit	30
9.1.4	Solcitinib (GSK2586184).....	31
9.1.4.1	Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit	31
9.1.5	Peficitinib (ASP015K).....	32
9.1.5.1	Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit	32
9.1.6	Tofacitinib (CP-690,550).....	34
9.1.6.1	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	34
9.2	<i>Tyrosinkinase- Inhibitoren</i>	36
9.2.1	Deucravacitinib (BMS-986165).....	36
9.2.1.1	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	36
9.2.2	Brepocitinib (PF-06700841).....	42
9.2.2.1	Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	42
9.2.3	Ropsacitinib (PF06826647).....	43
9.2.3.1	Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit	43
9.3	<i>Methotrexat</i>	44
10	DISKUSSION	46
10.1	<i>Januskinase-Inhibitoren im Vergleich</i>	46
10.1.1	Wirksamkeit nach 16 Wochen.....	46
10.1.2	Wirksamkeit nach 12 Wochen.....	48
10.1.3	Unerwünschte Ereignisse	50
10.2	<i>Sicherheitsprofil der Tyrosinkinase-Inhibitoren Brepocitinib, Deucravacitinib und Ropsacitinib im Vergleich</i>	51
10.3	<i>Tofacitinib mit Deucravacitinib im Vergleich.....</i>	53
10.3.1	Wirksamkeit	53
10.3.2	Sicherheit.....	54
10.4	<i>Methotrexat und Deucravacitinib im Vergleich</i>	59
10.4.1	Wirksamkeit.....	59
10.4.2	Sicherheit.....	59
11	SCHLUSSFOLGERUNG	63
12	LITERATUR	66

1 ABKÜRZUNGEN

AD	Atopische Dermatitis
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis)
AMP	Antimikrobielle Proteine
ATP	Adenosintriphosphat
BID	Twice a day
BSA	Body Surface Area
CCL	CC-Chemokin Ligand
CD4+-Zellen	Cluster of differentiation 4+ T-Lymphocyte
CD8+-Zellen	Cluster of differentiation 8+ T-Lymphocyte
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CLA	Kutane Lymphozyten Antigene
CRP	C-reaktives Protein
CTACK	Cutaneous T-cell-attracting chemokine
CXCL	C-XC motif chemokine ligand
DC	Dendritische Zelle
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ECF	Eosinophil-chemotaktischer Faktor
EPO	Erythropoetin
GH	Somatotropin
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
HDL	High-density Lipoprotein
HLA	Human leukocyte- Antigene
IFN	Interferon
IL	Interleukin
iNOS	Stickstoffmonoxidsynthase
JAK	Januskinase
JAKi	Januskinase- Inhibitor
KG	Körpergewicht
LDL	Low-density Lipoprotein
MACE	Major cardiac adverse effect (schwere kardiale Komplikation)
MCP1	Monocyte chemotactic protein 1
MDC	Macrophage-derived chemokine
MTX	Methotrexat
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMSC	Non-melanoma skin cancer (nicht melanozytärer Hautkrebs)
OR	Odds Ratio

p.o.	peroral
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA-F	Physician Global Assessment- Fingernails
PSORS	Psoriasis susceptibility gene
PUVA	Psoralen plus UVA
QD	Once a day
QOD	Every other day
QW	once a week
s.c.	subkutan
sAE	Severe adverse event (Schweres unerwünschtes Ereignis)
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
sPGA	Static Physician's Global Assessment
ssPGA	Scalp-Specific Physician's Global Assessment
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TARC	Thymus and activation regulated chemokine
TGF	Transforming growth factor beta
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thrombopoietin
TYK	Tyrosinkinase
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VLA-1	Integrin alpha1beta1

2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 JAK-STAT- Signalweg	7
Abbildung 2 PASI75 nach 16 Wochen	47
Abbildung 3 PGA0/1 nach 16 Wochen	47
Abbildung 4 PASI75 nach 12 Wochen	49
Abbildung 5 PGA0/1 nach 12 Wochen	49
Abbildung 6 AEs nach 12 bzw. 16 Wochen	50

3 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 JAK- abhängige Liganden mit vergesellschafteten Januskinasen 8

Tabelle 2 Übersicht JAK- Inhibitoren..... 11

4 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis ist eine chronische, immunvermittelte Dermatose, die eine wirksame und langfristige Therapie erfordert. Die medikamentöse Behandlung ist jedoch mit einigen Einschränkungen verbunden. Zu diesen zählen eine niedrige Compliance der Patient*innen durch parenterale Applikationsformen, ungünstige Nebenwirkungsprofile sowie ein Wirksamkeitsverlust über längere Zeiträume. Um diese Limitationen zu minimieren, werden in aktuellen Studien neue Wirkmechanismen wie die Hemmung der Tyrosinkinase 2 untersucht. Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Datenlage zu Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Therapie der Psoriasis vulgaris zu geben und die Frage zu beantworten, ob Tyrosinkinase-Inhibitoren als sichere und verträgliche Therapiealternative etabliert werden können. Darüber hinaus werden Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Januskinase-Inhibitoren und Methotrexat hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen verglichen und die Ergebnisse interpretiert.

Material & Methoden: Eine umfassende Literaturrecherche wurde durchgeführt. Es wurden Phase-II- und Phase-III-Studien mit einer Studiendauer von 12, 16 oder 52 Wochen eingeschlossen. Die Wirksamkeit der Wirkstoffe wurde anhand des PASI75- und PGA0/1-Ansprechens nach 12 bzw. 16 Wochen beurteilt. Zusätzlich wurden Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse (AEs) verglichen. Die statistische Auswertung umfasste die Berechnung der Odds Ratio (OR) der jeweiligen Wirkstoffgruppe mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (CI), um den Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen zu quantifizieren.

Ergebnisse: Tofacitinib und Deucravacitinib erwiesen sich im Beobachtungszeitraum von 16 Wochen als am wirksamsten. Deucravacitinib zeigte insgesamt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Die mit Januskinase-Inhibitoren assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen und erhöhte Leberenzymwerte konnten für den selektiven Tyrosinkinase-Inhibitor Deucravacitinib nicht gefunden werden. Unter Deucravacitinib wurde eine erhöhte Inzidenz nicht schwerwiegender Infektionen sowie das Auftreten von Akne und Follikulitis beobachtet.

Conclusio: Deucravacitinib 6 mg QD hat sich als wirksame und effektive Therapiealternative zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis erwiesen. Für eine umfassende Bewertung sind weitere Studien mit größeren Studienkohorten und längeren Beobachtungszeiträumen erforderlich.

5 SUMMARY

Background: Moderate to severe plaque psoriasis is a chronic, immune-mediated dermatosis that requires effective, long-term therapy. However, drug treatment is associated with several limitations. These include low patient compliance due to parenteral forms of administration, unfavourable side effect profiles and a loss of efficacy over longer periods of time. To minimise these limitations, new mechanisms of action such as the inhibition of tyrosine kinase 2 are being investigated in current studies.

Objective: The aim of this study is to provide an overview of the current data on tyrosine kinase inhibitors in the treatment of psoriasis vulgaris and to answer the question of whether tyrosine kinase inhibitors can be established as a safe and tolerable alternative therapy. In addition, tyrosine kinase inhibitors are compared with Janus kinase inhibitors and methotrexate in terms of efficacy and side effects and the results are interpreted.

Material & methods: A comprehensive literature search was conducted. Phase-II- and Phase-III studies with a study duration of 12, 16 or 52 weeks were included. The efficacy of the active substances was assessed based on the PASI75 and PGA0/1 response after 12 or 16 weeks. In addition, the frequency and type of adverse events (AEs) were compared. The statistical analysis included the calculation of the odds ratio (OR) of the respective drug group with associated 95% confidence interval (CI) to quantify the relationship between the analysed variables.

Results: Tofacitinib and deucravacitinib were found to be most effective over the 16-week observation period. Deucravacitinib showed a more favourable side effect profile overall. The adverse events associated with Janus kinase inhibitors, such as blood count changes and increased liver enzyme levels, were not found for the selective tyrosine kinase inhibitor deucravacitinib. An increased incidence of non-serious infections and the occurrence of acne and folliculitis were observed with deucravacitinib.

Conclusion: Deucravacitinib 6 mg QD has proven to be an effective and efficient alternative therapy for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Further studies with larger study cohorts and longer observation periods are required for a comprehensive evaluation.

6 EINLEITUNG

6.1 Definition

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch-entzündliche Dermatose. Sie kann chronisch-stationär oder chronisch-aktiv verlaufen (1). Die Ätiologie und Pathogenese sind nur teilweise bekannt, wobei sowohl genetische als auch immunologische Faktoren bei der Entstehung der Psoriasis eine Rolle spielen (2). Die Psoriasis vulgaris kann mit Gelenkentzündungen (Psoriasis-Arthritis) und anderen Komorbiditäten assoziiert sein (3). Bei einem signifikanten Anteil der Patient*innen ist die Erkrankung mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden (4).

6.2 Epidemiologie

Etwa 2 % der Weltbevölkerung sind von Psoriasis betroffen (2). Populationen kaukasischer Herkunft weisen mit 1,5 % in Europa und 4,6 % in den USA und Kanada eine höhere Prävalenz auf als Populationen anderer Herkunft (2,5). In der afrikanischen, afroamerikanischen und asiatischen Bevölkerung liegt die Prävalenz zwischen 0,4 und 0,7% (2). Die niedrigsten Prävalenzraten wurden in China (0,1 - 0,3 %) und bei Ureinwohnern Südamerikas und Australiens (0 %) festgestellt (6). Die Prävalenz der Psoriasis ist zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Frauen leiden im Allgemeinen unter mildereren Krankheitsverläufen als Männer. Allerdings wurde bei ihnen eine höhere Assoziation mit Depressionen gefunden (7). Das Erkrankungsalter zeigt sich heterogen. Das Spektrum reicht von der Kindheit bis ins hohe Alter. Es zeigt sich jedoch ein zweiphasiger Häufigkeitsgipfel zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr und dem 55. und 60. Lebensjahr (8).

Bei der chronischen Plaque-Psoriasis werden zwei Verlaufsformen unterschieden. Typ-I wird als „early onset“ und Typ-II als „late onset“ Psoriasis bezeichnet. Bei der Typ-I-Psoriasis tritt die Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr auf. Dieser Typ ist mit schwereren Verläufen, einer höheren familiären Belastung, einem früheren Erkrankungsbeginn und einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie assoziiert als Patient*innen, die dem Typ-II zugeordnet werden (8,9).

6.3 Genetik

Für die Psoriasis wurde eine erbliche Komponente nachgewiesen. Bei 35 - 90 % der an Psoriasis erkrankten Personen ist mindestens ein weiteres Familienmitglied von Psoriasis betroffen (2). Die Relevanz genetischer Einflüsse konnte in Familien- und Zwillingsstudien nachgewiesen werden. Bei monozygoten (50-70%) und dizygoten (15-23%) Zwillingen zeigten sich unterschiedliche Konkordanzraten. So war die Wahrscheinlichkeit, an Psoriasis zu erkranken, bei monozygoten Zwillingen zwei- bis dreimal höher als bei dizygoten Zwillingen (10,11). Darüber hinaus konnte ein Einfluss der genetischen Komponenten auf das Erkrankungsalter, das Verteilungsmuster und den Schweregrad der Psoriasis beobachtet werden. Bei eineiigen Zwillingen waren die Verteilung der Läsionen, der Schweregrad und das Erkrankungsalter ähnlich. Bei zweieiigen Zwillingen zeigten sich diese Befunde nicht (2).

Mit der Erkrankung an Psoriasis konnten bereits einige Polymorphismen bzw. Genmutationen (PSORS 1 - 9) in Verbindung gebracht werden (2). Am bekanntesten ist PSORS1 auf Chromosom 6p21, das als wichtigster Prädispositionsfaktor für Typ-I-Psoriasis identifiziert wurde. Bei bis zu 50% der Psoriasis-Patient*innen wird PSORS1 eine Beteiligung zugeschrieben (12). Zusätzlich wurde eine Verbindung mit einigen human leukocyte-Antigenen (HLA) festgestellt (HLA-B13, HLABw57, HLA-Cw6, HLA-B27, HLACw2, HLA-DR4 und HLA-DR7) (1).

6.4 Auslösende Faktoren

Es wurden eine Reihe von externen und internen Triggerfaktoren identifiziert, die zum Ausbruch einer Psoriasis führen können. Externe Triggerfaktoren: Mechanische Reize, die auf die Haut einwirken, wie z.B. Kratzen und subkutane Injektionen, können in ca. 25% der Fälle zu einer lokalen Auslösung einer psoriatischen Läsion führen (Körbner-Phänomen). Läsionen können auch durch andere Hautreizungen wie Sonnenbrand oder virale Exantheme entstehen (2). Zu den systemischen Faktoren zählen Infektionen, psychogene Belastungen und Medikamente. Insbesondere das Vorliegen einer Streptokokkeninfektion in Verbindung mit einer Pharyngitis ist mit dem Auftreten einer Psoriasis assoziiert. Auch eine HIV-Infektion ist mit einer Verschlechterung der Psoriasis verbunden (2). Bestimmte Medikamente wie Betablocker, Chloroquin, Interferon und Lithium können ebenfalls als Auslöser in Frage kommen (2,13). Zusätzlich konnte psychogener Stress mit dem Neuaufreten von Psoriasis oder einer Verschlechterung der bestehenden Psoriasis in Verbindung gebracht werden (2).

6.5 Ätiopathogenese

Die Pathogenese der Psoriasis vulgaris ist noch teilweise unbekannt. Es wird vermutet, dass Umweltfaktoren sowie genetische und immunologische Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind (2). Die Plaque-Psoriasis ist im Wesentlichen durch eine T-Zell-dominierte Entzündungsreaktion gekennzeichnet und kann in mehrere Phasen unterteilt werden. Es wird eine Initiationsphase, die durch Infektion, Medikamente oder Trauma ausgelöst werden kann (Köbner-Phänomen), und eine chronisch-rezidivierende Verlaufsphase unterschieden (14).

Wie bei der Psoriasis vulgaris spielt auch bei der rheumatoiden Arthritis die Aktivierung von T-Lymphozyten eine zentrale Rolle in der Pathogenese. Auch hier werden die Interleukine IL-23 und IL-12, die die Entzündungsreaktion auslösen, durch JAK2/TYK2 vermittelt (15).

6.5.1 Angeborenes Immunsystem

Antigenpräsentierende dendritische Zellen (DCs) spielen eine zentrale Rolle in der frühen Krankheitsentstehung der Psoriasis. Die Aktivierung der dendritischen Zellen ist teilweise noch unbekannt. Es wird vermutet, dass sie durch antimikrobielle Peptide (AMPs) wie LL37, humanes beta-Defensin und S100, die von Keratinozyten bei Schädigung exprimiert werden, aktiviert werden und sich zu aktiven proinflammatorischen DCs entwickeln (14). Das antimikrobielle Peptid LL37 bildet einen Komplex mit körpereigenen DNA-Fragmenten aus zerstörten Zellen und wird so zum Trigger für die Aktivierung plasmazytoider dendritischer Zellen (16). Das melanozytäre Protein ADMATSL5 wird ebenfalls als Autoantigen vermutet. Es führt zur Aktivierung von T-Lymphozyten (CD8+T-Zellen) (17).

In der initialen Krankheitsphase produzieren aktivierte plasmazytoide dendritische Zellen Typ-I-Interferone (IFN-alpha und IFN-beta) (14). Die Interferonproduktion wird durch vermehrte Expression von AMPs in der psoriatischen Epidermis weiter stimuliert (14). Die Freisetzung von IFN-alpha führt zur Zellreifung myeloider dendritischer Zellen, einer Untergruppe der dendritischen Zellen. Diese synthetisieren die Interleukine IL-12, IL-23, TNF-alpha und die Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) (2). Im weiteren Verlauf wird die Reifung und Differenzierung von T-Zellen (TH1- und TH17-Zellen mit weiterer Produktion von IL-17 und IFN-gamma) stimuliert (14).

In psoriatischen Läsionen werden vermehrt neutrophile Granulozyten gefunden. Dies gilt insbesondere für akute Phasen der Psoriasis vulgaris und pustulöse Formen. Histologisch finden

sich Munro-Mikroabszesse oder spongiforme Pusteln (Kogoj-Pusteln). Neutrophile Granulozyten finden sich vor allem in aktiven Läsionen oder im Randbereich aktiver Plaques (2). Die von den Keratinozyten produzierten Chemokine wie CXCL1, CXCL2, und CXCL-8 vermitteln die Infiltration der neutrophilen Granulozyten in die Dermis und Epidermis (18).

6.5.2 T-Lymphozyten

T-Lymphozyten (CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten) spielen eine wichtige Rolle bei der Initiierung und Aufrechterhaltung psoriatischer Läsionen. CD4⁺ T-Lymphozyten werden durch dendritische Zellen und Makrophagen aktiviert. T-Gedächtniszellen, die das kutane Lymphozytenantigen (CLA), einen Oberflächenmarker, der auch als "Homing"-Molekül bezeichnet wird, präsentieren, ermöglichen den aktivierten T-Lymphozyten die Migration zum Ort des Signals (Epidermis und Dermis) (2). T-Lymphozyten (epidermale T-Zellen in Hautläsionen) exprimieren auf ihrer Zelloberfläche das Integrin alpha1beta1 (VLA-1). Dabei handelt es sich um einen Rezeptor, der gegen Kollagen IV (Kollagen der Basalmembran) gerichtet ist und ihnen das Eindringen in die Epidermis ermöglicht (1).

6.5.3 IL-23-/IL-17- Zytokin-Achse

Die IL-17/IL-23-Achse ist zentral an der psoriatischen Entzündungsreaktion beteiligt (19). IL-17 spielt eine wichtige Rolle bei der akuten Immunantwort gegen Bakterien und Pilze (20). Eine erhöhte Produktion von IL-17, angetrieben durch IL-23, wird jedoch auch mit der Entwicklung immunpathologischer Erkrankungen in Verbindung gebracht (19).

IL-23 setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen. Die IL-23-Untereinheit p19 bildet zusammen mit der auch in IL-12 vorkommenden Untereinheit p40 die IL-23-Struktur (16). Genvarianten in den Genen, die für p19 kodieren, wurden mit einer erhöhten Inzidenz von Psoriasis in Verbindung gebracht (19). IL-23 vermittelt zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem (16). Das Zytokin wird unter anderem von dermalen myeloischen DCs und Makrophagen als Reaktion auf proinflammatorische Zytokine und Chemokine (TNF-alpha und Interferon-alpha) produziert. IL-23 (& IL-12) stimuliert die Differenzierung von naiven T-Lymphozyten in TH1- und TH17-Zellen. Die TH17-Zellen wiederum werden durch IL-23 zur Synthese weiterer proinflammatorischer Zytokine (u.a. IL-17) angeregt und tragen so zum Downstream der Entzündungskaskade bei Psoriasis bei (16,19).

Die IL-17 Zytokinfamilie besteht aus 6 Homodimeren: IL-17A-F. Das Zytokin IL-17 wird von TH17-Zellen gebildet, die durch das Zytokin IL-23 und weiteren Zytokinen zur Produktion angeregt werden. IL-17 wiederum stimuliert Immunzellen, die einen IL-17-Rezeptor besitzen, zur Produktion proinflammatorischer Zytokine (14,19,20). IL-17 stimuliert die Keratinozyten zur Differenzierung, vermehrten Proliferation und Produktion antimikrobieller Peptide und führt zur IL-17-induzierten Produktion von IL-19, das wiederum die Keratinozyten zur Proliferation anregt. Außerdem werden die Keratinozyten zur Produktion von Chemokinen (CC-motif Chemokin Ligand 20) angeregt, die weitere proinflammatorische Immunzellen wie T-Lymphozyten (Th17-Zellen) und myeloide dendritische Zellen anlocken. Dadurch entsteht ein Entzündungskreislauf. Durch die Autoantigenstimulation der T-Zellen wird der Entzündungsprozess aufrechterhalten (2,19,20). Die IL-17-Produktion bei Psoriasis ist jedoch nicht nur von T-Lymphozyten abhängig. Auch andere Zelltypen wie Mastzellen und neutrophile Granulozyten können IL-17 unabhängig von IL-23 produzieren (2,19).

IL-12 stimuliert einerseits die Aktivierung von natürlichen Killerzellen und andererseits die Differenzierung von CD4⁺ T-Zellen in TH1-Zellen. Außerdem führen IL-12, IL-6 und IFN-gamma zur Differenzierung naiver T-Zellen in TH17-Zellen (14).

6.5.4 Chemokine

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Psoriasis spielen Chemokine, die die Rekrutierung von Immunzellen stimulieren. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) und macrophage-derived chemokine (MDC) werden in den Blutgefäßen der Haut exprimiert und sollen CLA exprimierende T-Zellen rekrutieren. Cutaneous T-cell-attracting chemokine (CTACK), regulated upon activation, normally T-expressed and presumably secreted (RANTES), CCL5 und CXCL8 (IL-8) sollen ebenfalls an der Rekrutierung epidermaler T-Zellen beteiligt sein (1,21). Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) und RANTES locken ebenfalls Mastzellen in die psoriatischen Läsionen (21).

6.5.5 Keratinozytenproliferation

Die Psoriasis vulgaris ist durch eine epidermale Hyperproliferation gekennzeichnet. Keratinozyten-stimulierende Mediatoren wie TNF-alpha, IL-8 und GM-CSF führen zu einer gesteigerten mitotischen Aktivität der Keratinozyten, einer Verkürzung des Zellzyklus und einer

Unterdrückung der Apoptose. Keratinozyten produzieren auch selbst bestimmte stimulierende epidermale Wachstumsfaktoren (IL-1, IL-6, IL-8, INF-gamma, GM-CSF, TNF) (1,14).

6.6 JAK- STAT- Signalweg

Die intrazelluläre Signalübertragung vieler Zytokine erfolgt über den JAK-STAT-Signalweg. JAK steht für Januskinase und STAT für Signaltransduktoren und Transkriptionsaktivatoren (22). Diese Signalkaskade induziert die Proliferation, Differenzierung, Migration und Apoptose von Zellen (23). Die JAK-STAT-Kaskade ist somit ein wichtiger Bestandteil für die Entwicklung und Funktion des Immunsystems, die Hämatopoese und Entzündungsreaktionen (24). Wirkstoffe, die in den JAK-STAT-Signalweg eingreifen, sind daher zu einem Forschungsschwerpunkt für die Behandlung von Autoimmun- und neoplastischen Erkrankungen geworden (23).

Die Hauptgruppen der Zytokine sind Interleukine (IL), Chemokine (CCL), Interferone (IFN), Tumornekrosefaktoren (TNF), transformierende Wachstumsfaktoren (TGF) und koloniestimulierende Faktoren (CSF). Zytokine können nach dem Rezeptor, an den sie binden, eingeteilt werden. Zytokine, die über Januskinasen wirken, binden an Rezeptoren vom Typ-I und -II (25). Diese Rezeptoren besitzen keine eigene Kinaseaktivität, sondern sind auf die Januskinasen angewiesen (22). Zytokine, die an Typ-I-Rezeptoren binden, sind unter anderem IL2, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23, EPO, TPO, GM-CSF, GH. Zu den Typ-II-Rezeptor-Zytokinen zählen IFN-alpha, IFN-beta und IFN-gamma. JAK-unabhängige Zytokine sind unter anderem TNF-alpha, TNF-beta, ECF, CCL, IL-17 und IL-18 (25).

Januskinasen sind eine Untergruppe der Tyrosinkinasen und wirken rezeptor-assoziiert (26). Rezeptor-Tyrosinkinasen nutzen einen anderen intrazellulären Weg (Ras-Kaskade) und Rezeptor-Threoninkinasen die Smad-Kaskade zur Signalweiterleitung. In der Zelle arbeiten die verschiedenen Signalkaskaden nebeneinander und beeinflussen sich gegenseitig. Dieses Phänomen wird als Crosstalking bezeichnet. Es sorgt dafür, dass die verschiedenen Informationen der Signalwege in einer adäquaten Zellantwort resultiert (22).

In dieser Arbeit wird nur auf den JAK-STAT-Signalweg eingegangen: Die Übertragungskaskade wird durch die Bindung eines extrazellulären Liganden an einen Januskinase-gekoppelten Rezeptor ausgelöst (22,27). Die Bindung an den extrazellulären Teil

des Rezeptors führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors. Dies führt dazu, dass sich benachbarte rezeptor-assoziierte JAKs annähern, sich selbst oder gegenseitig transphosphorylieren und somit ein aktives JAK-Dimer bilden (22,23,25,28). Je nach Rezeptor entstehen unterschiedliche JAK-Dimer- Kombinationen (15). Die aktivierten Januskinasen phosphorylieren in Folge die intrazellulären Tyrosinreste des Rezeptors. An diese Domäne kann nun das STAT-Protein andocken (24,28). Zur Gruppe der „signal transduction and activation of transcription“ gehören 7 verschiedene Proteine: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6 (23,26). Die Januskinasen phosphorylieren wiederum die STAT-Proteine. Dies führt zur Bildung von Homo- oder Hetero- STAT-Dimeren (23,27,28). Der aktivierte STAT-Komplex löst sich vom Rezeptor und wandert in den Zellkern. Dort bindet das STAT- Dimer an regulatorische DNA-Sequenzen und beeinflusst die Transkription der Zielgene wie z.B. Interferon-stimulierte Gene (ISG) (22,24,28,29).

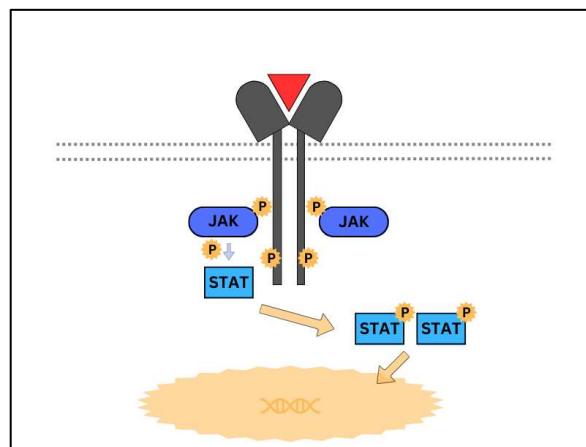


Abbildung 1 JAK-STAT- Signalweg

6.6.1 Januskinasen

Die Januskinase-Familie besteht aus vier Mitgliedern: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (25). Diese können in eine bildungsstabilisierende Domäne, die so genannte FERM-Domäne, eine SH2-Domäne und den Enzymanteil unterteilt werden. Das Enzym besteht wiederum aus zwei Domänen, der katalytischen Domäne (JH1), an die Adenosintri-phosphat (ATP) binden kann, und der regulatorischen Pseudokinasedomäne (JH2) (25,26). Im inaktiven Zustand ist die ATP-Bindungsstelle blockiert. Wird das Enzym durch Ligandenbindung an den assoziierten Rezeptor aktiviert, kommt es zu einer Konformationsänderung der Januskinase und ATP kann nun an die katalytische Domäne binden (24).

JAK1 & JAK3	Reifung von Lymphoidzellen, T-Zell- & NK-Zell- Differenzierung, B-Zell-Funktion	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
JAK1 & JAK2 & TYK2	Akute-Phase- Reaktion, Knochenresorption, Lipidstoffwechsel, T-Zell-Differenzierung	IL-6
JAK2 & JAK2	Erythropoese, Myelopoese, Thrombopoese	EPO, TPO, GM-CSF, GH, IL-3, IL-5
JAK2 & TYK2	TH-17- Differenzierung	IL-12, IL-23
JAK1 & TYK2	Antivirale Antwort	IFN-alpha, IFN-beta
JAK1 & JAK2	antivirale antimikrobielle Immunität	IFN-gamma

Tabelle 1 JAK- abhängige Liganden mit vergesellschafteten Januskinasen

Quelle: Banerjee, 2017, S. 525 (102)

Zytokin-Rezeptoren vom Typ-I und -II sind entweder von JAK1 oder JAK2 abhängig. JAK1 bildet mit JAK2, JAK3 und TYK2 Dimere (28). JAK3 ist seltener und wird nur in lymphatischen und hämatopoetischen Geweben exprimiert (26). TYK2 kommt nicht als Homodimer vor, sondern nur in Kombination mit JAK1 oder JAK2 (25).

JAK1 spielt eine wichtige Rolle bei der Funktion und Reifung des Immunsystems. In Studien mit JAK1-defizienten Mäusen wurden schwere Störungen der Lymphogenese beobachtet. JAK1-Defizienz ist beim Menschen nicht bekannt (28,30).

Das JAK2-Homodimer vermittelt Signale der Zytokine EPO, TPO, GM-CSF, GH, IL-3, IL-5 und ist essentiell für die Hämatopoese. Zusammen mit anderen Mitgliedern der JAK-Familie ist JAK2 als Heterodimer an der Funktion des Immunsystems beteiligt. TYK2 ist gekoppelt mit JAK2 für die Differenzierung von TH-1- und TH-17-Zellen verantwortlich und wird durch IL-12, IL-23 stimuliert. Eine Überaktivität von JAK2 ist mit Polycythaemia vera und essentieller Thrombozytopenie assoziiert. Beim Menschen ist kein JAK2-Defekt bekannt. Bei JAK2-defizienten Mäusen wurden dagegen Thrombozytopenien und Anämien beschrieben. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass JAK2 bei der Thrombozytopenie eine Rolle spielt (30).

JAK3 kommt nur gekoppelt mit JAK1 vor und ist für die Funktion und Reifung von Lymphozyten notwendig. Beim Menschen tritt ein Defekt im JAK3-Gen als autosomal-rezessive Form des schweren kombinierten Immundefekts (SCID) auf (28).

TYK2 ist an der Signaltransduktion von Zytokinen der IFN-Familie, IL-6, IL-12 und IL-23 beteiligt und somit für die Funktion von T- und NK-Zellen von Bedeutung (28). Der Verlust der TYK2-Aktivität kann zu schweren kutanen Infektionen führen, die durch Herpesviren, Staphylokokken und Mykobakterien verursacht werden (30).

6.6.2 Januskinase-Inhibitoren (JAKi)

Januskinase-Inhibitoren werden bereits in der Therapie myeloproliferativer, neoplastischer und autoimmunvermittelter Erkrankungen eingesetzt (28). Im Gegensatz zu Biologika, bei denen der JAK/STAT-Signalweg eines Zytokins vollständig abgeschaltet wird, bewirken JAKis eine reversible Reduktion der Aktivität einer oder mehrerer Januskinase-Isoformen (31). Januskinase-Inhibitoren wirken über eine kompetitive Hemmung der ATP-Bindungsstelle im JH1-Segment (katalytische Domäne) der Januskinase (26). Je nach Wirkstoff, Dosierung und Zelltyp werden eine oder mehrere JAK-Isoformen mit unterschiedlicher Selektivität gehemmt (31). Die große Ähnlichkeit der ATP-Bindungsstellen der JAK-Isoformen erschwert eine selektive Hemmung. JAKis der ersten Generation hemmen zwei bis drei Mitglieder der JAK-Familie (32). Die Hemmung mehrerer Mitglieder der JAK-Familie führt zwar zu guten therapeutischen Ergebnissen, hemmt aber auch andere Signaltransduktionswege und verursacht unerwünschte Nebenwirkungen (15). Die pharmakologische Hemmung von Januskinasen kann zu Blutbildveränderungen, erhöhten Leberwerten und Dyslipidämien führen. Auch maligne Erkrankungen, thromboembolische Ereignisse und Infektionen wurden bei der Behandlung mit JAKis beobachtet. Die Hemmung von JAK1 wurde mit einer Erhöhung von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, low-density Lipoprotein (LDL) und high-density Lipoprotein (HDL) in Verbindung gebracht und wird über eine Hemmung des IL-6-Signalwegs vermutet. Bei der Hemmung von JAK2 wurden Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und thromboembolische Ereignisse beobachtet. Zusätzlich wird ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Blockade der JAK3 vermutet, die für die Funktion und Reifung von NK-Zellen wichtig ist (33). Die Entwicklung von Januskinase-Inhibitoren mit hoch isoform-selektiven Hemmmustern, um das Nebenwirkungsprofil niedrig zu halten, ist Gegenstand der Forschung (15).

6.6.3 TYK2 in Psoriasis und Tyrosinkinase- Inhibitoren

Die Interleukine IL-12 und IL-23 spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Plaque-Psoriasis. Die Signaltransduktion dieser Interleukine wird durch das JAK2/TYK2-Heterodimer vermittelt (32). IL-12 vermittelt die Reifung und Differenzierung von TH1-Zellen, die proinflammatorische Zytokine wie IFN-gamma und TNF-alpha produzieren. Das Zytokin IL-23 reguliert die Reifung von TH-17 Zellen. IL-23 bindet an den JAK2/TYK2 Rezeptor und aktiviert dadurch die JAK2/TYK2/STAT3 Signalkaskade und reguliert so die Ausreifung der TH-17 Zellen. Die Hyperproliferation von Keratinozyten in psoriatischen Läsionen wird durch Zytokine wie IL-17A, IL-17F und TNF-alpha gefördert, die von TH1- bzw. TH17-Zellen produziert werden (34). TYK2 ist somit ein zentraler intrazellulärer Mediator bestimmter Zytokine, die bei der Pathogenese der Psoriasis vulgaris eine Rolle spielen (32). Darüber hinaus haben genomweite Assoziationsstudien gezeigt, dass Genvarianten, die zu einer hypoaktiven TYK2 führen, protektiv gegenüber verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie der Plaque-Psoriasis sind (35). Die selektive Hemmung von TYK2 ohne Beeinflussung von JAK1-3 ist daher in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Therapieforschung von Autoimmunerkrankungen gerückt.

Tyrosinkinase-Inhibitoren können die TYK2 über zwei verschiedene Arten hemmen. Allosterische Inhibitoren setzen an der regulatorischen Domäne (Pseudokinase) an. Dadurch kann es zu keiner Rezeptor- medierten Konformationsänderung der TYK2 kommen. Somit kann ATP nicht an der katalytischen Domäne binden und das Enzym verbleibt in seiner inaktiven Form. Orthosterische kompetitive Tyrosinkinase- Hemmer blockieren die ATP-Bindungsstelle direkt an der katalytischen Domäne. Die regulatorische Domäne weist stärkere strukturelle Unterschiede im Gegensatz zur katalytischen Domäne auf. Dieser Umstand erleichtert es, die Januskinase TYK2 auf der Ebene der regulatorischen Domäne selektiver zu hemmen (33).

Wirkstoff	Zulassung für	Studien zu Psoriasis vulgaris	Assoziierte JAK
Abrocitinib	Atopische Dermatitis (EU)	Phase II	JAK1
Baricitinib	Atopische Dermatitis & rheumatoide Arthritis (EU) Alopecia areata (USA)	Phase II	JAK1/2
Brepocitinib		Phase II	TYK2/JAK1
Deucravacitinib	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (EU)	Phase III	TYK2
Itacitinib	Graft-versus-Host Disease	Phase II	JAK1
Peficitinib	Rheumatoide Arthritis (Japan)	Phase II	JAK3
Ropsacitinib		Phase II	TYK2/JAK2
Solcitinib		Phase II	JAK1
Tofacitinib	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondyloarthritis, Colitis Ulcerosa (EU)	Phase III	JAK1/2/3

Tabelle 2 Übersicht JAK- Inhibitoren

6.7 Manifestationsformen

Die Psoriasis zeigt eine Vielzahl von Erscheinungsformen. Neben der häufigsten Form, der Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, werden die akut-exanthematische Psoriasis und die Gutatta-Psoriasis mit jeweils verschiedenen Unterformen unterschieden (14).

6.7.1 Psoriasis vulgaris

Die chronische Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, auch Plaque-Psoriasis genannt, ist die häufigste klinische Form der Psoriasis. Das klinische Bild der Psoriasis vulgaris ist durch scharf begrenzte, monomorphe, erythematöse Plaques mit silbriger Schuppung gekennzeichnet (14). Die Effloreszenzen variieren in Durchmesser und Ausdehnung der betroffenen Hautareale. Häufig zeigen die Plaques ein symmetrisches Verteilungsmuster (2). Prädilektionsstellen für die Plaque-Psoriasis sind die Streckseiten der Extremitäten, Ellenbogen, Knie, die behaarte Kopfhaut, insbesondere retroaurikulär, die äußeren Gehörgänge, der lumbosakrale und

periumbilikale Bereich und die Rima ani (36). Diese stationären Plaques können über Monate oder Jahre an der gleichen Stelle persistieren (2).

Eine schwere Verlaufsform der Plaque-Psoriasis ist die Psoriasis(sub)erythrodermia. Die Patient*innen weisen dabei einen nahezu vollständigen Befall des Integuments auf. Klinisch manifestiert sich die Maximalvariante durch ein generalisiertes Erythem, Ödeme der Haut, unscharf begrenzte Plaques mit Schuppung (37). Dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild kann mit einem reduzierten Allgemeinzustand und Zeichen systemischer Entzündung (Leukozytose, CRP- Erhöhung, Tachykardie) einhergehen (36).

6.7.2 Psoriasis guttata

Die Psoriasis guttata ist eine akute exanthematische Psoriasis. Zu Beginn der Erkrankung treten punktförmige Erytheme auf, die sich im Verlauf zu tropfenförmigen, erythematösen Effloreszenzen mit zentraler silbriger Schuppung entwickeln. Die Hautveränderungen können über das gesamte Integument einschließlich des Gesichts verteilt sein. Diese Form der Psoriasis tritt vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Sie wird oft nach einer vorangegangenen Streptokokkeninfektion der oberen Atemwege beobachtet (36). Die Psoriasis guttata ist bei Kindern häufig selbstlimitierend, kann aber auch in eine chronische Psoriasis vulgaris übergehen (37).

6.7.3 Psoriasis pustulosa

Bei der Psoriasis pustulosa kommt es zu einer Infiltration von neutrophilen Granulozyten in den subkornealen Bereich der Epidermis. Durch die intraepidermale Ansammlung steriler Leukozyten entstehen sterile Pusteln auf erythematösem Grund (36).

6.7.3.1 Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch-Typ)

Generalisierte Form

Die Psoriasis pustulosa generalisata wird zunehmend als eigene Krankheitsentität gesehen (37). Den Hautveränderungen gehen meist allgemeines Krankheitsgefühl, Schüttelfrost und Fieber voraus. Nach einigen Stunden entwickelt sich ein großflächiges Erythem mit 1-3 mm großen Pusteln. Im Verlauf der Erkrankung können die Pusteln konfluieren (36). An der Mundschleimhaut zeigen sich die Hautveränderungen als weißlich-graue, abschiefernde Plaques (38). Im Verlauf kommt es zu einer ausgeprägten Allgemeinsymptomatik, Hypokalzämie, Hypoalbuminämie, Leukozytose und CRP-Erhöhung im peripheren Blut (36).

6.7.3.2 *Pustulosis palmoplantaris* (Typ Barber- Königsbeck)

Lokalisierte Form

Die Pustulosis palmoplantaris ist eine chronische Entzündung mit sterilen Pusteln an Handflächen und/oder Fußsohlen. Die Pusteln haben in der Regel einen Durchmesser von 2-4 mm und verfärben sich im Verlauf der Erkrankung gelb-bräunlich. Nach ca. 10 Tagen werden sie abgestoßen und hinterlassen groblamelläre, schuppene Erytheme und Hyperkeratosen. Diese Form der Psoriasis bleibt lokal auf die Handflächen und Fußsohlen beschränkt und wird durch Triggerfaktoren wie Rauchen verstärkt (36). Ein kleiner Anteil der Patient*innen, die an Pustulosis palmoplantaris erkrankt sind, weist eine Plaque-Psoriasis an anderen Körperregionen auf. Die Pustulosis palmoplantaris wird mit dem SAPHO-Syndrom in Verbindung gebracht. Dieses Syndrom besteht aus Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis und Osteitis (2).

6.7.4 Psoriasis- Arthritis

Bei der Psoriasis-Arthritis (PsA) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Spondyloarthritis, die mit der Psoriasis assoziiert ist. In den westlichen Ländern wird die Prävalenz der Erkrankung auf 6-420 von 100.000 Personen geschätzt (3) 6-42% der Patient*innen, die an Psoriasis erkrankt sind, sind auch von einer Psoriasis-Arthritis betroffen (39). Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Psoriasis und dem Schweregrad der Psoriasis-Arthritis gefunden. Hingegen war die Psoriasis-Arthritis mit einer bestimmten Verteilungsmuster der Plaques (Kopfhaut, intergluteal und perianal) und dem Vorhandensein von Nageldystrophien assoziiert (39). Veränderungen an den Nägeln treten bei bis zu 90 % der Menschen mit PsA auf, aber nur bei 45 % der Patient*innen mit Schuppenflechte (3). In den meisten Fällen geht die Hauterkrankung der Gelenkentzündung voraus. Bei 10% der Patient*innen verhält es sich umgekehrt. Es wird geschätzt, dass circa 15% der Patient*innen, die an Psoriasis erkrankt sind, an einer undiagnostizierten Psoriasis-Arthritis leiden (39). PsA kann schwierig zu diagnostizieren sein. Die CASPAR-Kriterien wurden entwickelt, um die Diagnose der Psoriasis-Arthritis auch in schwierigen Fällen wie der Psoriasis-Arthritis ohne Schuppenflechte zu ermöglichen (3) . Typischerweise sind bei der Psoriasis-Arthritis die distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Finger und Zehen betroffen. Es kommt zu einem asymmetrischen Befall der großen und kleinen Gelenke. Auch die Wirbelsäule und das Iliosakralgelenk können betroffen sein. Klinisch ist die PsA durch Ödeme, Schmerzen und Steifheit der Gelenke, Bänder und Sehnen (Synovitis und Enthesitis) (3)

gekennzeichnet. Es kann zu einer Beteiligung der Sehnen (Tendinitis), der Sehnenansätze (Enthesitis) und zu Schwellungen der Finger (Daktilitis) (2) kommen.

Es wurden 5 klinische Subtypen der PsA definiert. Der oligoartikuläre Subtyp, der polyartikuläre Subtyp, der distale Subtyp, der axiale/spondyloarthritische Subtyp und die Arthritis mutilans (40). Bei bis zu 20% der Betroffenen kommt es zu dieser schwer destruirenden Form (Arthritis mutilans) der Erkrankung (3).

6.7.5 Spezielle Lokalisationen

6.7.5.1 Kopfhaut- Psoriasis

Die Hauteffloreszenzen stellen sich als scharf begrenzte, stark schuppende, erythematosquamöse und schuppige Plaques dar. Sie treten häufig an der Stirnhaargrenze und der retroaurikulären Haargrenze auf und reichen oft bis etwa 1,5 cm über den Haaransatz hinaus auf die unbehaarte Kopfhaut. In stark befallenen Kopfhautarealen kann es zu Haarausfall (1) kommen. Aufgrund des starken Juckreizes und der durch die Lokalisation bedingten Sichtbarkeit der Hautveränderungen ist die Psoriasis der Kopfhaut mit einer starken psychischen Belastung verbunden (2).

6.7.5.2 Nagel-Psoriasis

Die Nagelpsoriasis entsteht durch das Auftreten von Psoriasisherden in der Nagelmatrix oder im Nagelbett. Bei 30% aller Patient*innen mit Psoriasis kommt es zu einer Beteiligung der Nägel. Bei Patient*innen mit Psoriasis-Arthritis sind es bis zu 70%. Dabei sind die Fingernägel häufiger betroffen als die Zehennägel. Bei der akuten Form der Nagelbeteiligung kommt es zu einer akuten Entzündung und einer daraus resultierenden Verformung der Nagelplatte. Dies kann bis zum Verlust des Nagels führen. Bei der chronischen Form der Psoriasis gibt es drei verschiedene Erscheinungsformen an den Nägeln: die Nagelmatrixpsoriasis (Tüpfelnägel, Onychodystrophie), die Nagelbettepsoriasis (Ölfleckenpsoriasis, Onycholysis psoriatica) und die Nagelpfalzpsoriasis. Bei gleichzeitigem Befall von Nagelmatrix und Nagelbett tritt als Extremform der Nagelpsoriasis der psoriatische Krümel Nagel auf (36).

6.8 Komorbiditäten

Die Psoriasis ist mit einer Reihe von systemischen Erkrankungen assoziiert. Dazu gehören Morbus Crohn, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Depression (3). Auch ein

Zusammenhang mit dem Auftreten maligner Erkrankungen, insbesondere Lymphomen, nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) und malignen Melanomen konnte nachgewiesen werden. Ob das Auftreten maligner Erkrankungen mit der Psoriasis-Erkrankung oder deren Behandlung (Phototherapie, Cyclosporin) zusammenhängt, ist unklar.

All diese Komorbiditäten spielen eine Rolle in der reduzierten Lebenserwartung von Patient*innen mit Psoriasis. Patient*innen, die an Morbus Crohn erkrankt sind, haben ein 7-fach höheres Risiko, an einer Psoriasis zu erkranken. Umgekehrt ist das Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken, wenn bereits eine Psoriasis besteht, 2,9-fach höher (3). Eine Person, die an Psoriasis erkrankt ist, hat ein höheres Risiko, am metabolischen Syndrom zu erkranken. Je schwerer die Psoriasis, desto stärker ist der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen (3).

6.9 Objektivierung des Schweregrads

Für die Diagnostik und die Einteilung des Schweregrades der Psoriasis in leichte, mittelschwere und schwere Psoriasis werden standardisierte und objektivierbare Scoring-Systeme verwendet. Diese standardisierten Index-Skalen werden auch in klinischen Studien bzw. Zulassungsstudien zur Endpunktkontrolle eingesetzt (41).

6.9.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI ist eine quantitative Bewertungsskala zur Messung des Schweregrades psoriatischer Hauterscheinungen (42). Er ist das am häufigsten verwendete Beurteilungsinstrument für Plaque-Psoriasis. Andere Formen der Psoriasis können mit diesem Beurteilungsinstrument nicht beurteilt werden (41). Die klinische Beurteilung der Psoriasis vulgaris erfolgt durch die Bewertung des prozentualen Anteils der betroffenen Körperoberfläche (BSA) und des Erscheinungsbildes der Hautveränderungen (Bewertung auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten) (42). Zur Bestimmung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) werden die Körperareale Kopf, Arme, Rumpf und Beine getrennt beurteilt. Dabei erfolgt eine prozentuelle Abschätzung der betroffenen Flächen. Diese Prozentzahl wird in eine numerische Skala umgewandelt. Der Minimalwert liegt bei 0 und der Maximalwert bei 6 (0= keine Beteiligung, 1= <10%, 2= 10-30%, 3= 30-50%, 4= 50-70%, 5= 70-90% und 6 =90-100%) (41). Für das Erscheinungsbild der Hautveränderungen werden die Intensität des Erythems, die Infiltrationsdicke und die Schuppungsstärke der psoriatischen Läsionen der jeweils betrachteten Körperregion (Kopf,

Arme, Rumpf und Beine) beurteilt. Für die Beurteilung dieser Merkmale kann jeweils eine Punktzahl von 0 bis 4 vergeben werden (0= keine Beteiligung, 1= leichte, 2= mäßige, 3= schwere und 4= sehr schwere psoriatische Merkmale). Die Scores der verschiedenen Körperregionen werden unterschiedlich gewichtet. Der PASI kann einen numerischen Wert zwischen 0 und 72 erreichen. Die Höhe des Wertes korreliert mit dem Schweregrad der Psoriasis (42).

Schmitt et al. definierten 2005 die Einteilung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis anhand des PASI-Scores in folgende Einteilung:

PASI < 7: leichte Plaque-Psoriasis

PASI 7-12: mittelschwere Plaque-Psoriasis

PASI > 12: schwere Plaque-Psoriasis

Die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris verwendet eine andere Klassifikation. Hier wird die Einteilung von *Mrowietz et al.* verwendet, die eine leichte Plaque-Psoriasis mit einem BSA $\leq 10\%$ und einem PASI- und DLQI- Wert ≤ 10 definiert, eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis mit einem PASI > 10 oder einem BSA $> 10\%$ und einem DLQI < 10 . Diese Einteilung wird auch in der klinischen Praxis verstärkt angewendet. Zusätzlich wurde die Definition einer sehr schweren Psoriasis bei einem BSA- oder PASI- oder DLQI-Wert von ≥ 20 beschrieben (43,44). Nach wiederholter Bestimmung des Scores kann der PASI zur Kontrolle der Wirksamkeit einer Therapie verwendet werden. Derzeit gilt ein PASI75-Ansprechen als aktuelles Therapieziel der Psoriasis-Leitlinien (43).

6.9.2 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Der NAPSI ist ein objektiver Score, der zur Beurteilung des Nagelbefalls verwendet wird. Die Nägel werden in Viertel eingeteilt und die Nagelveränderungen nach einem Punktesystem bewertet. Die einzelnen Nägel können mit einem Wert von 0 bis 8 klassifiziert werden. Der maximale Gesamtwert nach Addition aller Nagelwerte beträgt 160, wobei bei jedem Nagel das Nagelbett und die Nagelmatrix bewertet werden. (0= erscheinungsfrei, 1= in 1/4 des Nagels vorhanden, 2= in 2/4 des Nagels vorhanden, 3= in 3/4 des Nagels vorhanden, 4= in 4/4 des Nagels vorhanden: Bewertung jeweils für Nagelmatrix und Nagelbett) (45).

6.9.3 Static Physician's Global Assessment (sPGA)

Das "Physician's Global Assessment", auch "Investigator's Global Assessment" (IGA) genannt, ist ein weiteres Scoring-System, das den Schweregrad der Psoriasis zu einem bestimmten

Zeitpunkt auf einer 6-Punkte-Skala (0-4) oder dynamisch in einer Verlaufskontrolle bewertet. Im Gegensatz zum PASI erfolgt beim PGA keine Bewertung des Ausmaßes der Beteiligung der Körperoberfläche (BSA). Die Beurteilung des Schweregrades erfolgt hier durch eine subjektive Einschätzung der medizinischen Fachkraft unter Berücksichtigung von Faktoren wie Erythem, Dicke und Schuppung der Hautveränderungen der Psoriasis. (0= erscheinungsfrei; 1= fast keine Hauterscheinungen, 2= leichte Psoriasis, 3= leichte bis mittelschwere Psoriasis, 4= mittelschwere Psoriasis, 5= mittelschwere bis schwere Psoriasis, 6= schwere Psoriasis) (46). Der sPGA 0/1, der eine erscheinungsfreie oder nahezu erscheinungsfreie Haut beschreibt, wird häufig als Endpunkt in klinischen Studien zur Messung der Wirksamkeit einer Behandlung gemessen (47).

6.9.4 Scalp- Specific Physician`s Global Assessment (ssPGA)

Hier wird die Psoriasis der Kopfhaut bewertet. Der Score beschreibt den Schweregrad der Hauterscheinungen. Die Bewertung erfolgt auf einer 6-stufigen Skala (0= erscheinungsfrei; 6= sehr starke Beteiligung). Ein ssPGA 0/1 wird auch als Endpunkt in klinischen Studien verwendet. Er zeigt eine erscheinungsfreie oder nahezu erscheinungsfreie Kopfhaut an (47).

6.9.5 Physician Global Assessment- Fingernails (PGA-F)

Der PGA-F wird zur Beurteilung von Nagelbett- und Nagelmatrixveränderungen der Fingernägel bei Psoriasis-Patient*innen verwendet. Die Psoriasis an den Fingernägeln kann in 5 verschiedene Score-Kategorien eingeteilt werden: 0= unauffällig, 1= minimal, 2= leicht, 3= mittelschwer, 4= schwer (48).

6.9.6 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Zur Beurteilung des Einflusses der Psoriasis vulgaris auf die Lebensqualität der Betroffenen wird ein Patient*innen-Fragebogen mit 10 Fragen herangezogen. Dabei wird der Einfluss der dermatologischen Erkrankung auf Lebenssituationen wie Arbeit, Freizeitaktivitäten und soziale Beziehungen abgefragt (43). Der DLQI kann auf einer Skala von 0 bis 30 ausgedrückt werden. Je niedriger der ermittelte Wert ist, desto geringer sind die Einschränkungen im Alltag und desto höher wird die Lebensqualität für den*die Patient*in eingeschätzt.

0-1= keine Beeinträchtigung der Lebensqualität

2-5= leichte Beeinträchtigung der Lebensqualität

5-10= mäßige Beeinträchtigung der Lebensqualität

11-20= starke Beeinträchtigung der Lebensqualität

21-30= sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität (49)

Die S3-Leitlinie empfiehlt ein DLQI-Therapieziel von 0 oder 1 für die Behandlung der Psoriasis vulgaris (43).

6.10 Therapie der Psoriasis

Die Therapie der Psoriasis vulgaris zielt auf eine Erscheinungsfreiheit und eine Verbesserung der Lebensqualität ab. Gemäß den S3-Leitlinien wird daher ein PASI75-Ansprechen und ein DLQI von 0 oder 1 am Ende der Induktionsphase angestrebt. Als Minimalziel wird das Erreichen eines PASI50 definiert. Kann dies nicht erreicht werden, soll eine Dosissteigerung, eine Verkürzung der Dosisintervalle, ein Wechsel auf eine Kombinationstherapie oder ein Therapiewechsel erfolgen (43).

Die Basistherapie der Psoriasis vulgaris besteht aus wirkstofffreien Salben. Den Salben können keratolytische Wirkstoffe wie Harnstoff und Salicylsäure (jeweils in einer Konzentration von 0-3 %) zugesetzt werden. Basistherapeutika werden zur Behandlung der leichten ($\text{PASI} \leq 10$ bzw. $\text{BSA} \leq 10$ und $\text{DLQI} \leq 10$) und mittelschweren bis schweren ($\text{PASI} > 10$ bzw. $\text{BSA} > 10$ und $\text{DLQI} < 10$) Psoriasis vulgaris eingesetzt (43). Zusätzlich kann bei Bedarf eine begleitende psychosoziale Therapie und eine begleitende Klimatherapie (Meer, Sonne) (4,43) durchgeführt werden.

Zur Behandlung der leichten Plaque-Psoriasis ist eine topische Therapie indiziert. Dazu gehören Dithranol, Vit-D3-Analoga, Calcineurin-Inhibitoren (off-label) und Glukokortikoide. Letztere sollten jedoch auf eine Kurzzeittherapie beschränkt bleiben. Um den Einsatz von Glukokortikoiden zu minimieren, werden diese häufig in Kombination mit Vit-D3-Analoga eingesetzt. Bei Vit-D3-Analoga ist je nach Präparat auf die Tages- bzw. Wochenhöchstdosis zu achten, da bei Überdosierung die Gefahr der Entwicklung einer Hypercalciämie besteht (1). Aufgrund der hautreizenden Wirkung (Rötung, Brennen und Verfärbung) (2) erfolgt die Behandlung mit Dithranol häufig stationär. Die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus werden off-label an problematischen Körperstellen wie Gesicht, Intertrigo und Genito-Anal-Bereich eingesetzt (50).

Bei Nichtansprechen auf die Lokalthherapie mit topischen Wirkstoffen oder einem BSA $\geq 10\%$ und/oder einem DLQI ≥ 10 ist eine Phototherapie oder systemische Therapie indiziert. Diese Therapie sollte jedoch erst nach Ausschöpfung der für die Psoriasis vulgaris zur Verfügung stehenden Lokalthérapeutika erfolgen. Zur Phototherapie werden UVB- oder PUVA-Strahlen eingesetzt. Acitretin, Cyclosporin, Fumarate und Methotrexat stehen für die systemische Therapie zur Verfügung. Bei unzureichendem Therapieerfolg oder Kontraindikationen können Apremilast oder Biologika eingesetzt werden. Eine kombinierte UVB-Phototherapie mit den systemischen Wirkstoffen Acitretin und Methotrexat ist möglich. Bei schweren Verlaufsformen kann zusätzlich zur systemischen Therapie eine topische Therapie indiziert sein (43).

6.10.1 Systemtherapie

6.10.1.1 Acitretin

Acitretin ist ein Vitamin-A-Derivat, das durch die Bindung an Retinoid-Rezeptoren die Zellproliferation und -differenzierung beeinflusst. Dies führt zu einer Verminderung der Verhornung der psoriatischen Plaques und zu einer Verkleinerung der Talgdrüsen (2). In Europa ist Acitretin zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris zugelassen. Insbesondere bei pustulöser und erythrodermischer Psoriasis wurde eine Verbesserung der Symptome beobachtet (1). Acitretin sollte nicht in Kombination mit Methotrexat, anderen oralen Retinoiden, Tetracyclinen oder Vitamin A verabreicht werden (1,51). Acitretin ist als teratogen bekannt und darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur bei zuverlässiger Anwendung von Verhütungsmitteln angewendet werden. Diese Vorsichtsmaßnahme gilt auch noch drei Jahre nach Absetzen der Acitretin-Therapie, da sich der Wirkstoff aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften im Fettgewebe akkumuliert und so seine Metabolisierung verlangsamt (1,2). Darüber hinaus können bei der Behandlung mit Acitretin unerwünschte Nebenwirkungen wie Cheilitis, Pruritus und Xerodermie auftreten (1). Unter der Behandlung mit Acitretin sollten regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden, da es zu Veränderungen der Laborparameter kommen kann (Anstieg der Lebertransaminasen, Triglyceride, Cholesterin und Kreatinin im Serum) (2).

6.10.1.2 Cyclosporin A

Cyclosporin ist ein indirekter Calcineurin Inhibitor und wirkt immunsuppressiv. Es verhindert die Induktion der Aktivierung aktiver T-Helferzellen und hemmt dadurch die Ausschüttung immunstimulierender Zytokine wie IL-2 und Interferon- γ . Dies normalisiert Proliferation,

Differenzierung und Verhornung der Epidermiszellen (2). Cyclosporin wird vorwiegend zur Abstoßungsprophylaxe bei Organtransplantationen eingesetzt (52). Des Weiteren findet der Wirkstoff Anwendung bei Patient*innen mit schwerer, therapieresistenter Psoriasis vulgaris, wobei klinische Erfolge bereits nach Tagen bis wenigen Wochen beobachtet werden können (1,2). Zur Behandlung der Psoriasis wird eine Dosierung von 2,5 mg/kg KG p.o. zweimal täglich empfohlen. Bei Behandlungserfolg kann die Tagesdosis auf eine Erhaltungsdosis reduziert werden (52). Aufgrund der nephro- und hepatotoxischen Eigenschaften (2) von Cyclosporin werden regelmäßige Laborkontrollen empfohlen. Bei Langzeitgabe von Cyclosporin ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da das Auftreten von Lymphomen und Karzinomen beobachtet wurde (1).

6.10.1.3 Fumarsäureester/ Dimethylfumarat

Fumarsäureestergemische bestehen aus Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Calcium-, Magnesium- und Zinksalz (53). Sie sind nur in Deutschland bereits seit 1994 zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen. Seit Ende 2017 ist auch die Monosubstanz Dimethylfumarat in Europa zugelassen (43). Der pharmakologische Wirkmechanismus von Fumarsäureestern ist noch weitgehend unbekannt, es wird jedoch eine immunmodulatorische Wirkung auf aktivierte T-Zellen und eine antiproliferative Wirkung auf Lymphozyten vermutet (1). Als Nebenwirkung wurde unter Fumarsäureestern eine Flush-Symptomatik beobachtet. Mit zunehmender Therapiedauer wird ein Nachlassen dieser Symptomatik beobachtet. Auch Symptome wie Übelkeit, Durchfall und Magenkrämpfe werden unter Fumarsäureestern gehäuft berichtet (1). Vor Beginn und während der Therapie sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich, da unter Fumarsäureestern Veränderungen der Laborparameter wie Eosinophilie, Lymphopenie und Kreatininerhöhung auftreten können (4,53). Fumarsäureester haben in der Langzeittherapie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis gezeigt. Sie können in Kombination mit anderen Therapieoptionen verabreicht werden, eine Kombination mit topischen Fumarsäurederivaten, systemischen Kortikosteroiden, Methotrexat und Cyclosporinen sollte jedoch vermieden werden (1).

6.10.1.4 Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäure-Antagonist, durch den das Enzym Dihydrofolatreduktase kompetitiv und reversibel gehemmt wird. Der Wirkstoff wird seit mehr als 50 Jahren (54,55) zur Behandlung der Psoriasis vulgaris eingesetzt. Es wird empfohlen, MTX subkutan zu verabreichen, um eine höhere Bioverfügbarkeit zu erreichen und das Risiko einer

Überdosierung zu minimieren. Bei guter Verträglichkeit kann MTX über Jahre als Dauertherapie eingesetzt werden. Die Anwendung des Wirkstoffes ist jedoch mit einigen Kontraindikationen und Nebenwirkungen verbunden. Absolute Kontraindikationen sind unter anderem alkoholische Hepatopathie, chronischer Alkoholabusus, Leukopenie, Thrombozytopenie, Schwangerschaft und Stillzeit. Das Risiko einer MTX-Toxizität kann durch die gleichzeitige Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Salicylate, Sulfonamide, Penicillin und Tetracycline) erhöht werden (56).

6.10.1.5 Apremilast

(Second-line-Therapie)

Apremilast ist ein oraler Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Hemmer, der intrazellulär immunmodulierend wirkt, indem er pro- bzw. anti-inflammatorische Zytokine hemmt bzw. induziert (2). Der Wirkstoff ist als Zweitlinienpräparat zugelassen. Das bedeutet, dass eine Verordnung nur erfolgen darf, wenn Präparate der Erstlinientherapie keinen Behandlungserfolg gezeigt haben oder kontraindiziert sind (4). Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris wird eine Tagesdosis von 30 mg zweimal täglich empfohlen. Anfänglich sollte ein einschleichendes Dosierungsschema eingehalten werden (57). Unter Apremilast kann es anfänglich zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen (2,4) kommen.

6.10.1.6 Biologika

Biologika werden biotechnologisch hergestellt und hemmen gezielt immunvermittelte Signalwege, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungsprozessen (2) bei der Psoriasis vulgaris verantwortlich sind. Die monoklonalen Antikörper und Fusionsproteine wirken spezifisch auf Zielmoleküle wie T-Zellen und Zytokine (4). Sie setzen extrazellulär an der IL-23/Th-17-Achse oder am TNF-alpha-Signalweg an und hemmen IL-17, IL-23 und TNF-alpha. Durch ihren zielgerichteten Wirkmechanismus bei guter Wirksamkeit und hoher Sicherheit stellen Biologika eine gute Therapieoption für den Langzeitbedarf dar (*Etanecerpt 50 mg s.c. zweimal wöchentlich PASI75: 75,3% - Woche 12 & 51% Woche 96; Ustekinumab: 62,7% (45 mg) und 72,2% (90 mg) nach 3 Jahren*) (58–60). Die Verordnung von Biologika ist jedoch nur therapieresistenten Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer, therapieresistenter Psoriasis vulgaris vorbehalten, da die Herstellung hohe Kosten verursacht (2).

Die für die Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassenen Wirkstoffe lassen sich in drei Gruppen einteilen: Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Hemmer, Interleukin (IL)-17-Hemmer und IL-23-Hemmer.

TNF-alpha-Inhibitoren: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab-pegol, Etanercept

IL-17-Inhibitoren: Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab, (Bimekizumab)

IL-23-Inhibitoren: Guselkumab, Risankizumab (Tildrakizumab, Mikrikizumab) (4)

6.10.1.7 Januskinase-Inhibitoren

Abrocitinib (PF 04965842)

Abrocitinib ist ein oraler, selektiver JAK1-Inhibitor (61,62). Der Wirkstoff besitzt eine höhere Selektivität für JAK1 gegenüber den anderen Enzymen der Januskinase-Familie (JAK2 28-fach, JAK3 >240-fach, TYK2 43-fach). Abrocitinib hemmt die Signaltransduktion von Zytokinen (u.a. IL-2, IL-4, IL-6, IL-21), die durch Januskinase-Heterodimere vermittelt werden, an denen JAK1 beteiligt ist. Die Signalübertragung durch die JAK-Paare JAK2-JAK2 und JAK2-TYK2 wird nicht gehemmt (63). Der Wirkstoff wurde in klinischen Studien bei Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis und Prurigo nodularis (64) getestet. Seit Dezember 2021 ist Abrocitinib in der EU für Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen (65). Bei dieser Indikation wird der Wirkstoff in einer Anfangsdosis von 200 mg QD p.o. verabreicht und anschließend auf eine Erhaltungsdosis von 100 mg QD oder eine niedrigere Dosis reduziert. Eine Initialdosis von 100 mg QD wird bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse (VTE), schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) oder malignen Erkrankungen empfohlen (63).

Baricitinib (LY3009104)

Baricitinib ist ein oraler, selektiver und reversibler JAK1- und JAK2-Inhibitor. In geringerem Maße kommt es auch zu einer Hemmung der Januskinasen TYK2 und JAK3 (Bindungsaffinität JAK1, JAK2 > TYK2, JAK3) (26,66,67). Die Wirksamkeit von Baricitinib wird unter anderem durch die Blockade der IL-6 Signaltransduktion (67) erreicht. In der Europäischen Union ist der Wirkstoff zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) bei adulten Patient*innen zugelassen. In den USA wurde Baricitinib im Jahr 2022 von der Food and Drug Administration

(FDA) zur Behandlung der schweren Alopecia areata (68) zugelassen. Für die Behandlung dieser Krankheitsbilder beträgt die empfohlene Dosis jeweils 4 mg pro Tag. Eine Dosierung von 2 mg pro Tag wird bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für venöse Thrombosen, malignen Erkrankungen und schwere kardiale Komplikationen (MACE) empfohlen (67).

Itacitinib (INCB039110)

Itacitinib ist ein oraler, hochwirksamer selektiver JAK1-Hemmer, der >20-mal selektiver gegen JAK2 und >100-mal selektiver gegen JAK3, TYK2 wirkt (69,70). Itacitinib zeigt Wirksamkeit gegen die IL-2-induzierte Proliferation von T-Zellen und die Zytokin-induzierte Produktion von proinflammatorischen Faktoren wie IL-17 und das Monozyten-chemotaktische Protein1 (70). Der Wirkstoff ist Gegenstand laufender Studien, in denen er zur Behandlung von Krankheiten wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom und von Lymphomen (71) getestet wird. Im Jahr 2018 wurde Itacitinib in der EU für die Behandlung der Graft-versus-Host Disease (GvHD) zugelassen (72).

Solcitinib (GSK2586184)

Solcitinib ist ein oraler, kompetitiver JAK1-Inhibitor. Er weist eine 11-, 55- und 23-fach höhere Selektivität für JAK1 im Vergleich zu JAK2, JAK3 und TYK2 auf (73). Der Wirkstoff wurde neben Psoriasis vulgaris auch in Studien zu systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Colitis ulcerosa getestet. Weitere Studien zur Behandlung von SLE wurden aufgrund unerwünschter Ereignisse (erhöhte Leberenzyme in 6 Patient*innen und ein bestätigter Fall des DRESS-Syndroms: Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen) nicht durchgeführt (69,74).

Peficitinib (ASP015K)

Peficitinib ist ein oraler panJAK-Inhibitor der neuen Generation mit einer höheren Selektivität für JAK3 im Vergleich zu JAK1, JAK2 und JAK2 (69,75). Der Wirkstoff wurde bereits von der japanischen Arzneimittelbehörde PMDA für die Behandlung von rheumatoider Arthritis im Jahr 2019 und in Korea im Jahr 2020 zugelassen. Peficitinib wurde auch für die Behandlung von Colitis ulcerosa und Graft-versus-Host-Disease untersucht. Die Forschung in diesen Bereichen wurde jedoch eingestellt (76). Bei der rheumatoiden Arthritis soll der Wirkstoff laut PMDA je

nach Patient*in und Symptomkonstellation in einer Dosierung von 100-150 mg QD eingenommen werden (76).

Tofacitinib (CP-690,550)

Tofacitinib gehört zur Gruppe der JAK-Inhibitoren der ersten Generation und ist der erste JAK-Inhibitor, der für die Behandlung einer Autoimmunerkrankung zugelassen wurde (69). Der Wirkstoff ist ein JAK1/JAK3-Inhibitor, der in geringerem Maße auch JAK2 hemmt. Er weist eine >20-fache Selektivität für JAK3 im Vergleich zu JAK2 auf (28). Tofacitinib wurde von der EMA zur Therapie der moderaten bis schweren rheumatoider Arthritis, aktiven Psoriasis-Arthritis, ankylosierenden Spondyloarthritis und mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa zugelassen. Für die Behandlung der ankylosierenden Spondyloarthritis, der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis-Arthritis wird eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich empfohlen. Bei der rheumatoiden Arthritis und der psoriatischen Arthritis kann nach einer initialen Behandlungsphase auf ein 11 mg Retard-Präparat umgestellt werden. Zur Behandlung der Colitis ulcerosa wird Tofacitinib zunächst in einer Dosis von 10 mg zweimal täglich verabreicht. Danach sollte Tofacitinib auf 5 mg BID reduziert werden. Bei Patient*innen, die älter als 2 Jahre sind, wurde Tofacitinib zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen psoriatischen Arthritis gegeben (77).

6.10.1.8 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Brepocitinib (PF-06700841)

Bei Brepocitinib handelt es sich um einen selektiven dualen TYK2/JAK1-Inhibitor, der oral verabreicht wird. Er bindet kompetitiv an die katalytische Domäne der Enzyme TYK2 und JAK1 und mit geringerer Selektivität auch an JAK2 und JAK3. Dadurch wird hauptsächlich die Expression der Zytokine IFN-alpha und IFN-beta gehemmt (32,33,78). Der Wirkstoff wurde auch bei Patient*innen mit Psoriasis- Arthritis, Alopecia areata und in topischer Form bei atopischer Dermatitis (32) erforscht.

Deucravacitinib (BMS-986165)

Deucravacitinib ist ein hoch-selektiver, allosterischer TYK2-Inhibitor. Er ist der weltweit erste zugelassene Wirkstoff seiner Klasse (Tyrosinkinase-Inhibitor) (79). Deucravacitinib zeigte eine >100-fach höhere Selektivität für TYK2 im Vergleich zu JAK1/3 und eine >2000-fach höhere

Selektivität für JAK2 (80). Der Wirkstoff bindet an die regulatorische Domäne der Tyrosinkinase 2 und verhindert eine rezeptorvermittelte Konformationsänderung des Enzyms. Dadurch kann ATP nicht an die ATP-Bindungsstelle der katalytischen Domäne binden und TYK2 bleibt inaktiv. Im Gegensatz zu den bisherigen TYK2/JAK1-3-Inhibitoren, die an der katalytischen Domäne angreifen, setzt Deucravacitinib an einer anderen Stelle an. Die Hemmung von TYK2 greift in die Signaltransduktion von IL-23, IL-12 und Typ-1-IFN ein (32,80).

In den USA wurde Deucravacitinib im September 2022 erstmals zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen (79). Die Europäische Arzneimittelkommission (EMA) sprach im März 2023 eine Zulassung des Wirkstoffs für die Behandlung von Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis aus (81). Dabei soll Deucravacitinib in einer Dosierung von 6 mg einmal täglich eingenommen werden. Bei Patient*innen über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung notwendig (80).

Ropsacitinib (PF06826647)

Ropsacitinib ist ein oraler dualer TYK2/JAK2-Inhibitor. Er ist auf die katalytische Domäne gerichtet und wirkt somit als kompetitiver orthosterischer Inhibitor. Ropsacitinib zeigt eine erhöhte Selektivität für TYK2 gegenüber JAK2 (32,82). Eine Phase-I-Studie zeigte eine gute Verträglichkeit und geringere Krankheitsaktivität unter 4-wöchiger Applikation von Ropsacitinib (100 mg bzw. 400 mg) bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis (83).

7 MATERIAL UND METHODEN

Die medikamentöse Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis ist mit Einschränkungen verbunden. Zu diesen zählen eine niedrige Compliance der Patient*innen durch parenterale Applikationsformen, ungünstige Nebenwirkungsprofile sowie Wirksamkeitsverluste über längere Zeiträume. In aktuellen Studien werden neue Wirkmechanismen wie die Hemmung der Tyrosinkinase 2 untersucht, um diese Limitationen zu minimieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Datenlage zu Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Therapie der Psoriasis vulgaris zu geben und die Frage zu beantworten, ob Tyrosinkinase-Inhibitoren als sichere und verträgliche Therapiealternative etabliert werden können. Darüber hinaus werden Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Januskinase-Inhibitoren und Methotrexat hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen verglichen und die Ergebnisse interpretiert.

Für die Erstellung dieser Arbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Datenbanken wie Pubmed, clinicaltrials.gov, Cochrane Library und Google Scholar wurden genutzt, um Daten zu sammeln. In die Analyse wurden 16 randomisierte, placebokontrollierte Phase-II- oder Phase-III-Studien mit der Behandlungsindikation Plaque-Psoriasis bzw. Psoriasis, einer Patient*innenkollektivanzahl >50 Patient*innen und einer peroralen Darreichungsform des Wirkstoffs eingeschlossen und beschrieben. Für den folgenden Wirkstoffvergleich wurden nur Studien (n=13) mit einer Studiendauer von 12, 16 oder 52 Wochen eingeschlossen.

Die statistische Analyse umfasste die Berechnung der Odds Ratio (OR) der jeweiligen Wirkstoffgruppe mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (CI), um den Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen zu quantifizieren. Die ermittelten Ergebnisse wurden anschließend in Form eines Forest Plot grafisch dargestellt.

Es wurden Fallberichte, Metaanalysen und Übersichtsarbeiten in deutscher, englischer und spanischer Sprache berücksichtigt. Zusätzlich wurde Fachliteratur aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz einbezogen. Zur Darstellung der aktuellen Leitlinien wurde die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris herangezogen.

8 ERGEBNISSE - RESULTATE

8.1 Januskinase-Inhibitoren

8.1.1 Abrocitinib (PF 04965842)

8.1.1.1 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

Im Jahr 2014 wurde eine Phase-II-Studie (61) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis publiziert. Die Priorität der Wirkstoffentwicklung wurde von den Auftraggebenden der Studie auf die Therapie von Patient*innen mit atopischer Dermatitis geändert. Die Studie wurde im Juni 2015 vorzeitig beendet.

In die doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurden insgesamt 59 Patient*innen eingeschlossen und in vier Studiengruppen randomisiert. Abrocitinib wurde in einer Dosierung von 200 mg QD, 400 mg QD oder 200 mg BID p.o. verabreicht und gegen Placebo getestet. Der Wirkstoff wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen appliziert. Daran schloss sich eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase an. Als primären Endpunkt definierten *Schmieder et al.* (61) eine Verbesserung des PASI-Scores im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 4. Zu den sekundären Endpunkten zählten unter anderem der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung des PASI um mindestens 75%, ein PGA0/1-Ansprechen und eine Verbesserung des Scores im *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) in den Wochen 1 bis Woche 8.

Wirksamkeit nach 4 bzw. 8 Wochen

Es konnte keine signifikante Verbesserung des PASI75- bzw. PGA0/1-Ansprechens bei Patient*innen unter Abrocitinib gegenüber Placebo beobachtet werden. Die Wirkung von Abrocitinib zeigte sich dosisabhängig. Die größten Verbesserungen waren bei Patient*innen zu verzeichnen, die mit 200 mg BID behandelt wurden. In Woche 4 wurde eine 75%ige Verbesserung im PASI bei 17% (200 mg QD), 50% (400 mg QD) und 60% (200 mg BID) der Patient*innen in der Abrocitinib-Gruppe dokumentiert. In der Placebogruppe wurde bei 17% ein PASI75-Ansprechen erreicht. In Woche 8, vier Wochen nach Absetzen des Wirkstoffs, lagen die entsprechenden Ergebnisse bei 9,1%, 18,2% und 25% unter Abrocitinib vs. 25% unter Placebo. Ein größerer Anteil der Patient*innen, die mit Abrocitinib behandelt wurden, konnte in Woche 4 eine Verbesserung des Hautbildes auf einen PGA-Score von 0 oder 1 erreichen als Patient*innen in der Placebogruppe. Das PGA 0/1-Ansprechen betrug 42%, 58% bzw. 70%

(200 mg QD, 400 mg QD bzw. 200 mg BID) in den Abrocitinib-Gruppen gegenüber 17% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe. In Woche 8, am Ende des Beobachtungszeitraums, betragen die entsprechenden Werte 27%, 46% bzw. 38% in den Abrocitinib- Gruppen gegenüber 25% in der Placebo-Gruppe (61).

Sicherheit

In Bezug auf die Sicherheit des Wirkstoffs wurde in den Dosisgruppen 400 mg QD und 200 mg BID eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (TEAE) im Vergleich zu Placebo und 200 mg QD beobachtet. Die TEAEs waren im Allgemeinen von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Es wurden keine sAEs beobachtet. Nausea und Kopfschmerzen traten in allen Studiengruppen am häufigsten auf, mit der höchsten Inzidenz bei Patient*innen mit einer Dosierung unter 400 mg. Infektionen traten in der Abrocitinib-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe. Schwere Infektionen wurden nicht beobachtet.

Bei der Betrachtung der Laborwerte zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von Neutropenien und Thrombozytopenien unter Abrocitinib. Darüber hinaus wurden in allen Verumgruppen Veränderungen der LDL-, HDL- und Gesamtcholesterinwerte beobachtet. Nach Beendigung der Interventionsphase normalisierten sich die Werte wieder. Veränderungen der Laborparameter traten am häufigsten in der Dosisgruppe 200 mg BID auf.

Hinsichtlich der definierten Endpunkte erwies sich die Behandlung mit 200 mg Abrocitinib QD als am wirksamsten. Allerdings wurden in dieser Dosisgruppe auch die meisten AEs und Zytopenien beobachtet (61).

In JADE- MONO 2, einer Phase-III-Studie (62), wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von 200 mg QD und 400 mg QD Abrocitinib p.o. bei Patient*innen mit atopischer Dermatitis getestet. In dieser Studie wurde, wie auch in der Studie von *Schmieder et al.* (61), ein dosisabhängiger Anstieg des HDLs und LDLs im Vergleich zu Placebo beobachtet. Zusätzlich wurden bei beiden Dosierungen erhöhte Kreatinkinase-Werte beobachtet. Unter 200 mg QD trat bei einer Person eine Thrombozytopenie auf. Es wurden keine Veränderungen der Hämoglobinwerte und der Anzahl der neutrophilen Granulozyten beobachtet.

8.1.2 Baricitinib (LY3009104)

8.1.2.1 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

Papp et al. (66) publizierten im Jahr 2016 eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis. Insgesamt wurden 429 Patient*innen in fünf Gruppen randomisiert. Die Studie war in Teil A (12 Wochen) und Teil B (12 Wochen) unterteilt. In Teil A wurde Baricitinib in einer Dosierung von 2 mg QD, 4 mg QD, 8 mg QD und 10 mg QD p.o. über 12 Wochen verabreicht und gegen Placebo getestet. Nach 12 Wochen wurden die Patient*innen je nach prozentualer Verbesserung des PASI-Wertes entweder in eine andere Dosisgruppe randomisiert, behielten die gleiche Dosis bei oder wurden aus der Studie ausgeschlossen. In Teil A wurde der Anteil an Patient*innen mit einer Verbesserung im PASI um mindestens 75% als primärer Endpunkt festgelegt. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten der Anteil der Patient*innen mit einem Score von 0 oder 1 (klares oder fast klares Hautbild) im *Physician Global Assessment* (PGA), Verringerungen des Juckreizes, gemessen mit der *Worst Itch Numeric Rating Scale*, und Veränderungen (minimal clinically important difference/MCID =5 Punkte Verringerung im DLQI) der Lebensqualität, gemessen mit dem *Dermatology Life Quality Index* in Woche 12.

Wirksamkeit nach 12 Wochen

Nach Woche 12 erreichten signifikant mehr Patient*innen der Verumgruppen 8 mg QD ($p < 0,05$) und 10 mg QD ($p < 0,001$) ein PASI75-Ansprechen. 28,6% der Patient*innen mit 2 mg Baricitinib QD, 28,6% der Patient*innen mit 4 mg Baricitinib, 42,9% der Patient*innen mit 8 mg Baricitinib, 54,1% der Patient*innen mit 10 mg Baricitinib QD und 14,7% der Placebogruppe erreichten einen entsprechenden PASI-75 Wert. Einen PGA- Wert von 0 oder 1 konnten signifikant mehr Patient*innen in der 10 mg Baricitinib QD Dosisgruppe ($p < 0,05$) gegenüber Patient*innen in der Placebogruppe in Woche 8 und Woche 12 erreichen. Die PGA 0/1 Ansprechraten betragen 15,6%, 25%, 29,7% und 34,8% in den Baricitinib 2 mg QD, 4 mg QD, 8 mg QD und 10 mg QD Gruppen. Dem stehen 14,7% der Patient*innen in der Placebogruppe gegenüber. Signifikant mehr Patient*innen aller Baricitinib- Gruppen konnten in Woche 12 eine Reduktion um mindestens 5 Punkte (MCID) im DLQI erzielen als in der Placebo- Gruppe (66).

Sicherheit

In den Baricitinib-Gruppen 8 mg QD und 10 mg QD wurde im Vergleich zu den Patient*innen, die mit Placebo behandelt wurden, ein erhöhtes Auftreten von AEs beobachtet. Die häufigste Ursache für TEAEs waren Infektionen, wobei Nasopharyngitis am häufigsten auftrat. Die Häufigkeit von Infektionen war in der Baricitinib- und der Placebogruppe vergleichbar. Schwere Nebenwirkungen (sAEs) waren selten. In Teil A wurde in jeder Studiengruppe eine sAE beobachtet.

Bis Woche 12 wurde unter Baricitinib eine Abnahme der Neutrophilenzahl und des Hämoglobins beobachtet. Außerdem kam es zu einem leichten Anstieg der Lipidwerte und einer Erhöhung der Kreatinkinase. Das Auftreten dieser Laborparameterveränderungen wurde bei Patient*innen, die mit 8 mg QD oder 10 mg QD behandelt wurden, häufiger beobachtet als bei Patient*innen, die mit einer niedrigeren Dosierung behandelt wurden (66).

8.1.3 Itacitinib (INCB039110)

8.1.3.1 Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit

Im Jahr 2016 publizierten *Bisonette et al.* (70) die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie zu Sicherheit und Wirksamkeit von Itacitinib bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Psoriasis vulgaris. In dieser Studie wurden insgesamt 50 Patient*innen in vier Itacitinib-Dosisgruppen und eine Placebo-Gruppe randomisiert. Itacitinib wurde oral in einer Dosierung von 100 mg QD, 200 mg QD, 200 mg BID oder 600 mg QD über 28 Tage verabreicht. Der primäre Endpunkt war die mittlere prozentuale Veränderung des *Physician Global Assessment* im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 4. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patient*innen mit einem Score von 0 oder 1 im PGA sowie der Anteil der Patient*innen mit einem PASI 75-Ansprechen.

Wirksamkeit nach 4 Wochen

In dieser Studie (51) zeigte ein signifikant größerer Anteil an Patient*innen unter 600 mg QD ein PASI75 und PGA0/1-Ansprechen gegenüber Placebo in Woche 4. In Woche 4 betrug der Anteil der Patient*innen mit einer 75%igen Verbesserung im PASI-Score 11,1%, 0%, 22,2% bzw. 27,3% in den Itacitinib-Gruppen 100 mg QD, 200 mg QD, 200 mg BID bzw. 600 mg QD ($p=0,093$). In der Placebo-Gruppe konnte kein*e Patient*in ein PASI-75-Ansprechen erreichen.

11,1% (100 mg QD), 22,2% (200 mg QD), 33,3% (200 mg BID; $p=0,063$) und 45,5% (600 mg QD; $p=0,014$) der Patient*innen in der Verumgruppe gegenüber 0% in der Placebogruppe konnten ein PGA 0/1 Ansprechen in Woche 4 beobachten. Es wurde ein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo in den Dosisgruppen 200 mg BID und 600 mg QD beobachtet (70).

Sicherheit

Nach 4 Wochen traten bei insgesamt 50% ($n=19$) der mit Itacitinib behandelten Patient*innen mindestens eine TEAE auf. In der Placebogruppe waren es 33,3% ($n=4$). Alle UAW waren mild bis moderat ausgeprägt. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Bei den Laborparametern wurde ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase und der Lipidwerte in der Verumgruppe beobachtet (70).

8.1.4 Solcitinib (GSK2586184)

8.1.4.1 Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Phase-II-Studie (73) zu Wirksamkeit und Sicherheit von Solcitinib bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wurde von *Ludbrook et al.* im Jahr 2016 publiziert. Es wurden 68 Patient*innen in die randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie eingeschlossen. Solcitinib wurde in einer Dosierung von 100 mg QD, 200 mg QD und 400 mg QD p.o. über 12 Wochen verabreicht und gegen Placebo getestet. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patient*innen mit einer mindestens 75%igen Verbesserung im *Psoriasis Area and Severity Index* in Woche 12 definiert. Zu den sekundären Endpunkten zählten das Erreichen einer Verbesserung des Hautbildes auf 0 oder 1 (klares oder fast klares Hautbild) im PGA und Veränderungen von mindestens 5 Punkten (MCDI) im *Dermatology Life Quality Index*.

Wirksamkeit nach 12 Wochen

Es wurden dosisabhängige Verbesserungen hinsichtlich der primären Endpunkte beobachtet. In Woche 12 konnte ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen in der 400 mg BID-Dosisgruppe ein PASI75-Ansprechen erreichen. Unter 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg und Placebo wurde ein PASI75- Ansprechen nach Woche 12 bei 13%, 25%, 57% bzw. 0% der Patient*innen beobachtet. Eine Verbesserung auf ein klares oder fast klares (0 oder 1) Hautbild

im PGA wurde bei 7% unter 100 mg QD, 25% unter 200 mg QD und 43% unter 400 mg QD Solcitinib beobachtet. In der Placebogruppe konnte kein*e Patient*in (0%) ein PGA 0/1 Ansprechen erreichen (73,84).

Sicherheit

Bis zur 16. Woche zeigte sich in allen Studiengruppen eine ähnliche Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (AEs). Es konnte kein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen dem Wirkstoff und der Inzidenz der beobachteten AEs festgestellt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Nausea, Kopfschmerzen und Diarrhoe. Es wurde keine erhöhte Infektionsrate bei Patient*innen unter Solcitinib gegenüber Patient*innen, die mit Placebo behandelt wurden, beobachtet. Im Beobachtungszeitraum traten 5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, von denen 2 als behandlungsbedingt eingestuft wurden (n=1 Harnleitersteine 100 mg BID; n=1 schwere Thrombozytopenie 400 mg BID). In dieser Studie wurden keine weiteren Thrombozytopenien oder Veränderungen der durchschnittlichen Thrombozytenzahl beobachtet. Während der Behandlung mit Solcitinib wurde ein leichter Anstieg des Gesamtcholesterins und eine leichte Abnahme des Hämoglobins beobachtet. Ab Woche 2 wurde ein Anstieg des Serumkreatinins dokumentiert. Keine dieser Veränderungen der Laborparameter wurde als klinisch relevant eingestuft (73).

8.1.5 Peficitinib (ASP015K)

8.1.5.1 Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit

Eine 2015 von *Papp et al.* (75) im *British Journal of Medicine* veröffentlichte Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIa-Studie. Es wurden insgesamt 120 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Die Teilnehmer*innen erhielten 10 mg BID, 25 mg BID, 60 mg BID, 100 mg BID, 50 mg QD Peficitinib oder ein Placebo-Präparat über einen Zeitraum von 6 Wochen. An Tag 14 und 42 wurden Hautbiopsien entnommen, die histopathologisch und immunhistochemisch untersucht wurden. Als primärer Endpunkt wurde die mittlere Veränderung des PASI-Wertes in Woche 6 gegenüber dem Ausgangswert definiert. Der Anteil der Patient*innen mit einem PGA0/1-Ansprechen und die Verbesserung, gemessen vom Ausgangswert, durch die Body Surface Area (BSA) an Tag 42 (Woche 6) waren sekundäre

Endpunkte. Um die Sicherheit des Wirkstoffs zu beurteilen, wurden an Tag 49 und Tag 56 Nachuntersuchungen durchgeführt.

Wirksamkeit nach 6 Wochen

Ein signifikant höherer Anteil ($p < 0,05$) der Patient*innen in allen Verumgruppen zeigte eine Verbesserung des durchschnittlichen PASI-Scores in Woche 6 im Vergleich zu den Patient*innen unter Placebo. Die Verbesserung des PASI-Scores war dosisabhängig. Die höchste durchschnittliche Verbesserung des PASI-Scores wurde bei den Teilnehmer*innen in der Dosisgruppe 100 mg BID beobachtet. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim Vergleich der beiden Dosisgruppen 50 mg QD und 25 mg BID. Das Erreichen eines PASI75 konnte in Woche 6 von 14,3% der Patient*innen in der Dosisgruppe 25 mg BID und bei 58,8% der Patient*innen in der Dosisgruppe 100 mg BID erreicht werden. In der Placebogruppe wurde ein entsprechender Wert bei 3,4% beobachtet. In Woche 6 konnte kein*e Patient*in in der Placebogruppe ein PGA0/1-Ansprechen erreichen. In den Verumgruppen hingegen zeigten signifikant mehr Patient*innen der Peficitinib-Gruppen 10 mg BID (36,8%; $p = 0,02$), 60 mg BID (47,4%; $p < 0,001$), 100 mg BID (41,2%; $p = 0,003$) und 50 mg QD (21,2%; $p = 0,007$) einen PGA-Erfolg (=PGA0/1) als Patient*innen der Placebogruppe. Bei den Patient*innen der 25 mg BID-Dosisgruppe konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden (75).

Sicherheit

Insgesamt war Peficitinib in allen Dosierungen gut verträglich. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten in der Dosisgruppe 100 mg BID auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Verumgruppen waren Akne (2,8%), Schwindel, Diarrhö, Dyspepsie und eine Abnahme der Neutrophilenzahl. Bei 3,4% der Patient*innen, die mit Peficitinib behandelt wurden, kam es zu einer Reduktion der neutrophilen Granulozytenzahl. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei 1,3% (= 1 Patient*in). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet (75).

8.1.6 Tofacitinib (CP-690,550)

8.1.6.1 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Phase-IIb-Studie von Papp *et al.* (85) wurde erstmals die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffs Tofacitinib bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis getestet. Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 2012 im *British Journal of Dermatology* veröffentlicht. Tofacitinib wurde in einer Dosierung von 2 mg BID, 5 mg BID oder 15 mg BID für einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen an 197 Patient*innen getestet. Daran schloss sich eine 4- wöchige Beobachtungsphase an, um mögliche Nebenwirkungen kontrollieren zu können. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patient*innen mit einer PASI-Reduktion um mindestens 75 % nach 12 Behandlungswochen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem eine Verbesserung im *Physician Global Assessment* auf einen Score von 0 oder 1, ein PASI50- oder PASI90- Ansprechen. Parameter zur Sicherheit der Substanz wie das Auftreten von AEs und Veränderungen der Vitalparameter wurden ebenfalls eingeschlossen.

Wirksamkeit nach 12 Wochen

Nach 12 Behandlungswochen konnten signifikant mehr Patient*innen in der Tofacitinib-Gruppe im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt erreichen. Diese signifikanten Ergebnisse konnten bereits in Woche 4 beobachtet werden und der Effekt hielt bis Woche 12 an. Der Anteil an Patient*innen mit einem PASI-75-Ansprechen in Woche 12 betrug in den Verumgruppen 2 mg BID, 5 mg BID und 15 mg BID 25% ($p < 0,001$), 40,8% ($p < 0,0001$) bzw. 66,7% ($p < 0,0001$). 2% der mit Placebo behandelten Patient*innen erreichten einen PASI75. Signifikante Verbesserungen wurden auch beim PGA0/1-Ansprechen in den Gruppen 5 mg BID (40,8%; $p < 0,001$) und 15 mg BID (72,9%; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo (10%) beobachtet. Von Woche 2 bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 12) wurden signifikante PGA0/1-Reaktionen in der 15 mg BID-Gruppe beobachtet (85).

Im Jahr 2015 wurden zwei weitere Studien (86) mit identischem Therapieschema (PIVOTAL OPT 1 und PIVOTAL OPT 2) zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib im Vergleich zu Placebo im *British Journal of Dermatology* von Papp *et al.* veröffentlicht. In diese zwei parallellaufenden, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien wurden 901 (-OPT 1) bzw. 960 (-OPT 2) Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Tofacitinib wurde in einer Dosierung von 5 mg oder 10 mg zweimal

täglich oral verabreicht und über 16 Wochen gegen Placebo getestet. Als ko-primäre Endpunkte wurden das Erreichen einer PASI-75-Reduktion und ein positives PGA0/1-Ansprechen definiert. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten unter anderem eine Verbesserung der Nagelläsionen bei Patient*innen mit Nagelbeteiligung (NAPSI) und eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des DLQI.

Patient*innen, welche die ersten 16 Wochen ein Placebo-Präparat erhielten, wurden in Woche 16 in die beiden Verumgruppen 5 mg BID und 10 mg BID randomisiert (für insgesamt 52 Wochen). Kam es in Woche 28 zu keinem Erreichen eines der beiden primären Endpunkte, wurde der*die Patient*in aus der Studie ausgeschlossen.

Wirksamkeit nach 16 Wochen

In den Studien PIVOTAL OPT 1 und PIVOTAL OPT 2 (86) konnten signifikant mehr Patient*innen der Verumgruppen die ko- primären Endpunkte erreichen. In -OPT 1 konnten 41,9% ($p < 0,001$) der Patient*innen mit 5 mg BID und 59,2% ($p < 0,001$) der Patient*innen mit 10 mg BID Tofacitinib eine Hautbildverbesserung auf einen score von 0 oder 1 (klar oder fast klar) im PGA erreichen. Dem gegenüber stehen 9% der Placebo- Gruppe. In -OPT 2 zeigte sich bei 46% (5 mg BID; $p < 0,001$) bzw. 59,1% (10 mg BID; $p < 0,001$) eine PGA 0/1 Reduktion, gegenüber 10,9% der Patient*innen der Placebo-Gruppe. Bei 39,9% bzw. 59,2% der Patient*innen der Tofacitinib- Gruppe 5 mg BID bzw. 10 mg BID konnte eine PASI-75-Reduktion in PIVOTAL OPT 1 beobachtet werden. Bei Patient*innen der Placebo- Gruppe betrug das PASI-75- Ansprechen 6,2%. In PIVOTAL OPT 2 betrug entsprechende Ergebnisse 46,0% bzw. 59,6% in den Tofacitinib- Gruppen und 11,4% der Patient*innen der Placebo-Gruppe.

Bei den Patient*innen der Phase-II-Vorläuferstudie konnte ein ähnliches Ergebnis bezüglich der Effektivität bei 5 mg BID (PGA0/1 und PASI75- Ansprechen) beobachtet werden. Unter 10 mg Tofacitinib BID konnten zudem signifikant mehr Patient*innen die primären KO-Endpunkte erreichen als Patient*innen, die mit der niedrigeren Dosierung (5 mg BID) behandelt wurden (85,86).

Zwei Jahre nach der Veröffentlichung der Ergebnisse dieser beiden großen Studien (-OPT1 und -OPT2) (86) wurde eine weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (87) zur Sicherheit und Wirksamkeit veröffentlicht. *Zhang et al.* testeten den Wirkstoff

in den gleichen Dosierungen wie in den Vorläuferstudien (5 mg und 10 mg BID p.o.) gegen Placebo bei Patient*innen ostasiatischer Ethnie mit moderater bis schwerer Psoriasis. Die koprimären Endpunkte entsprachen denen der Vorläuferstudien. Die Patient*innen der Placebogruppe wurden wie in den Studien PIVOTAL-OPT1 und PIVOTAL-OPT2 nach der 16-wöchigen Behandlungsphase in eine der beiden Verumgruppen randomisiert und erhielten bis zur 52. Woche eine Behandlung mit Tofacitinib in einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich oder 10 mg zweimal täglich.

Wirksamkeit nach 16 Wochen

Tofacitinib zeigte in den Dosierungen 5 mg BID und 10 mg BID signifikant bessere Ergebnisse als Placebo. In Woche 16 konnten 52,3% ($p < 0,0001$) der Patient*innen unter 5 mg BID und 75,6% ($p < 0,0001$) der Patient*innen unter 10 mg BID Tofacitinib gegenüber 19,3% der Patient*innen der Placebogruppe eine nahezu vollständige Abheilung der Hautläsionen (PGA 0 oder 1) gemessen mit dem PGA erreichen. Eine mindestens 75%ige Reduktion im *Psoriasis Area Severity Index* zeigte sich bei 54,6% ($p < 0,0001$) bzw. 81,1% ($p < 0,0001$) der Patient*innen in den Verumgruppen 5 mg BID und 10 mg BID in Woche 16. Bei den Patient*innen, die ein Placebo- Präparat erhalten hatten, lag der entsprechende Wert bei 12,5% (87).

8.2 Tyrosinkinase- Inhibitoren

8.2.1 Deucravacitinib (BMS-986165)

8.2.1.1 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

Im Jahr 2018 wurden die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit der Phase-II-Studie von Papp *et al.* (88) im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht. Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Sie war in eine 12-wöchige Interventionsphase und eine 3-wöchige Nachbeobachtungsphase unterteilt. Der Wirkstoff wurde in Dosierungen von 3 mg QOD, 3 mg QD, 3 mg BID, 6 mg BID und 12 mg QD p.o. verabreicht und gegen Placebo getestet. Insgesamt wurden 268 Patient*innen mit seit mindestens 6 Monaten bestehender moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Primärer Endpunkt war das Erreichen einer mindestens 75%igen Verbesserung des *Psoriasis Area Severity Index* im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 12. Zu den wichtigsten

sekundären Endpunkten zählten unter anderem der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung des PGA auf einen Score von 0 oder 1 („klar“ oder „fast klar“) und eine Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem *Dermatology Life Quality Index* in Woche 12.

Wirksamkeit nach 12 Wochen

Ein signifikant höherer Anteil der Patient*innen, die Deucravacitinib 3 mg QD, 3 mg BID, 6 mg BID und 12 mg QD erhielten, erreichte einen PASI75 als unter Placebo. In Woche 12 erreichten 9% unter 3 mg QOD ($p=0,49$), 39% unter 3 mg QD ($p<0,001$), 69% unter 3mg BID ($p<0,001$), 67% unter 6 mg BID ($p<0,001$) und 75% unter 12 mg QD ($p<0,001$) ein PASI75-Ansprechen. Demgegenüber stehen 7% der Patient*innen in der Placebogruppe mit Erreichen eines entsprechenden PASI-Wertes. In den Deucravacitinib-Gruppen mit 3 mg QOD, 3 mg QD, 3 mg BID, 6 mg BID bzw. 12 mg QD betrug der Anteil der Patient*innen mit Erreichen eines PGA0/1 20,5%, 38,6%, 75,6%, 64,4% bzw. 75%. 7% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe konnten einen Score von 0 oder 1 im PGA erreichen (88).

Im Jahr 2022 wurden die Ergebnisse von zwei weiteren Studien (POETYK-PSO-1 und POETYK-PSO-2) (89,90) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis im *Journal of the American Academy of Dermatology* publiziert. In diesen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien wurde der Wirkstoff in einer Dosierung von 6 mg QD über 52 Wochen gegen Placebo getestet. Eingeschlossen wurden 666 (POETYK-PSO-1) bzw. 1020 (POETYK-PSO-2) erwachsene Patient*innen mit seit mindestens sechs Monaten bestehender moderater bis schwerer Psoriasis vulgaris, einem sPGA-Score von 3 oder höher und einem PASI-Score von 12 oder höher. Die ko-primären Endpunkte waren das Erreichen einer 75%igen Verbesserung des PASI und eines PGA0/1-Ansprechens (frei oder nahezu frei von psoriatischen Hautveränderungen) in Woche 16. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten der Anteil der Patient*innen mit einem Score von 0 oder 1 (klar oder fast klar) im *scalp-spezifischen Physician's Global Assessment* (ss-PGA 0/1), bei Patient*innen mit Fingernagelbeteiligung der Anteil der Patient*innen mit einem PGA-F0/1 (*Physician's Global Assessment of Fingernails*) und die Bewertung der Lebensqualität anhand des DLQI (DLQI-Score von 0 oder 1 und eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert; Gesamtskala bis 3).

Wirksamkeit nach 16 Wochen

In beiden Studien erreichten signifikant mehr Patient*innen in der Deucravacitinib-Gruppe die ko-primären Endpunkte als Patient*innen unter Placebo in Woche 16. Die Behandlung mit Deucravacitinib zeigte auch eine signifikante Verbesserung der Kopfhautpsoriasis und der Lebensqualität gegenüber Placebo. Bei den Patient*innen mit Fingernagelbeteiligung konnte ein größerer, aber kein signifikanter Anteil eine Nagelverbesserung zeigen. In POETYK-PSO-1 erreichten 58,4% ($p < 0,0001$) unter 6 mg QD Deucravacitinib einen PASI75-Wert. In der Placebo-Gruppe waren es 12,7%. In POETYK-PSO-2 konnte bei 53,0% ($p < 0,0001$) der Patient*innen, die mit 6 mg QD behandelt wurden, ein PASI75-Ansprechen beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe erreichten 9,4% einen PASI-75. Eine Hautbildverbesserung auf „frei“ oder „fast frei“ (0 oder 1) von psoriatischen Hautveränderungen im PGA konnten 53,6% ($p < 0,0001$) (POETYK-PSO-1) bzw. 49,5% ($p < 0,0001$) (POETYK-PSO-2) der Patient*innen unter Deucravacitinib erreichen. In den entsprechenden Placebogruppen konnte bei 7,2% bzw. 8,6% ein PGA 0/1-Ansprechen nachgewiesen werden.

Bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Kopfhautbeteiligung (-PSO 1: Deucravacitinib $n=209$, Placebo $n=121$; -PSO 2: Deucravacitinib $n=305$, Placebo $n=173$) konnte ein signifikant höherer Anteil der mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen gegenüber Placebo in Woche 16 einen ss-PGA0/1 erreichen. In POETYK-PSO-1 waren es 70,3% ($p < 0,0001$) und in POETYK-PSO-2 59,7% ($p < 0,0001$) der Patient*innen in den Deucravacitinib-Verumgruppen. Unter Placebo erreichten 17,4% bzw. 17,3% ein ss-PGA 0/1 Ansprechen.

Es wurden 77 Patient*innen (-PSO 1: Deucravacitinib $n=43$, Placebo $n=34$) bzw. 107 Patient*innen (-PSO 2: Deucravacitinib $n=69$, Placebo $n=38$) mit mittelschwerer bis schwerer Nagelbeteiligung in die Studien eingeschlossen. In Woche 16 konnte bei 20,9% bzw. 20,3% der Patient*innen unter Deucravacitinib eine Verbesserung des PGA-F auf einen Score von 0 oder 1 beobachtet werden, verglichen mit 8,8% bzw. 7,9% in der Placebogruppe.

Ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen, die Deucravacitinib erhielten, konnte, eine Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit einem DLQI0/1-Ansprechen, erreichen. In Woche 16 erreichten 41,0% ($p < 0,0001$) bzw. 37,6% ($p < 0,0001$) einen DLQI-Wert von 0 oder 1 im Vergleich zu 10,6% bzw. 9,8% in der Placebogruppe (89,90).

Eine weitere Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Psoriasis vulgaris (POETYK-PSO-3) (91) wurde im Jahr 2022 multizentrisch in Festland-China, Taiwan und Südkorea erfolgreich beendet. In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurden insgesamt 220 Patient*innen eingeschlossen, von denen 180 der asiatisch-chinesischen und 40 der asiatisch-koreanischen Ethnie angehörten. Die Patient*innen erhielten dieselbe Dosierung, 6 mg QD p.o., wie die Patient*innen in den Vorläuferstudien POETYK-PSO-1 und POETYK-PSO-2 (89–91). Wie in POETYK-PSO-1 und POETYK-PSO-2 wurden das PGA0/1-Ansprechen und das Erreichen des PASI75 in Woche 16 als ko-primäre Endpunkte definiert. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem Dermatology Life Quality Index (DLQI 0/1), das Erreichen eines ss-PGA-Scores von 0 oder 1 und, bei Patient*innen mit Fingernagelbeteiligung, das Erreichen eines PGA-F 0/1 in Woche 16 (89–91).

In POETYK-PSO-3 (91) wurden die Wirksamkeitsergebnisse von 6 mg QD Deucravacitinib aus den beiden Vorläuferstudien bestätigt. Beide ko-primären Endpunkte wurden von signifikant mehr Patient*innen, die Deucravacitinib erhielten, gegenüber den Patient*innen in der Placebo-Gruppe erreicht. In Woche 16 erreichten 68,8% ($p < 0,0001$) der mit 6 mg QD Deucravacitinib behandelten Patient*innen einen PASI75. In der Placebo-Gruppe waren es 8,1%. Ein PGA0/1-Ansprechen konnte bei 55,6% ($p < 0,0001$) der Patient*innen in der Verumgruppe beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe waren es 6,8%.

62,9% ($p < 0,0001$) der Patient*innen unter Deucravacitinib, die initial einen ss-PGA-Score von ≥ 3 aufwiesen, erreichten eine Verbesserung der Kopfhautläsionen auf einen ss-PGA0/1 in Woche 16. In der Placebogruppe waren es 9,8%.

Bei insgesamt 70 Patient*innen (Deucravacitinib $n=46$; Placebo= $n=24$) wurde vor Interventionsstart eine moderate oder schwere Beteiligung der Fingernägel ($\text{PGA-F} \geq 3$) diagnostiziert. Ein $\text{PGA-F}0/1$ konnte bei 19,6% der Patient*innen in der Deucravacitinib-Gruppe ($p < 0,0947$) und 4,2% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe beobachtet werden.

36,4% der Patient*innen unter 6 mg QD Deucravacitinib und 11,6% der Patient*innen, die mit Placebo behandelt wurden, berichteten über eine Verbesserung der Lebensqualität auf einen Score von 0 oder 1 (keine oder minimale Einschränkung der Lebensqualität) im DLQI.

In PSO-3 konnte ein größerer Anteil der Patient*innen die ko-primären Endpunkte erreichen als in den globalen Studien (-PSO 1 und -PSO 2) (89–91). Daten zur Verteilung der Studienpopulation wurden bisher nicht veröffentlicht. Wie bereits bei anderen Studien mit asiatischen Ethnien erwähnt, ist es möglich, dass ein geringerer BMI und ein höherer Anteil an Biologika-naiven Patient*innen in der asiatischen Studienpopulation zu diesen Ergebnissen führten (91).

Sicherheit

In den oben erwähnten Phase-III-Studien, -PSO 1 und -PSO 2 (89,90), wurde die Sicherheit der Anwendung von Deucravacitinib bei erwachsenen Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht. Die Häufigkeit des Auftretens von AEs, sAEs und unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienteilnahme führten, wurde über einen Zeitraum von Woche 0 bis 16 und Woche 0 bis 52 beobachtet und dokumentiert. Zur Beschreibung des Auftretens unerwünschter Ereignisse von Woche 0 bis 52 wurde die Inzidenz in 100 Personenjahren (PY) angegeben. Personenjahre sind die Summe der individuellen Beobachtungsjahre aller an einer Studie teilnehmenden Personen. Dabei wird die unterschiedliche Expositions- bzw. Beobachtungsdauer der einzelnen Personen berücksichtigt. Die Ergebnisse der Deucravacitinib- und der Placebogruppe waren hinsichtlich der Häufigkeit von AEs vergleichbar.

Sicherheit Woche 0 bis 16

In der Verumgruppe konnte bei 53,0% (-PSO 1) bzw. 57,5% (-PSO 2) der Patient*innen mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet werden. In der Placebogruppe waren es 42,4% (-PSO 1) bzw. 54,3% (-PSO 2). Am häufigsten wurden bei Patient*innen unter Deucravacitinib Infektionen der oberen Atemwege, zumeist Nasopharyngitis, berichtet. (Nasopharyngitis: Deucravacitinib 9%; Placebo: 8,6%) Eine Diarrhö wurde bei den Patient*innen in der Placebogruppe etwas häufiger beobachtet. (Deucravacitinib: Kopfschmerzen 4,5%; Durchfall 4,4%; Placebo: Kopfschmerzen 4,5%; Durchfall 6%) (89,90).

Sicherheit Woche 0 bis 52

Bis Woche 52 konnte bei 395 von 531 Patient*innen (211,8 PY) in -PSO 1 bzw. 600 von 833 Patient*innen (242,4 PY) in -PSO 2 unter Deucravacitinib mindestens ein unerwünschtes

Ereignis beobachtet werden. In der Placebogruppe traten AEs bei 70 von 165 Patient*innen (202,5 PY) bzw. 277 von 501 Patient*innen (221,5 PY) auf. Neben Nasopharyngitis traten auch Akne und Follikulitis unter Deucravacitinib häufiger auf als in der Placebogruppe. Auch die Häufigkeit von Infektionen und Herpes-Zoster-Reaktivierungen war in der Verumgruppe leicht erhöht. Alle Herpes-Zoster-Reaktivierungen waren mild bis moderat, lokal begrenzt und führten nicht zum Abbruch der Studienteilnahme (89,90).

Schwere AEs

Bis Woche 52 traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit geringer Inzidenz auf. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von sAE zwischen der Deucravacitinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe beobachtet. Bis Woche 16 trat in der Deucravacitinib-Gruppe bei 15 von 842 Patient*innen (1,8%) mindestens eine sAE auf. In der Placebo-Gruppe waren es 12 von 419 Patient*innen (2,9%). (POETYK PSO 1: Deucravacitinib 2,1% vs. Placebo 5,5%; POETYK PSO 2: Deucravacitinib 1,6% vs. Placebo 1,2%) Am Ende der Beobachtungszeit, in Woche 52, wurde bei 55 von 1364 Patient*innen (4,0%) unter Deucravacitinib und bei 14 von 666 Patient*innen (2,1%) unter Placebo mindestens eine schwere AE beobachtet. (POETYK PSO 1: Deucravacitinib 5,8%/ 7,5 PY vs. Placebo 5,5%/ 19,2 PY; POETYK PSO 2: Deucravacitinib 2,9%/4,3 PY vs. Placebo 1,0%/ 2,5 PY) (89,90).

Unter Deucravacitinib wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Blutlaborparameter im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet. Am häufigsten wurde ein Anstieg der Kreatinkinase dokumentiert. Die Inzidenz war in den Verum- und Placebogruppen ausgeglichen. Die Veränderungen waren in den meisten Fällen mild und gingen nach der Interventionsphase wieder auf die Ausgangswerte zurück. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch führten, traten bei den mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen in den Wochen 0-16 bzw. 0-52 etwas seltener auf als in der Placebogruppe (89,90).

In POETYK-PSO-3 wurde die Sicherheit von Deucravacitinib bei Patient*innen asiatisch-chinesischer und asiatisch-koreanischer Ethnie über 52 Wochen getestet.

Von Woche 0 bis Woche 16 konnten keine Ergebnisse zur Art und Häufigkeit von AEs und sAEs unter Deucravacitinib erhoben werden (91).

Sicherheit Woche 0 bis 52

Bis Woche 52 wurde in der Deucravacitinib-Gruppe bei 55 von 146 Patient*innen (37,67%) ein unerwünschtes Ereignis beobachtet. Wie in den beiden Vorgängerstudien (-PSO 1 und -PSO 2) waren Nasopharyngitis (6,85%) und Infektionen der oberen Atemwege (17,81%) die häufigsten Nebenwirkungen. Bei 3,42% (5 von 146 Patient*innen) der mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen kam es zu einer neu aufgetretenen Follikulitis. Unter Deucravacitinib wurde bis Woche 52 bei 2,74% (4 von 146 Patient*innen; 5 sAEs) mindestens eine sAE dokumentiert. Darunter waren 2 Fälle von schweren Infektionen (n=1 Gastroenteritis; n=1 Gastroenteritis shigella). Es wurden keine Daten zu Herpes-Zoster-Infektionen gefunden (91).

Eine Extensionsstudie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Deucravacitinib (POETYK-PSO-LTE) (92) wird derzeit durchgeführt, um Langzeitdaten zu erhalten.

8.2.2 Brepocitinib (PF-06700841)

8.2.2.1 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

Die Phase-IIa-Studie (78) begann mit einer vierwöchigen Induktionsphase. Die Patient*innen wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten peroral Brepocitinib in einer Dosierung von 30 mg QD, 60 mg QD oder ein Placebo-Präparat verabreicht. In der nachfolgenden 8-wöchigen Phase (Erhaltungsphase) wurden die Patient*innen der Verumgruppen in andere Dosisgruppen (10 mg QD, 30 mg QD, 100 mg QW oder in die Placebo-Gruppe) randomisiert.

(Gruppen: 60 mg QD vs. 10 mg QD; 60 mg QD vs. 30 mg QD; 60 mg QD vs. 100 mg QW; 60 mg vs. Placebo; 30 mg kontinuierlich; 30 mg vs. 10 mg QD; 30 mg vs. 100 mg QW; Placebo kontinuierlich). In dieser Studie wurde eine Induktionsphase eingeführt, um zu ermitteln, ob die unterschiedlichen Dosierungen des Wirkstoffs im Gegensatz zu einer kontinuierlich gleichen Dosierung einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei den Patient*innen haben. Zudem sollte erforscht werden, ob die in der Induktionsphase bei den Patient*innen beobachteten klinischen Ergebnisse durch eine Dosisreduktion oder eine Veränderung der Wirkstoffgabefrequenz beibehalten/aufrechterhalten werden können. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des PASI-Scores im Vergleich zur Baseline in Woche 12. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten der Anteil der Patient*innen mit einer Verringerung des PASI um mindestens 75% und der Anteil der Patient*innen mit einem PGA0/1-Score (klar/ fast klar).

Wirksamkeit nach 12 Wochen

In Woche 4 war die Reduktion des PASI-Scores im Vergleich zur Baseline in beiden Induktionsverumgruppen ähnlich (30 mg: -13,17; 60 mg: -12,16; Placebo: -4,17). Signifikante Effekte bezüglich der entsprechenden Parameter gegenüber Placebo wurden in den Verumgruppen 60 mg QD vs. 30 mg QD, 60 mg QD vs. 100 mg QW, 30 mg QD kontinuierlich, 30 mg QD vs. 10 mg QD und 30 mg QD vs. 100 mg QW in Woche 12 beobachtet. Der Effekt war in den Patient*innen am größten, welche durchgehend einmal täglich 30 mg Brepocitinib erhielten. In Woche 12 betrug der Anteil an Patient*innen mit einem PASI75-Ansprechen 24,1% (60 mg zu 10 mg QD), 60,0% (60 mg zu 30 mg QD), 57,7% (60 mg QD zu 100 mg QW), 86,2% (30 mg QD); 24,0% (30 mg zu 10 mg QD), 36,7% (30 mg QD zu 100 mg QW). In der Placebogruppe erreichten 13,0% eine entsprechende PASI75-Reduktion. Ein höherer Anteil an Patient*innen in allen Verumgruppen konnte gegenüber den Patient*innen der Placebogruppe in Woche 12 eine Hautbildverbesserung auf einen Score von 0 oder 1 im PGA erreichen. Am höchsten war der Anteil bei den Teilnehmer*innen der Brepocitinib-Gruppe, welche durchgehend 30 mg QD (82,8%) des Wirkstoffs erhielten (78).

Eine weitere Phase-III-Studie zur systemischen Anwendung von Brepocitinib ist nicht geplant. Die Entwicklungspriorität für Brepocitinib wurde auf eine topische Darreichungsform geändert. Eine bereits abgeschlossene Phase-IIb-Studie (93) zeigte jedoch keine signifikanten Veränderungen bei den primären oder den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkten im Vergleich zur Vehikelkontrolle.

8.2.3 Ropsacitinib (PF06826647)

8.2.3.1 Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit

Tehlirian et al. (82) veröffentlichten 2022 eine Folgestudie zu Ropsacitinib bei Plaque-Psoriasis. Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie umfasste eine größere Teilnehmer*innenzahl und eine längere Interventionsphase mit Ropsacitinib. Es wurden 179 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Ropsacitinib wurde in einer Dosierung von 50 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD oder 400 mg QD p.o. über einen Zeitraum von 16 Wochen (Teil A) verabreicht und gegen Placebo getestet. Nach der initialen Behandlungsphase von 16 Wochen wurden die Patient*innen unter 50 mg QD bzw. 100 mg QD in die 200 mg QD

bzw. 400 mg QD-Dosisgruppe randomisiert (Teil B). Die Patient*innen der anderen beiden Dosierungsgruppen (200 mg QD und 400 mg QD) behielten ihre initiale Dosis bei. Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen des PASI90 definiert. Als sekundäre Endpunkte wurde der Anteil an Patient*innen mit einem PASI75- und PGA0/1-Ansprechen definiert.

Wirksamkeit nach 12 und 16 Wochen

Nach 12 und 16 Wochen erreichten signifikant mehr Teilnehmer*innen, die mit 200 mg QD und 400 mg QD behandelt wurden, ein PASI75- und PGA0/1-Ansprechen gegenüber Placebo. In Woche 12 erreichten 13,6% (50 mg QD), 9,5% (100 mg QD), 51,1% (200 mg QD) und 70,2% (400 mg QD) der Ropsacitinib-Gruppe ein PASI75-Ansprechen. In der Placebo-Gruppe waren es 9,5%. Nach 16 Wochen betrug das PASI75-Ansprechen 18,2%, 9,5%, 46,7% und 73,2% in der Verumgruppe und 14,3% in der Placebogruppe. Ein PGA-Wert von 0 oder 1 konnte in Woche 12 bei 18,2%, 19,0%, 46,7% und 78% bzw. in Woche 16 bei 18,2%, 14,3%, 44,4% und 79,7% der Patient*innen in den Ropsacitinib-Gruppen 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg beobachtet werden. 14,3% (Woche 12) bzw. 16,7% (Woche 16) der Teilnehmer*innen in der Placebo-Gruppe erreichten ein PGA0/1-Ansprechen (82).

8.3 Methotrexat

Im Jahr 2008 wurde eine Phase-II-Studie (CHAMPION) (94) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Methotrexat (p.o.) bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis im Vergleich zu Placebo publiziert. Insgesamt wurden 271 Patient*innen in drei Behandlungsgruppen randomisiert (Adalimumab, Methotrexat & Placebo). Methotrexat wurde in einer Startdosis von 7,5 mg/Woche und einer Maximaldosierung von 25 mg/Woche p.o. an 110 Patient*innen verabreicht.

Wirksamkeit nach 16 Wochen

In CHAMPION (94) konnten signifikant mehr Patient*innen, die mit Methotrexat behandelt wurden, ein PASI75-Ansprechen erreichen als Patient*innen in der Placebogruppe (35,5% vs. 18,9% $p < 0,05$). In Woche 16 konnte bei 30% der Patient*innen unter Methotrexat ein PGA0/1-Ansprechen beobachtet werden. In der Placebogruppe waren es 11,3%.

Sicherheit

In CHAMPION (94) wurde das Auftreten von treatment-emergent AEs (TEAE) bei 81,8% (90/110) der Patient*innen unter Methotrexat beobachtet (Placebo 79,2% (42/53)). Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (sAE) war unter Methotrexat gering und im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Unter Methotrexat traten von Woche 0 bis Woche 16 keine schweren Infektionen auf. Während der Studiendauer wurden keine schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse oder Malignome beobachtet.

9 DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich von Januskinase-Inhibitoren hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Als Vergleichsendpunkte dienen die Wirksamkeitsendpunkte PASI75- und PGA0/1-Ansprechen nach 12 bzw. 16 Wochen. Zur Bewertung der Sicherheit wird die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse (AEs) beschrieben und diskutiert.

Im folgenden Abschnitt werden die unerwünschten Ereignisse der Untergruppe der Januskinase-Inhibitoren, der Tyrosinkinase-Inhibitoren, detailliert und vergleichend diskutiert.

Anschließend erfolgt ein Vergleich der beiden Wirkstoffe Tofacitinib und Deucravacitinib und eine Gegenüberstellung möglicher Vor- und Nachteile. Die Wirkung von Tofacitinib beruht hauptsächlich auf der Hemmung von JAK1/JAK3. In höheren Dosierungen kann es jedoch auch zu einer Hemmung der Januskinase 2 kommen. JAK2 ist an der Entstehung hämatopoetischer Stammzellen beteiligt. Deucravacitinib hingegen wirkt über eine selektive Hemmung von TYK2, ohne Signalwege über andere Mitglieder der Januskinase-Familie zu beeinflussen (28). Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen sind auch unterschiedliche Nebenwirkungen zu erwarten.

Schließlich wird ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib mit Methotrexat durchgeführt, das seit vielen Jahren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eingesetzt wird.

9.1 Januskinase-Inhibitoren im Vergleich

9.1.1 Wirksamkeit nach 16 Wochen

Die Endpunkte PASI75- und PGA0/1-Ansprechen wurden in 7 Studien (82,86,87,89–91), die in dieser Arbeit behandelt werden, über einen Zeitraum von 16 Wochen beobachtet. Unter Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Deucravacitinib 6 mg QD, Ropsacitinib 200 mg QD und Ropsacitinib 400 mg QD erreichten signifikant mehr Patient*innen die Wirksamkeitsendpunkte als in der Placebogruppe. Der größte Effekt wurde unter Tofacitinib 10 mg BID beobachtet, gefolgt von Deucravacitinib 6 mg QD. Für Ropsacitinib 100 mg QD und

Ropsacitinib 50 mg QD konnte keine Signifikanz gegenüber Placebo festgestellt werden (diese sind in *Abbildung 2-6* nicht enthalten).

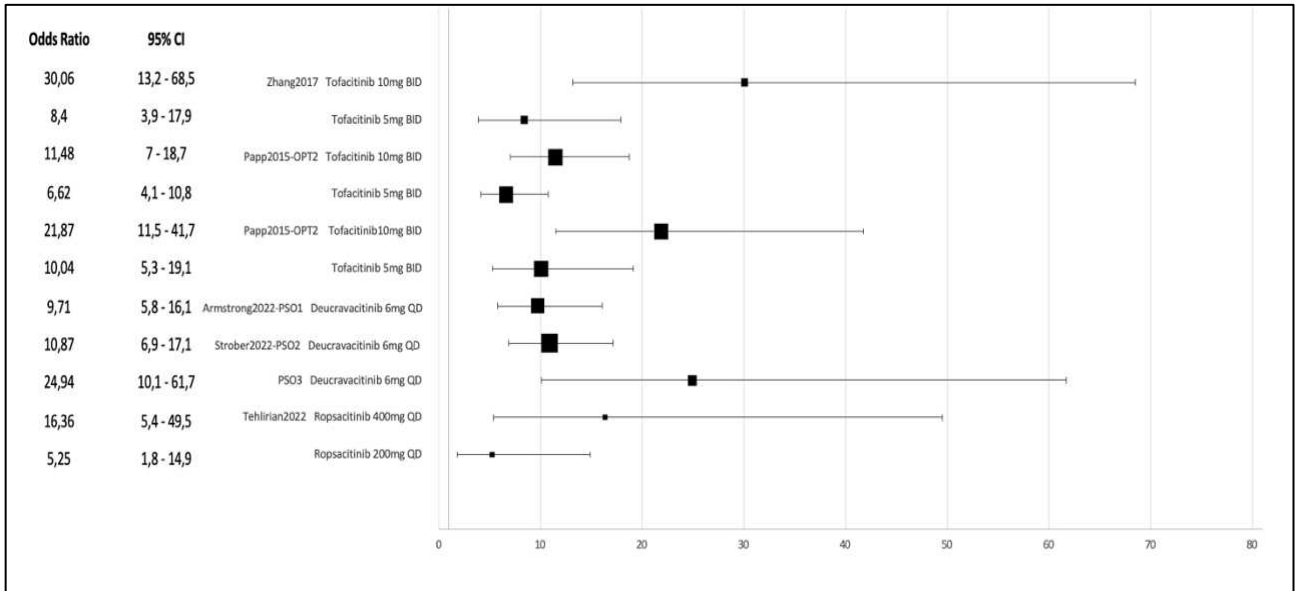


Abbildung 2 PASI75 nach 16 Wochen

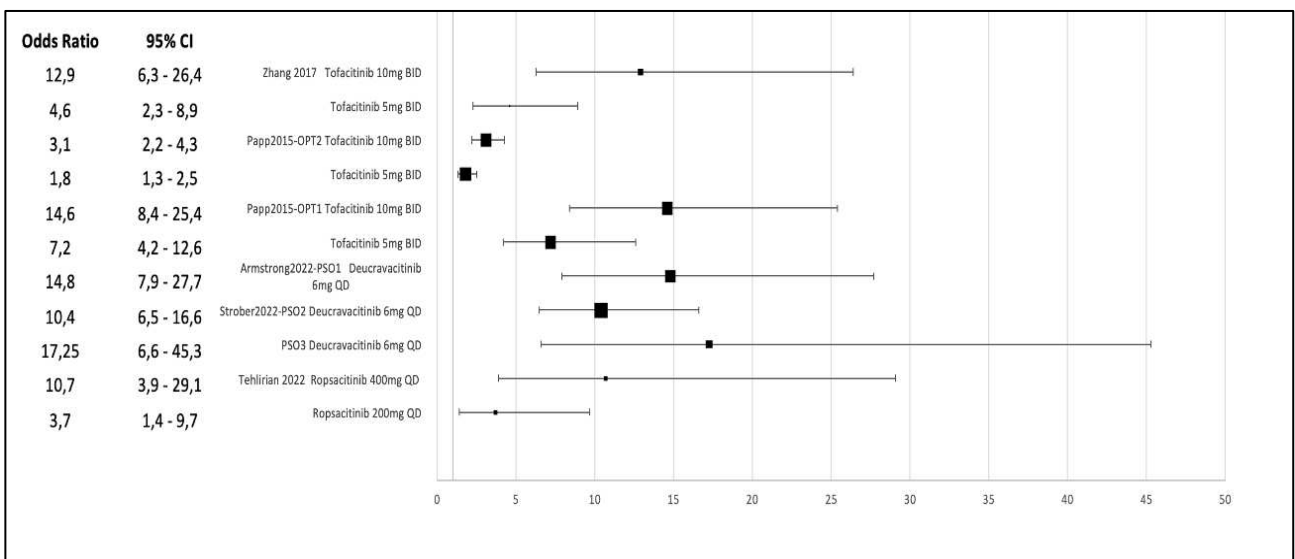


Abbildung 3 PGA0/1 nach 16 Wochen

In den Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib (POETYK-PSO-3) und Tofacitinib (*Zhang et al.*) (87,91) an ostasiatischen Proband*innen zeigte sich bei gleicher Dosierung ein höherer Anteil mit einem PASI75- und PGA0/1-Ansprechen als in den globalen Vergleichsstudien (86,89,90). Diese Ergebnisse sind möglicherweise auf Unterschiede in den Charakteristika der Patient*innen zurückzuführen, wie z.B. ein niedrigerer BMI, eine geringere vorherige Anwendung von Biologika-Therapien und eine kürzere Krankheitsdauer der ostasiatischen Patient*innen im Vergleich zu den Studienpopulationen der globalen Studien (87). In der von *Zhang et al.* publizierten Studie war der BMI der Studienpopulation insgesamt niedriger als in den entsprechenden Vergleichsstudien (-OPT1 & -OPT2). Zudem wurden in diese Studie im Gegensatz zu -OPT1 und -OPT2 mehr Patient*innen eingeschlossen, die zuvor noch keine Biologika-Therapie erhalten hatten (86,87).

9.1.2 Wirksamkeit nach 12 Wochen

In fünf Studien (66,73,78,85,88) wurde die Wirksamkeit nach 12 Wochen untersucht. Darüber hinaus wurde bei *Tehlirian et al.* (82) das PASI75- und PGA0/1- Ansprechen nicht nur nach 16 Wochen, sondern auch nach 12 Wochen angegeben.

Unter Tofacitinib 15 mg BID konnte der größte Anteil an Patient*innen ein PASI75-Ansprechen erreichen nach 12 Wochen. Gefolgt von Deucravacitinib 12 mg BID und Brepocitinib 30 mg BID. Auch bei Baricitinib 8 mg QD, Baricitinib 10 mg QD, Solcitinib 400 mg BID, Ropsacitinib 200 mg QD und Ropsacitinib 400 mg BID konnte ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen eine mindestens 75%ige Reduktion im *Psoriasis Area and Severity Index* erreichen. Hinsichtlich des PGA0/1-Ansprechens zeigten sich Deucravacitinib 12 mg QD und Deucravacitinib 3 mg BID den anderen Wirkstoffdosierungen überlegen. Für Brepocitinib liegen keine Daten zu PGA-Werten vor.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bis auf Baricitinib 8 mg QD, Solcitinib 200 mg QD und Tofacitinib 2 mg BID signifikant mehr Patient*innen unter den aufgeführten Wirkstoffdosen ein PASI75- und PGA0/1-Ansprechen gegenüber Placebo zeigten.

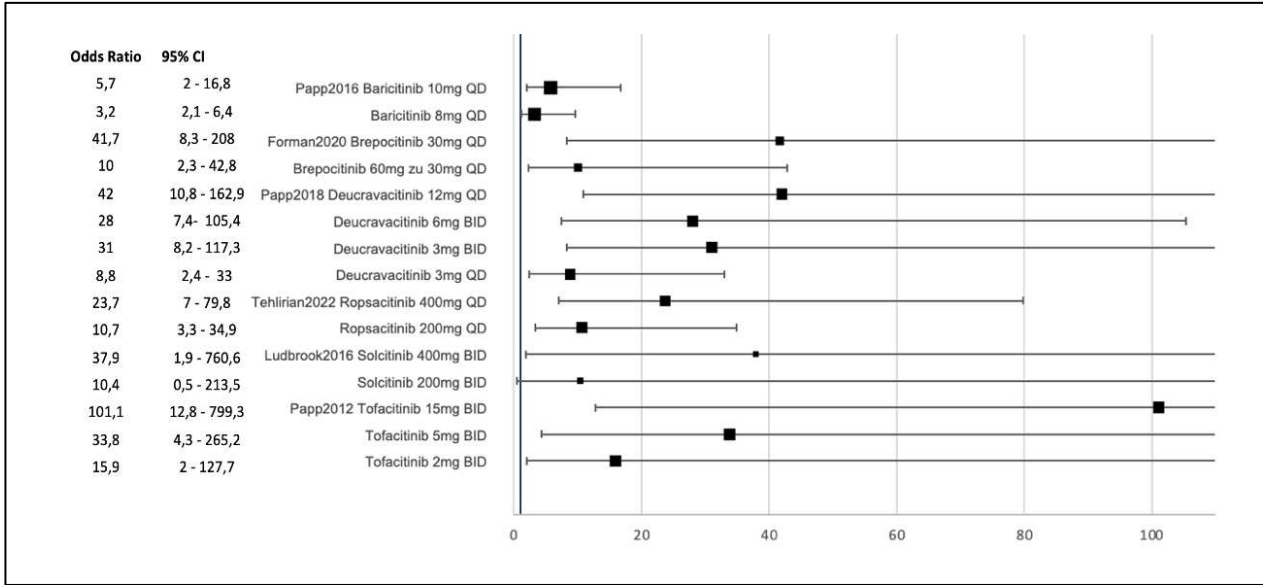


Abbildung 4 PASI75 nach 12 Wochen

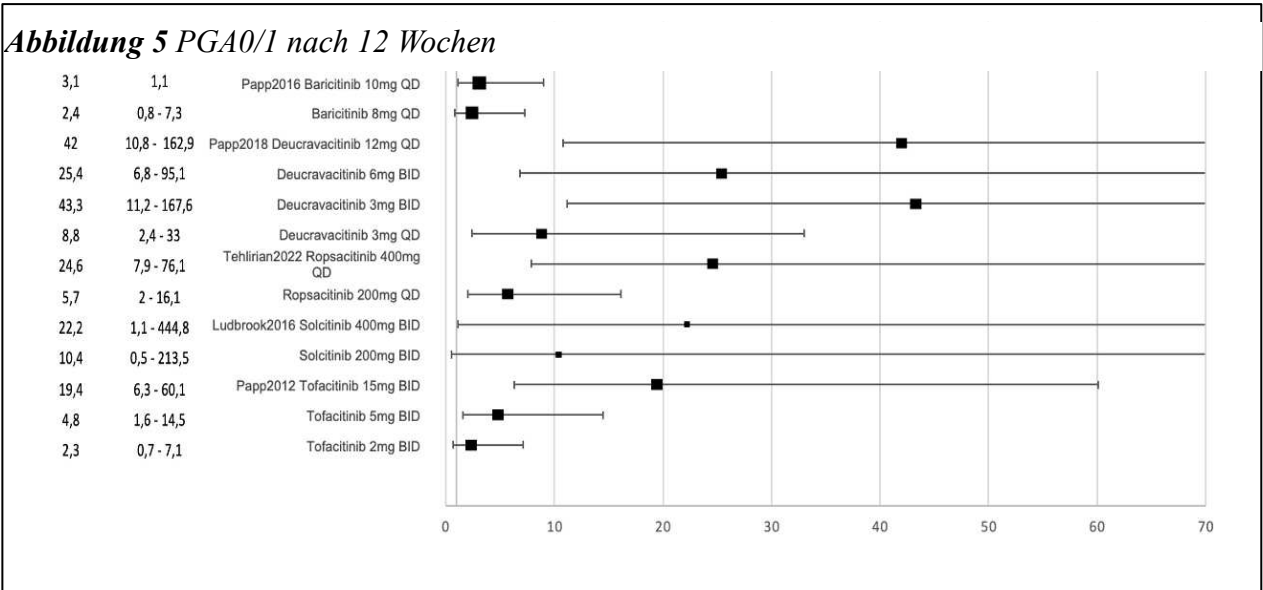


Abbildung 5 PGA0/1 nach 12 Wochen

Beim Vergleich dieser sechs Studien ist die geringe Anzahl der Studienteilnehmenden zu berücksichtigen, die eine Einschränkung für die Beurteilung der Wirksamkeit darstellt. Außer Tofacitinib und Deucravacitinib wurde kein weiterer Wirkstoff in einer Phase-III-Studie getestet.

Die Ergebnisse der weiterführenden Phase-III-Studien, -OPT1, -OPT2, -PSO1 und -PSO2 konnten die Wirksamkeit der Wirkstoffe Tofacitinib und Deucravacitinib bestätigen (86,89,90). Für die anderen Wirkstoffe wären nachfolgende Phase-III-Studien mit größeren Patient*innenkollektiven und längeren Beobachtungszeiträumen zur besseren Beurteilung der Wirksamkeit erforderlich.

9.1.3 Unerwünschte Ereignisse

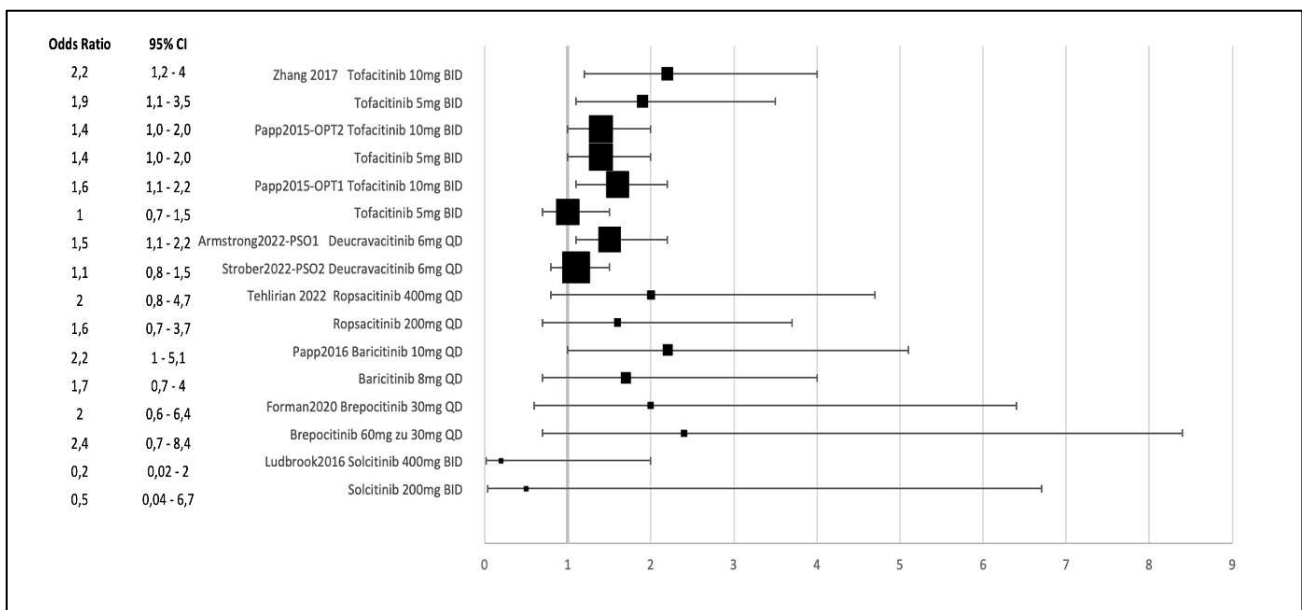


Abbildung 6 AEs nach 12 bzw. 16 Wochen

Die geringste Inzidenz von AEs zeigte Solcitinib 400 mg BID, gefolgt von Solcitinib 200 mg BID (73). Auf Grund der geringen Anzahl der Patient*innen in den Studien mit Baricitinib (10 mg QD n=69; 8 mg QD n=64; Placebo n=34), Brepocitinib (30 mg QD n=29; 60 zu 30 mg QD n=25; Placebo n=23), Ropsacitinib (400 mg QD n=43; 200 mg QD n=45; Placebo n=45) und Solcitinib (400 mg BID n=14; 200 mg BID n=16; Placebo n=15) (66,73,78,82) ist die

Aussagekraft des Sicherheitsprofils im Vergleich zu den anderen Studien (86,87,89,90) eingeschränkt.

Beim Vergleich von Deucravacitinib und Tofacitinib zeigten Deucravacitinib 6 mg QD und Tofacitinib 5 mg QD eine ähnliche AE- Inzidenz (86,89,90). In den Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib bei ostasiatischen Patient*innen wurden AEs mit einer größeren Häufigkeit gefunden als in entsprechenden globalen Vergleichsstudien (86,87).

Der Vergleich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zwischen den Wirkstoffen weist einige Einschränkungen auf. Zum einen wurde das Auftreten von AEs über unterschiedlich lange Zeiträume beobachtet. Zudem ist zu beachten, dass, obwohl die Sicherheit von Tofacitinib und Deucravacitinib über einen Zeitraum von 52 Wochen beobachtet wurde, hier nur die Kurzzeitsicherheit (16 Wochen) der Wirkstoffe verglichen wurde. Außerdem wurde aufgrund der Heterogenität der AEs nur die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse verglichen (66,73,78,82,86,87,89,90). Studien mit größerer Studienpopulation und längerer Anwendungsdauer sind notwendig, um die Sicherheit der Wirkstoffe aussagekräftig beurteilen zu können.

9.2 Sicherheitsprofil der Tyrosinkinase-Inhibitoren Brepocitinib, Deucravacitinib und Ropsacitinib im Vergleich

Im Folgenden werden die Unterschiede im Sicherheitsprofil der Tyrosinkinase-Inhibitoren anhand der bisher durchgeführten Phase-II-Studien (78,82,88) dargestellt. Brepocitinib und Deucravacitinib wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen getestet. Für Ropsacitinib betrug die Interventionsphase 16 Wochen. Im Gegensatz zu Deucravacitinib wurden für Brepocitinib und Ropsacitinib keine weiteren Phase-III-Studien durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse (AEs)

In Woche 12 bzw. 16 traten unter Brepocitinib, Deucravacitinib und Ropsacitinib vergleichbar viele AEs auf. In 72% (136/ 189), 67% (149 /222) bzw. 64,6% (86/133) der mit Brepocitinib, Deucravacitinib bzw. Ropsacitinib behandelten Patient*innen kam es zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. Als häufigstes unerwünschtes Ereignis wurde Nasopharyngitis dokumentiert. Neben Nasopharyngitis wurden auch Kopfschmerzen unter Brepocitinib und Deucravacitinib häufiger beobachtet als unter Placebo. Blutdruckerhöhungen traten dagegen

häufiger unter Ropsacitinib auf. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums war die Häufigkeit von AEs in den Tyrosinkinase-Inhibitor-Gruppen höher als in den entsprechenden Placebo-Gruppen. Brepocitinib und Ropsacitinib wiesen innerhalb ihrer Dosisgruppen vergleichbare Inzidenzen auf. Bei der Behandlung mit Deucravacitinib wurde die höchste Inzidenz von AEs in der Dosisgruppe 6 mg BID beobachtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse (sAEs)

Schwere unerwünschte Ereignisse waren bis zum Ende der Beobachtungszeit in Woche 12 bzw. 16 selten. In der Brepocitinib-Gruppe wurde bei 5 von 189 Patient*innen (2,7%; 6 Ereignisse) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet, von denen 2 als behandlungsbedingt eingestuft wurden (n=1 Anämie; n=1 Lungenentzündung, Sepsis) (78). Unter Ropsacitinib wurden 2 sAE (1,5%; 2/133) berichtet. *Tehirian et al.* stuften eine sAE als behandlungsbedingt ein (n=1 Brustschmerz, Hypertonie, neurologische Symptome) (82). Bei der Betrachtung der Inzidenz von sAEs unter Deucravacitinib wurden 3 sAEs (1,4%; (3/222) beobachtet, von denen keine als behandlungsbedingt eingestuft wurde (3 mg QOD: n=1 Gastroenteritis aufgrund einer Rotavirus-Infektion; 3 mg QD: n=1 unfallbedingte Augenverletzung; n=1 Schwindel aufgrund einer vestibulären Dysfunktion mit entsprechender Vorgeschichte). In der Placebo-Gruppe zu Deucravacitinib kam es bei einer Person zu zwei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. In den Placebogruppen der beiden anderen Studien wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet (88).

In den Studien mit Brepocitinib, Deucravacitinib und Ropsacitinib traten keine opportunistischen Infektionen oder kardiovaskulären Nebenwirkungen einschließlich Thromboembolien auf. Auch Herpes-Zoster-Infektionen wurden nicht beobachtet (78,82,88).

Akne

Die im Jahr 2018 von *Papp et al.* publizierte Studie (88) zu Deucravacitinib zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von leichter bis mittelschwerer Akne mit einem Häufigkeitsgipfel in der höchsten Dosisgruppe 12 mg QD. Insgesamt wurde das Auftreten von Akne bei 3,6% (8/222) der Patient*innen dokumentiert. Bei den Patient*innen, die mit Brepocitinib behandelt wurden, trat Akne bei 2,8% (6/189) auf (78). Im Gegensatz dazu wurde in der Studie mit Ropsacitinib kein Fall von Akne beobachtet (82).

Laborparameter

Bei der Auswertung der Laborwerte unter Brepocitinib wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und des HDL-Cholesterins dokumentiert. Neben dem Anstieg der Lipidwerte wurde auch ein Anstieg der Kreatinkinase beobachtet. In einer Person wurde eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) dokumentiert. Es wurden keine Veränderungen der hämatologischen Laborparameter beobachtet (78).

Unter Deucravacitinib wurden während der 12-wöchigen Behandlungsphase außer einem Anstieg der Kreatinkinase (CK) im Vergleich zu den Ausgangswerten keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Die CK war sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe erhöht. Die Veränderungen waren überwiegend mild bis moderat und zeigten keine Dosisabhängigkeit (88).

Bei Betrachtung der Laborparameterveränderungen unter Ropsacitinib von Woche 0 bis Woche 16 zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion des Hämoglobins und der Retikulozytenzahl im Vergleich zu Placebo. Drei Patient*innen brachen die Studie aufgrund einer Anämie ab. Die Thrombozyten- und Lymphozytenzahlen stiegen in den Verumgruppen im Vergleich zu Placebo stärker an. In den Dosisgruppen 100 mg QD, 200 mg QD und 400 mg QD wurde auch ein Anstieg der ALT beobachtet. In den Dosisgruppen 200 mg QD und 400 mg QD kam es im Vergleich zu Placebo zu einem Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST), des Kreatinins und der Kreatinkinase (82).

9.3 Tofacitinib mit Deucravacitinib im Vergleich

9.3.1 Wirksamkeit

Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID und Deucravacitinib 6 mg QD zeigten eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, gemessen an den Wirksamkeitsendpunkten PASI75- und PGA0/1- Ansprechen. In Woche 16 erreichten signifikant mehr Patient*innen in der Deucravacitinib- und beiden Tofacitinib-Dosisgruppen ein PGA 0/1-Ansprechen gegenüber Patient*innen, die mit Placebo behandelt wurden (PIVOTAL OPT 1: 5 mg 41,9%; 10 mg 59,2%) (-PSO 1 & 2 $p < 0,0001$ Placebo vs. beide Studien; - OPT 1 & 2 $p < 0,001$ Placebo vs. beide Studien für Dosis 5 mg BID & 10 mg BID). Ähnliche Wirksamkeitsunterschiede wurden beim Erreichen des PASI75 beobachtet (-PSO 1 & 2: $p < 0,0001$ Placebo vs. beide Studien; OPT 1 & 2: $p < 0,001$ Placebo vs. beide Studien für beide Dosierungen).

Im Vergleich der Wirkstoffe zeigte sich eine leichte Überlegenheit von Tofacitinib 10 mg BID gegenüber Tofacitinib 5 mg BID und Deucravacitinib 6 mg QD hinsichtlich PASI75 und PGA0/1.

9.3.2 Sicherheit

Beim Vergleich der Nebenwirkungsprofile beider Wirkstoffe, ergeben sich folgende Ergebnisse. In -OPT 1 und -OPT 2 wurde bei 55,9% (830/1486) der Patient*innen, die mit Tofacitinib behandelt wurden, das Auftreten von treatment-emergent AEs (TEAEs) dokumentiert (86). Bei Betrachtung der Inzidenzraten von TEAEs in -OPT 1 und -OPT 2 wurde bei 55,7% (469/842) der mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen mindestens ein unerwünschtes Ereignis (AE) im Beobachtungszeitraum von Woche 0 bis 16 beobachtet (89,90). In Woche 0 bis 16 wurde unter Deucravacitinib eine erhöhte Inzidenz von nicht schwerwiegenden Infektionen im Vergleich zu Patient*innen unter Placebo beobachtet (*Deucravacitinib: 29,1%; Placebo: 21,5%*) (95).

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung unter Tofacitinib und Deucravacitinib war Nasopharyngitis. Bei Patient*innen, die mit Tofacitinib behandelt wurden, trat eine Nasopharyngitis jedoch seltener auf als in der Placebogruppe. Bei beiden Wirkstoffen traten Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall auf. Diese unerwünschten Ereignisse traten bei Patient*innen unter Tofacitinib etwas häufiger auf als in der Placebo-Gruppe. Im Gegensatz zu den Studien mit Tofacitinib trat eine Nasopharyngitis bei Patient*innen, die mit Deucravacitinib behandelt wurden, häufiger auf als bei Patient*innen in der Placebogruppe. Es wurden vergleichbare Inzidenzraten für das Auftreten der oben genannten unerwünschten Nebenwirkungen bei Patient*innen in den Tofacitinib-Gruppen gegenüber Patient*innen, die mit Deucravacitinib behandelt wurden, beobachtet (86,89,90).

In -OPT 1 und -OPT 2 wurde bei 2,3% (34/1486) der Patient*innen der Tofacitinib-Gruppen ein behandlungsbedürftiges schweres Ereignis (sAE) innerhalb von Woche 0 bis 16 dokumentiert. Die publizierten Ergebnisse zeigen, dass im gleichen Beobachtungszeitraum in wenigen Fällen (0,4% (6/1486)) auch schwere Infektionen auftraten (*OPT1: Tofacitinib 10 mg BID- n=1 Appendizitis, n=1 Pneumonie, n=1 Pyelonephritis; OPT 2: Tofacitinib 5 mg BID- n=1 Pneumonie, n=1 Herpes zoster, n=1 Erysipel*). Tuberkulose oder opportunistischen

Infektionen wurden nicht beobachtet. Die Häufigkeit des Auftretens von AEs und sAEs war in allen Behandlungsgruppen von Woche 0 bis 16 vergleichbar (86).

Bei der Analyse der Ergebnisse der Studien -PSO 1 und -PSO 2 von Woche 0 bis 16 wurde bei 1,8% (15/842) der Patient*innen in der Deucravacitinib- Gruppe mindestens eine sAE festgestellt. Bei 0,6% (5/842) der Patient*innen, die mit Deucravacitinib behandelt wurden, traten schwere Infektionen innerhalb der ersten 16 Wochen auf (-PSO 1: *n=1 Pyelonephritis*; -PSO 2: *n=1 Divertikulitis, n=1 Infektion des oberen Respirationstrakts, n=1 Sepsis, n=1 Streptokokken- Bakteriämie*). Bei 1,25% (17/1364) der mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen kam es zu zumindest einer schweren Infektion zwischen Woche 0 und 52. Es konnte kein signifikanter Anstieg der Rate an schwerwiegenden Infektionen in der Langzeitsicherheit (Woche 0 bis 52) beobachtet werden (89,90).

Unter Deucravacitinib 6 mg QD wurde eine erhöhte Inzidenz nicht schwerwiegender Infektionen beobachtet. Bei 29,1% der Patient*innen, die mit Deucravacitinib behandelt wurden, wurde mindestens eine nicht schwere Infektionen dokumentiert. In der Placebogruppe waren es 21,5%. Insgesamt waren die meisten Infektionen mild bis moderat und führten nicht zum Abbruch der Behandlung (89,90,95).

Malignität

In Woche 0 bis 16 wurde bei vier Patient*innen, die in -OPT 1 und -OPT 2 eingeschlossen wurden, ein bösartiger Tumor (NMSC exkludiert) histologisch bestätigt (*5 mg BID: n=1 malignes Melanom, n=1 malignes Melanom in situ; n=1 Ösophaguskarzinom; 10 mg BID n=1 Prostatakarzinom*). In -OPT 2 wurde in zwei Personen ein NMSC diagnostiziert (*10 mg BID: n= 1 Plattenepithelkarzinom; n= 1 Basalzellkarzinom*) (86).

Unter Deucravacitinib wurde ein Vorkommen zu NMSC gefunden (81). Für -PSO 1 und -PSO 2 wurde das Auftreten von malignen Tumoren in einem Beobachtungszeitraum von Woche 0 bis 52 angegeben. Bei Betrachtung des Auftretens von bösartigen Tumoren (exklusiv NMSC) zeigte sich bei 3 Patient*innen eine Malignität (*n= 1 Hepatozelluläres Karzinom; n=1 Hodgkin- Lymphom, n=1 Mammakarzinom*). Bei fünf Patient*innen, die Deucravacitinib in einer Dosierung von 6 mg QD erhielten, wurde während der Beobachtungszeit ein NMSC histologisch bestätigt (*n=4 Basalzellkarzinom; n=1 Plattenepithelkarzinom*) (89,90).

Kardiovaskuläre Ereignisse

In den Studien -OPT 1 und -OPT 2 kam es bei 4 mit Tofacitinib behandelten Patient*innen zu einem schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignis (MACE), die alle nicht als mit der Studie zusammenhängend eingestuft wurden (86). Unter Deucravacitinib wurde bei 3 Patient*innen der Deucravacitinib- Gruppe ein MACE innerhalb von Woche 0-52 beobachtet. Es wurde kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines MACE beobachtet (89,90).

Infektionen

Unter Deucravacitinib waren die häufigsten Nebenwirkungen Nasopharyngitis mit 9,0% (76/842) und Atemwegsinfektionen mit 5,5% (46/842) nach 16 Wochen (89,90). Im Vergleich dazu betrug der Anteil der Patient*innen, die mit Tofacitinib 5 mg BID bzw. Tofacitinib 10 mg BID behandelt wurden, 7,0% (52/745) bzw. 8,2% (61/741) (Nasopharyngitis) und 4,7% (35/745) bzw. 6,1% (45/741) (Infektion der oberen Atemwege) (86). Insgesamt wurde unter der Behandlung mit Deucravacitinib 6 mg QD ein leicht erhöhtes Risiko für nicht schwerwiegende Infektionen beobachtet (95).

Akne & Follikulitis

Akne und Follikulitis traten unter Deucravacitinib und Tofacitinib in vergleichbarer Häufigkeit auf. Der Anteil an Patient*innen, die mit Deucravacitinib behandelt wurden, betrug nach 52 Wochen 2,1% (28/1364) (Akne) und 2% (27/1364) (Follikulitis). Bei der 52-wöchigen Behandlung mit Tofacitinib 5 mg BID bzw. Tofacitinib 10 mg BID traten Akne bei 0,7% (5/745) bzw. 2,6% (19/741) und Follikulitis bei 0,5% (4/745) bzw. 1,9% (14/741) auf. Bei beiden Wirkstoffen wurde ein vermehrtes Auftreten dieser Hauterscheinungen im Vergleich zu Placebo beobachtet (86,89,90). Der genaue Entstehungsmechanismus ist noch nicht geklärt, jedoch könnte die Hemmung von Zytokinen zu einer Vermehrung kommensaler Bakterien und einer daraus resultierenden Entzündung der Talgdrüsen der Haut führen (88).

Herpes Zoster

Bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit Tofacitinib wurde im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Inzidenz von Herpes-Zoster-Infektionen (HZ-Infektionen) beobachtet. In -OPT 1 und -OPT 2 wurde bei 0,8% (6/745) bzw. 0,8% (6/741) der mit Tofacitinib 5 mg BID bzw. Tofacitinib 10 mg BID behandelten Patient*innen eine HZ-Reaktivierung in den Wochen 0 bis 16 beobachtet (86). Im Beobachtungszeitraum von Woche 0 bis 52 kam es in den Studien -PSO 1 und -PSO 2 in 0,7% (9/1364) der mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen zu einer Herpes Zoster- Reaktivierung (89,90).

In -PSO1 und -PSO2 liegen keine Daten zu Herpes-Zoster-Infektionen unter Deucravacitinib zwischen 0 und 16 Wochen vor. Umgekehrt wurden keine Daten zu Herpes-Zoster-Infektionen unter Tofacitinib zwischen Woche 0 und 52 erhoben. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume der Studien ist ein direkter Vergleich der beiden Wirkstoffe hinsichtlich des Auftretens einer HZ-Infektion nicht möglich. Da die Inzidenzrate unter Tofacitinib bereits nach 16 Wochen etwas höher ist als unter Deucravacitinib (86,89,90), ist von einem erhöhten Risiko einer HZ-Reaktivierung unter Tofacitinib auszugehen. In -OPT 1 und -OPT2 wurden keine Fälle von multidermalem oder systemischem Herpes Zoster beobachtet (86).

Bei Patient*innen ostasiatischer Herkunft konnte unter Tofacitinib im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes und dosisabhängiges Auftreten einer Herpes Zoster-Reaktivierung beobachtet werden. Bei 3,4% (3/88) bzw. 5,6% (5/90) der mit Tofacitinib 5 mg BID bzw. Tofacitinib 10 mg BID behandelten Patient*innen wurde im Beobachtungszeitraum von Woche 0 bis 52 eine HZ-Infektion dokumentiert. Die Inzidenzrate einer HZ-Infektion ist in der ostasiatischen Studienpopulation gegenüber Patient*innen aus globalen Studien erhöht. Eine Studie (96) zur Behandlung der Plaque- Psoriasis mit Tofacitinib bei japanischen Patient*innen bestätigte die Ergebnisse von *Zhang et al.* hinsichtlich der Inzidenzrate von Herpes Zoster. Die Gründe für die höhere Inzidenz der Reaktivierung von Herpes Zoster in ostasiatischen Populationen im Vergleich zu globalen Studien sind bisher unbekannt.

Blut- Laborparameter

In den analysierten Studien zur Sicherheit von Tofacitinib bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (*Papp et al. Phase-II-Studie, -OPT 1 & -OPT 2*) (86,88) wurden unter Tofacitinib dosisabhängige Erhöhungen des Gesamtcholesterins, des High-Density-Lipoproteins (HDL) und des Low-Density-Lipoproteins (LDL) beobachtet. Diese Veränderungen traten bereits ab Woche 2 auf (88). Nach Beendigung der Interventionsphase normalisierten sich die Blutlipidwerte wieder. Es kam zu keiner klinisch relevanten Veränderung des LDL/HDL-Quotienten (86,88). Bei den Patient*innen der Studien -OPT 1 und -OPT 2 kam es zudem zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Kreatinkinase- Konzentration. Bei sieben Patient*innen unter Tofacitinib konnte ein CK- Wert über der 10-fachen Obergrenze gefunden werden (5 mg BID n=1; 10 mg BID n=4; Placebo n=1) (86). Die Gabe von Tofacitinib konnte mit einer leichten dosis-abhängigen Abnahme des Hämoglobinwertes in Verbindung gebracht werden (88). Während der Beobachtungszeit kam es in -OPT 1 und -OPT

2 bei jeweils einer Person der beiden Dosisgruppen zu einem Abfall des Hämoglobinwertes <10 g/dl-1. Eine schwere Anämie trat bei keiner Person auf (86). Des Weiteren konnte bei Patient*innen, die mit höheren Dosen (15 mg BID) von Tofacitinib behandelt wurden, ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl beobachtet werden. Nach Woche 4 bis 8 stiegen die Werte wieder auf das Ausgangsniveau an (88). Bezüglich der Leberenzyme wurden bei einigen Patient*innen erhöhte Leberfunktionsparameterwerte unter Tofacitinib dokumentiert (86,88).

In der ostasiatischen Studienpopulation wurden unter Tofacitinib vergleichbare Veränderungen der Laborparameter beobachtet wie in den Studien -PSO1 und -PSO2 (85,87,88).

Unter Deucravacitinib kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der untersuchten Blut-Laborparameter. In -PSO 1, -PSO2 und bei *Papp et al.* wurde in allen Behandlungsgruppen, auch bei Patient*innen der Placebogruppe, eine Erhöhung der Kreatinkinase beobachtet. Diese Erhöhungen waren in der Regel mild bis moderat, normalisierten sich ohne Behandlung und waren mit einer kürzlichen körperlichen Belastung assoziiert (88–90).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID und Deucravacitinib 6 mg QD in den analysierten Studien eine vergleichbare Sicherheit zeigten. Bei beiden Substanzen traten unerwünschte Nebenwirkungen wie Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege auf. Unter Deucravacitinib wurde eine Assoziation mit dem Auftreten nicht schwerwiegender Infektionen beobachtet (89,90,95).

In den analysierten Studien (85,86,88–90) traten unter Deucravacitinib und Tofacitinib bis Woche 16 bzw. 52 keine klinisch relevanten, schwerwiegenden Nebenwirkungen in den untersuchten Blut-Laborparametern auf. Beim Vergleich der Laborparameterveränderungen dieser beiden systemischen Wirkstoffe ist ein Anstieg des mittleren Blutcholesterins und der Kreatinkinase unter Tofacitinib zu beobachten. Außerdem wurde unter Tofacitinib eine moderate Abnahme des mittleren Hämoglobins beobachtet. Schwere Anämien wurden nicht beobachtet.

Bei Patient*innen über 50 Jahren mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurde eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten unter Tofacitinib beobachtet (77). Für Deucravacitinib liegen

keine Daten aus Langzeitstudien vor. Ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko kann daher nicht ausgeschlossen werden. Bei Patient*innen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ist unter Tofacitinib ein besonderes Augenmerk auf eine Erhöhung der Lipidwerte zu legen. Zur Lipidsenkung kann eine Begleittherapie mit lipidsenkenden Statinen erwogen werden. In Studien mit Tofacitinib bei RA zeigte diese Kombination ein gutes Ansprechen auf Statine (97,98).

9.4 Methotrexat und Deucravacitinib im Vergleich

Beim Vergleich der Ergebnisse der CHAMPION-Studie mit -PSO1 und -PSO2 ergeben sich folgende Resultate:

9.4.1 Wirksamkeit

In CHAMPION (94) konnten signifikant mehr Patient*innen, die mit Methotrexat behandelt wurden, ein PASI75-Ansprechen erreichen als Patient*innen in der Placebogruppe (35,5% vs. 18,9% $p < 0,05$). In Woche 16 konnte bei 30% der Patient*innen unter Methotrexat ein PGA0/1-Ansprechen beobachtet werden. In der Placebogruppe waren es 11,3%. Im Vergleich mit den Ergebnissen der POETYK -PSO1 und -PSO2 Studien (89,90), zeigt sich eine Überlegenheit von Deucravacitinib gegenüber Methotrexat hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte (*PSO 1 & PSO2: PASI75 = 58,4% & 53%; PGA0/1 = 53,6% & 49,5%*).

9.4.2 Sicherheit

In CHAMPION (94) wurde das Auftreten von treatment-emergent AEs (TEAE) bei 81,8% (90/110) der Patient*innen unter Methotrexat beobachtet (*Placebo 79,2% (42/53)*). Unter Betrachtung der Inzidenzrate von TEAEs in -PSO 1 und -PSO 2 (89,90), so trat ein unerwünschtes Ereignis unter Deucravacitinib im Beobachtungszeitraum von Woche 0 bis Woche 16 etwas seltener auf (*55,7% (469/842)*). Die häufigste Nebenwirkung unter beiden Wirkstoffen war Nasopharyngitis.

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (sAE) war unter Methotrexat gering. Im Vergleich zu Placebo wurde keine erhöhte Inzidenz von sAE beobachtet. Der Vergleich der Anteile der Patient*innen, die innerhalb von Woche 0 bis 16 mindestens eine sAE aufweisen,

zeigt einen Wert von 0,9% unter Methotrexat und 1,8% unter Deucravacitinib. Unter Methotrexat traten von Woche 0 bis Woche 16 keine schweren Infektionen auf. Auch unter Deucravacitinib war die entsprechende Rate gering (0,6%) (89,90,94).

Während unter Deucravacitinib ein Anstieg der CK-Werte im Blut beobachtet wurde (89,90), ist die Gabe von Methotrexat mit einem Anstieg der Leberfunktionsparameter und einem Abfall der Leukozyten und Erythrozyten verbunden (56). Auch in der CHAMPION-Studie (94) wurde bei Patient*innen, die MTX erhielten, vermehrt eine Erhöhung von AST, ALT und des Gesamtbilirubins beobachtet als bei Patient*innen in der Placebogruppe (9,1% MTX vs. 1,9% Placebo). Bei 4 von 110 Patient*innen (3,6%), die mit MTX behandelt wurden, führte dieser Anstieg der Leberfunktionsparameter zu einer Diskontierung der Studie.

Im Allgemeinen gab es in CHAMPION mehr Patient*innen in der Methotrexat-Gruppe als in der Placebo- und Adalimumab-Gruppe, die die Behandlung aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung abbrechen mussten (5,5% Methotrexat vs. 1,9% Placebo) (94). In -PSO 1 und -PSO 2 betrug der Anteil 2,4% bzw. 3,8% unter Deucravacitinib bzw. Placebo (89,90). Während die Studienabbrüche unter MTX überwiegend auf einen Anstieg der Leberfunktionsparameter zurückzuführen waren, waren die Gründe für Therapieabbrüche unter Deucravacitinib heterogener (89,90,94).

Zusammenfassend war die Therapie mit Deucravacitinib dem Einsatz von MTX p.o. hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte überlegen (89,90,94). Anzumerken ist jedoch, dass in anderen Studien mit MTX als aktivem Vergleichsmedikament ein etwas höherer Anteil der Patient*innen unter MTX ein PASI75-Ansprechen erreichte als in der CHAMPION-Studie (54,94,99,100). Im Jahr 2023 wurde im *New England Journal of Medicine* eine Studie (99) zur Wirksamkeit von MTX im Vergleich zu Cyclosporin bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis veröffentlicht. Es wurden 43 Patient*innen mit MTX 15 mg/Woche behandelt. Von diesen erreichten 40% (17/43) ein PASI 75-Ansprechen. In RESTORE1 (100), einer randomisierten, open-label Studie zu Infliximab vs. MTX bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Psoriasis vulgaris, konnten 42% (90/215) der Patient*innen unter MTX einen PASI75 in Woche 16 erreichen. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Studie zu MTX als subkutane Injektion vs. Placebo (METOP) (54) betrug das PASI75-Ansprechen in der MTX-Gruppe 41% im Gegensatz zu 10% unter Placebo. In RESTORE1 wurde MTX in einer Dosierung von 15 mg bis 20 mg pro Woche (100) verabreicht. In METOP wurde MTX in den

ersten 16 Wochen mit einer Anfangsdosis von 17,5 mg/Woche (54) subkutan injiziert. Es ist zu beachten, dass aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Studienpopulationen der genannten Studien kein direkter Vergleich der Wirksamkeit möglich ist.

In -PSO1 und -PSO2 traten unter Deucravacitinib Veränderungen der Laborparameter seltener als unter Methotrexat auf. In CHAMPION kam es unter MTX häufiger zu Studienabbrüchen aufgrund erhöhter Leberfunktionsparameter. Um ein umfassenderes Wissen über unerwünschte Ereignisse von MTX bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis zu erlangen, reicht die Beobachtungsdauer von 16 Wochen in CHAMPION nicht aus.

Einschränkend ist anzumerken, dass ein direkter Vergleich von Methotrexat und Deucravacitinib aufgrund der deutlich kleineren Studienpopulation in CHAMPION (*MTX n=110; Placebo n=53*) und der Unterschiede im Studiendesign im Vergleich zu -PSO1 & -PSO2 (*Deucravacitinib n=843; Placebo n=421*) nur bedingt aussagekräftig ist. Zudem wird in den deutschen S3-Leitlinien zur Behandlung der Psoriasis vulgaris eine subkutane Applikation von MTX empfohlen (56), während in CHAMPION die Darreichungsform p.o. erfolgte (94).

Obwohl MTX in der Behandlung der Psoriasis vulgaris weit verbreitet ist, gibt es nur wenige qualitativ hochwertige placebokontrollierte Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Methotrexat in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. Es liegen vor allem sogenannte „*active comparator*“-Studien vor, in denen MTX als „Wirkstoff B“ fungiert und gegen neue Wirkstoffe wie z.B. Infliximab getestet wird. In diesen Studien (101) wird die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes, der im Mittelpunkt des Interesses steht, Wirkstoff A, mit einem Wirkstoff, der bereits in der klinischen Praxis eingesetzt wird, Wirkstoff B, verglichen.

Abschließend ist in der Diskussion zu erwähnen, dass für einen aussagekräftigeren Vergleich der in dieser Arbeit untersuchten Wirkstoffe direkte Vergleichsstudien (*active comparator studies*) erforderlich sind. Des Weiteren muss einschränkend erwähnt werden, dass alle Studien mit einem überwiegenden Anteil (ca. 65 - 90 %) an männlichen Studienteilnehmern durchgeführt wurden. Da die mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris in einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis auftritt (2), sind Frauen aufgrund der

geschlechtsspezifischen Unterschiede in den hier analysierten Studien unterrepräsentiert. Als weitere Einschränkung ist zu erwähnen, dass die analysierten Studien überwiegend mit kaukasischen Ethnien durchgeführt wurden (*außer -PSO3 und Zhang et al.*). Dies schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Bevölkerungsgruppen aufgrund ethnischer Unterschiede ein.

Darüber hinaus stellt die Heterogenität der Studien hinsichtlich Stichprobengröße, Studienpopulation, Studiendesign und unterschiedlicher Interventions-/Beobachtungsdauer eine weitere Einschränkung dar.

10 SCHLUSSFOLGERUNG

In der Gesamtbetrachtung aller hier analysierten Studien war Tofacitinib 10 mg BID den anderen Wirkstoffen in den Wirksamkeitsendpunkten überlegen. In der kombinierten Betrachtung von Wirksamkeit und Sicherheit zeigte dagegen Deucravacitinib 6 mg QD eine Überlegenheit gegenüber den anderen Januskinase- Inhibitoren.

Trotz der guten Wirksamkeit von Tofacitinib zeigten sich diverse Sicherheitsbedenken. Tofacitinib wurde mit einem Anstieg der Blutlipidwerte in Verbindung gebracht und Tofacitinib 10 mg BID zeigte eine erhöhte Inzidenz opportunistischer Infektionen. Zusätzlich wurden Warnhinweise für ein erhöhtes Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse und ein erhöhtes Risiko schwerer und tödlicher Infektionen herausgegeben. Es wurde die Anwendung bei Patient*innen mit atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nur dann empfohlen, wenn keine andere geeignete Behandlungsalternative zur Verfügung steht (77). Bei Patient*innen mit einem entsprechenden Risikoprofil könnte die Therapie mit Deucravacitinib im Gegensatz zu Tofacitinib von Vorteil sein. Allerdings liegen für Deucravacitinib noch keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Risikoabschätzung vor. Tofacitinib ist derzeit in Europa zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) zugelassen. Trotz überzeugender Wirksamkeitsergebnisse ist eine Zulassung für die Plaque-Psoriasis aufgrund von Sicherheitsbedenken in naher Zukunft nicht zu erwarten.

Im Gegensatz zu den unter Tofacitinib beobachteten Veränderungen der Laborparameter wie erhöhte Lipidwerte, veränderte Leberfunktionsparameter und verminderte neutrophile Granulozyten, die für eine JAK1/2/3-Hemmung charakteristisch sind, blieben diese Laborwerte bei den mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen normal. Dies spricht für einen anderen Wirkmechanismus von Deucravacitinib durch selektive Hemmung des Tyrosinkinase 2-Rezeptors und eine Vermeidung der mit einer JAK-Inhibitor-Therapie assoziierten Nebenwirkungen.

Der Vergleich von Deucravacitinib mit Methotrexat zeigt, dass die Therapie mit Deucravacitinib dem Einsatz von MTX p.o. hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte überlegen war. Es ist jedoch zu beachten, dass trotz der weiten Verbreitung von MTX in der Behandlung

der Psoriasis vulgaris nur wenige placebokontrollierte Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Methotrexat in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis vorliegen und die Wirksamkeit daher möglicherweise nicht adäquat dargestellt werden konnte. Ein aussagekräftiger Vergleich der Wirksamkeit von MTX und Deucravacitinib ist daher nicht möglich. Bezüglich der Sicherheit ist der Anstieg der Leberfunktionsparameter unter MTX hervorzuheben. Unter der Behandlung mit Deucravacitinib traten keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborparameter auf.

Für die Therapie der Psoriasis vulgaris wird eine subkutane Applikationsform empfohlen. Diese Applikationsform muss zwar nur einmal wöchentlich erfolgen, jedoch ist mit einer geringeren Patient*innen- Compliance und einem erhöhten Verbrauch von Krankenhausressourcen zu rechnen. Nachteile der Therapie mit MTX sind eine Reihe von Kontraindikationen, bei denen MTX nicht verabreicht werden darf, Nebenwirkungen wie Veränderungen von Laborparametern und die subkutane Applikation von MTX. Deucravacitinib erscheint aufgrund geringerer Veränderungen laborchemischer Parameter und eines überlegenen Wirksamkeitsprofils als mögliche Therapiealternative bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis.

Unter Deucravacitinib wurde eine erhöhte Inzidenz nicht schwerwiegender Infektionen beobachtet. Daher ist bei der Anwendung von Deucravacitinib bei Patient*innen mit chronischen Infektionen in der Anamnese besondere Vorsicht geboten. Es ist daher auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu achten.

Unter Deucravacitinib wurde das Auftreten maligner Erkrankungen (Lymphome, NMSC) dokumentiert. Inwieweit die TYK2-Inhibition mit dem Auftreten dieser malignen Erkrankungen assoziiert ist, ist noch unklar. Aufgrund dieser potentiellen Gesundheitsrisiken ist es daher wichtig, das Nutzen-Risiko-Profil für die individuelle Person abzuwägen.

Januskinase-Inhibitoren sind mit einer erhöhten Inzidenz von Herpes zoster-Infektionen assoziiert (26). Für Deucravacitinib wurde kein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster gefunden.

Unter Deucravacitinib wurde eine erhöhte Inzidenz von Akne und Follikulitis beobachtet. Auch unter Brepocitinib wurde im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Inzidenz von Akne beobachtet. Ob dies auf die TYK2-Hemmung zurückzuführen ist oder inwieweit Januskinasen bei der Entstehung von Akne eine Rolle spielen, bedarf weiterer Untersuchungen.

Im Gegensatz zu Biologika, die injiziert werden müssen, kann Deucravacitinib oral verabreicht werden. Zudem ist aufgrund der oralen Verabreichung und der einmal täglichen Einnahme mit einer höheren Compliance der Patient*innen zu rechnen. Die Herstellung von Biologika ist im Gegensatz zu Deucravacitinib, das kostengünstig hergestellt werden kann, mit hohen Kosten verbunden.

Welchen Stellenwert Deucravacitinib in der Behandlung der Plaque-Psoriasis einnehmen wird, ist derzeit noch unklar. In der Analyse der untersuchten Studien erwies sich Deucravacitinib jedoch als sichere und wirksame Therapiealternative bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Für eine umfassende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib sind weitere Studien mit größeren Studienkohorten und längeren Beobachtungszeiträumen erforderlich.

11 LITERATUR

1. Peter Altmeyer, Volker Paech. Enzyklopädie Dermatologie Allergologie Umweltmedizin. 2. Auflage. Vols. M-Z. 2010.
2. Jean L. Bologna, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni. Dermatology. Fourth Edition. Vol. Volume one. 2017.
3. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1).
4. Peter Fritsch, Thomas Schwarz. Dermatologie Venerologie. Vol. 3. Auflage. 2017. 362–384 p.
5. Enno Christophers. Psoriasis- epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26.
6. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. Vol. 3, *Current Dermatology Reports.* 2014.
7. Guillet C, Seeli C, Nina M, Maul LV, Maul JT. The impact of gender and sex in psoriasis: What to be aware of when treating women with psoriasis. Vol. 8, *International Journal of Women's Dermatology.* 2022.
8. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. In: *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005.
9. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3).
10. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109(2).
11. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: Variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(3).
12. Bowcock AM, Kruger JG. Erratum: Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(10).
13. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. Vol. 41, *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2015.
14. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences.* 2019.
15. Ghoreschi K, Augustin M, Baraliakos X, Krönke G, Schneider M, Schreiber S, et al. TYK2-Inhibition: Potenzial bei der Behandlung chronisch-entzündlicher Immunerkrankungen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2021;19(10).
16. Naik PP. Nebenwirkungen von Anti-Interleukin-23-Wirkstoffen bei Patienten mit Psoriasis: Ein systematischer Überblick. *Kompass Dermatologie.* 2023;11(2).
17. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol.* 2017;26(11).
18. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Vol. 55, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 2018.
19. Menter A, Krueger GG, Paek SY, Kivelevitch D, Adamopoulos IE, Langley RG. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities. Vol. 11, *Dermatology and Therapy.* 2021.

20. Sondermann W, Körber A. IL-17-Blockade in der Psoriasis-Therapie. *Kompass Dermatologie*. 2018;6(2).
21. J. J. Campbell, E. C. Butcher. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. 1999;
22. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2022. p. 19–21.
23. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. Vol. 80, *International Immunopharmacology*. 2020.
24. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. Vol. 27, *Protein Science*. 2018.
25. Garrido-Trigo A, Salas A. Molecular structure and function of janus kinases: Implications for the development of inhibitors. *J Crohns Colitis*. 2020;14.
26. Eichner A, Wohlrab J. Pharmakologie der Januskinase-Inhibitoren – Teil 1: Pharmakokinetik. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2022;20(11).
27. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie Und Toxikologie : Von Den Molekularen Grundlagen Zur Pharmakotherapie*. Vol. 3., *Pharmakologie und Toxikologie*. 2020.
28. Stefan Offermanns WR. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Stefan Offermanns, editor. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. 2021.
29. Wang WM, Li F, Jin HZ. Role of interferon regulatory factor-mediated signaling in Psoriasis. *Int J Med Sci*. 2021;18(16).
30. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*. 2020;80(4).
31. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. Vol. 58, *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019.
32. Rusiñol L, Puig L. Tyk2 Targeting in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.
33. Martin G. Novel Therapies in Plaque Psoriasis: A Review of Tyrosine Kinase 2 Inhibitors. Vol. 13, *Dermatology and Therapy*. 2023.
34. Estevinho T, Lé AM, Torres T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. Vol. 34, *Journal of Dermatological Treatment*. 2023.
35. Gorman JA, Hundhausen C, Kinsman M, Arkatkar T, Allenspach EJ, Clough C, et al. The Tyk2-p1104A autoimmune protective variant limits coordinate signals required to generate specialized t cell subsets. *Front Immunol*. 2019;10(JAN).
36. Braun-Falco's *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Braun-Falco's *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 2012.
37. Schneider S, Li L, Zink A. Psoriasis-Differential Diagnosis and Therapy. *Aktuelle Rheumatologie*. 2022;47(4).
38. Altmeyer Enzyklopädie- Psoriasis pustulosa generalisata (Stand: 10.11.2023) Verfügbar unter:Psoriasis – Differential Diagnosis and Therapy .
39. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. Vol. 76, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017.
40. Ritchlin CT CRGDD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*.
41. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3).

42. Dias N, Kishore Bn, Sukumar D. Interobserver variation of psoriasis area and severity index in a clinical setting. *Muller Journal of Medical Sciences and Research*. 2020;11(2).
43. S3- Leitlinien Therapie Psoriasis vulgaris; (Stand:05.11.23); Verfügbar unter:https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0011_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07-verlaengert.pdf.
44. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1).
45. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2).
46. Clinical Review Report: Risankizumab (Skyrizi): (AbbVie): Indication: For the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy [Internet]. Appendix 5; (Stand: 10.11.23); Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544841/>.
47. Key Psoriasis Outcome Measures (Stand:10.11.23); Verfügbar unter:<https://www.bms.com/patient-and-caregivers/patient-resources-by-condition/immunology-resources/understanding-key-psoriasis-outcome-measures.html>.
48. Hudgens S, Rich P, Geng Z, Williams D, Fleischer A, Ganguli A. Development and validation of the Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(11).
49. Dermatologischer Lebensqualität-Index (DLQI); (Stand:10.11.23); Verfügbar unter:https://www.psoriasisbund.de/fileadmin/images/download/formulare/DLQI-Fragebogen_und_Auswertung.pdf.
50. S-3 Leitlinien Therapie Psoriasis vulgaris Appendix A: Topische Therapie, Phototherapie; (Stand: 05.11.23); Verfügbar unter: https://debm.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/ohne_AZ/m_cc12/debm/D-Psoriasis/Appendix_UV-topisch_Fortbestand_S3-LL_Pso.pdf.
51. Gebrauchsinformation Neotigason (Acitretin) (Stand: 03.11.23) Verfügbar unter : https://www.pharmazie.com/_WS/PROD/ws_docViewer/docViewer.aspx?swModule=ZDF&DocType=2&Key_DOK=15416&P1=ZR_DE1.23) Verfügbar unter: [Internet]. Available from: www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.
52. Gebrauchsinformation Sandimmun (Ciclosporin) (Stand: 04.11.23) Verfügbar unter: https://www.novartis.com/at-de/sites/novartis_at/files/FI_Sandimmun-Neoral_TriLoe.pdf.
53. Fachinformation Fumaderm (Fumarsäureester); (Stand: 05.11.23); Verfügbar unter: https://www.praxis-kiedrowski.de/files/fachinformation_fumaderm.pdf.
54. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):528–37.
55. Treatment of psoriasis in adults_ UpToDate (Stand:19.08.2023) Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>.
56. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Nov 1;34(11):2461–98.
57. Fachinformation Otezka (Apremilast); (Stand:05.11.23); Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_de.pdf.

58. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Vol. 8, *Biologics: Targets and Therapy*. 2014.
59. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: An observational study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5).
60. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(4).
61. Schmieider GJ, Draelos ZD, Pariser DM, Banfield C, Cox L, Hodge M, et al. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Dermatology*. 2018 Jul 1;179(1):54–62.
62. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8).
63. Gebrauchsinformationen Cibinqo; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand 16.08.23) Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_de.pdf.
64. Search Results ClinicalTrials.gov Phase 2/3/4 Studies Abrocitinib (Stand 16.08.2023) Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/search?term=abrocitinib&aggFilters=phase:2%203%204>.
65. Facharztmagazine, R. EU-Zulassung für Januskinaseinhibitor. *ästhet dermatol kosmetol* 14, 46–48 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12634-022-1629-y>.
66. Papp KA, Menter MA, Raman M, Disch D, Schlichting DE, Gaich C, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2016 Jun 1;174(6):1266–76.
67. Gebrauchsinformation Olumiant ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (Stand 17.08.2023) Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_de.pdf.
68. FDA Approves First Systemic Treatment for Alopecia Areata (Stand 17.08.2023) Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-systemic-treatment-alopecia-areata>.
69. Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. JAK-STAT inhibitors for the treatment of immunomediated diseases. Vol. 152, *Medicina Clinica*. 2019.
70. Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R, Jackson S, Zhang H, Flores R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2016 Jul 3;27(4):332–8.
71. ClinicalTrials.gov Search Results (Stand 18.08.23) Verfügbar unter: Im Jahr 2018 wurde Itacitinib in der EU für die Behandlung der Graft-versus-Host Disease (GvHD) zugelassen: Im Jahr 2018 wurde Itacitinib in der EU für die Behandlung der Graft-versus-Host Disease (GvHD) zugelassen: <https://clinicaltrials.gov/search?term=itacitinib&aggFilters=phase:3%202>.
72. European Medicines Agency EU/3/17/1964: Orphan designation for the treatment of graft-versus-host disease (Stand 18.07.2023) Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1964->

- public-summary-opinion-orphan-designation-itacitinib-treatment-graft-versus-host-disease_en.pdf.
73. Ludbrook VJ, Hicks KJ, Hanrott KE, Patel JS, Binks MH, Wyres MR, et al. Investigation of selective JAK1 inhibitor GSK2586184 for the treatment of psoriasis in a randomized placebo-controlled phase IIa study. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(5).
 74. Kahl L, Patel J, Layton M, Binks M, Hicks K, Leon G, et al. Safety, tolerability, efficacy and pharmacodynamics of the selective JAK1 inhibitor GSK2586184 in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(13).
 75. Papp K, Pariser D, Catlin M, Wierz G, Ball G, Akinlade B, et al. A phase 2a randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential dose-escalation study to evaluate the efficacy and safety of ASP015K, a novel Janus kinase inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2015 Sep 1;173(3):767–76.
 76. Markham A, Keam SJ. Peficitinib: First Global Approval. *Drugs*. 2019;
 77. Gebrauchsinformation Xeljanz (Tofacitinib) (Stand 19.08.2023) Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf.
 78. Forman SB, Pariser DM, Poulin Y, Vincent MS, Gilbert SA, Kieras EM, et al. TYK2/JAK1 Inhibitor PF-06700841 in Patients with Plaque Psoriasis: Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020;140(12).
 79. U.S. Food and Drug Administration Approves Sotyktu™ (deucravacitinib), Oral Treatment for Adults with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (Stand: 27.08.23) Verfügbar unter: <https://news.bms.com/news/details/2022/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Sotyktu-deucravacitinib-Oral-Treatment-for-Adults-with-Moderate-to-Severe-Plaque-Psoriasis/default.aspx>.
 80. EMA Gebrauchsinformation Sotyktu (Deucravacitinib); ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (Stand: 27.08.23) Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sotyktu-epar-product-information_de.pdf.
 81. EMA Sotyktu (Stand: 27.08.2023) Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sotyktu>.
 82. Tehlirian C, Singh RSP, Pradhan V, Roberts ES, Tarabar S, Peeva E, et al. Oral tyrosine kinase 2 inhibitor PF-06826647 demonstrates efficacy and an acceptable safety profile in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Aug 1;87(2):333–42.
 83. ClinicalTrials.gov A First in Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacology of PF-06826647 in Healthy Subjects and Subjects With Plaque Psoriasis (Stand:28.08.23) Verfügbar unter:<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03210961?term=NCT03210961&rank=1>.
 84. ClinicalTrials.gov A Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GSK2586184 in Patients With Chronic Plaque Psoriasis: Results Posted (Stand: 18.08.2023) Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01782664?cond=Psoriasis&term=GSK2586184&rank=1&tab=results>.
 85. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: A Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *British Journal of Dermatology*. 2012 Sep;167(3):668–77.

86. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *British Journal of Dermatology*. 2015 Oct 1;173(4):949–61.
87. Zhang JZ, Tsai TF, Lee MG, Zheng M, Wang G, Jin HZ, et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci*. 2017 Oct 1;88(1):36–45.
88. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 4;379(14):1313–21.
89. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jan 1;88(1):29–39.
90. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jan 1;88(1):40–51.
91. An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 Compared to Placebo in Participants With Plaque Psoriasis (POETYK-PSO-3) in Mainland China, Taiwan, and South Korea (POETYK-PSO-3) Results Posted (Stand:24.08.23) Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04167462?term=POETYK%20PSO3&cond=Psoriasis&rank=1&tab=results>.
92. ClinicalTrials.gov:Long-Term Study That Measures the Safety and Efficacy of Deucravacitinib (BMS-986165) in Participants With Psoriasis (POETYK PSO-LTE) (Stand:28.08.23) Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04036435?cond=psoriasis&term=POETYK%20PSO%20LTE&rank=1>.
93. Landis MN, Smith SR, Berstein G, Fetterly G, Ghosh P, Feng G, et al. Efficacy and safety of topical brepocitinib cream for mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: a phase IIb randomized double-blind vehicle-controlled parallel-group study. *British Journal of Dermatology*. 2023;
94. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology*. 2008 Mar;158(3):558–66.
95. CHMP. EMA Gebrauchsinformation Sotyku (Stand:20.08.2023) ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Verfügbar unter:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sotyktu-epar-product-information_de.pdf.
96. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(10).
97. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an

- inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3).
98. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4).
 99. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, AJM de Borgie C, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus Cyclosporine in Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis From the Departments of Dermatology [Internet]. Vol. 349, *N Engl J Med.* 2003. Available from: www.nejm.org
 100. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. Methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *British Journal of Dermatology.* 2011;165(5).
 101. Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. Vol. 11, *Nature Reviews Rheumatology.* 2015.
 102. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Vol. 77, *Drugs.* 2017.