

**Diplomarbeit**

**Pharmakotherapeutische Ansätze der Akne und der  
Psoriasis**

eingereicht von

**Matthias Hofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Grafendorf bei Hartberg, 24.02.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Grafendorf bei Hartberg, am 24.02.2025

Matthias Hofer eh.

## Zusammenfassung

Unter Akne vulgaris versteht man eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Talgdrüsenfollikels. Die Pathogenese beruht auf einer Überproduktion von Sebum, Entzündungsprozessen, follikulärer Besiedlung vom Cutibacterium acnes sowie auf einer follikulären Hyperkeratose. Klinisch präsentiert sich diese Erkrankung mittels Komedonen, Papeln oder Pusteln. Zirka 85% der Jugendlichen oder jungen Erwachsenen sind von dieser Erkrankung betroffen.

Von großer Bedeutung ist es, eine zeitnahe adäquate Therapie einzuleiten, um Aknenarben als mögliche Komplikationen zu verhindern. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen lokalen und systemischen Aknetherapeutika. Ziel dieser Literaturrecherche besteht darin, die zugelassenen Wirkstoffe in Bezug auf den Wirkmechanismus, Dosierung und möglichen Nebenwirkungen aufzulisten.

Psoriasis ist eine weitere chronisch-entzündliche Dermatose, welche sich mit scharf begrenzten erythematosquamösen Plaques präsentiert und etwa 2% der Weltbevölkerung betrifft. Aufgrund der typischen Lokalisationen an Kopfhaut, Knie, Streckseiten der Extremitäten, Ellenbogen, Sakralbereich, sind Psoriasispatient\*innen oft in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Psychische Erkrankungen als Komorbiditäten sind häufig vorhanden. Für die Behandlung sind eine Vielzahl an Therapieoptionen zugelassen und reichen von einer reinen topischen Behandlung bei leichten Formen, bis zu einer systemischen Therapie mit modernen Medikamenten wie den Biologika, bei mittel bis schweren Formen der Psoriasis.

Auch bei dieser Hauterkrankung wurde das Ziel gesetzt, die verschiedenen zugelassenen Wirkstoffgruppen aufzuzeigen. Es wurden die zulassungsrelevanten Studien diverser Wirkstoffe herangezogen, um Informationen über Wirksamkeit und Sicherheit, Vergleiche zwischen Wirkstoffen untereinander, sowie Hinweise über Nebenwirkungen zu erhalten.

## **Abstract**

Acne vulgaris is a chronic-inflammatory disease of the sebaceous follicle. The pathogenesis is based on an overproduction of sebum, inflammatory processes, follicular colonization by *Cutibacterium acnes* and follicular hyperkeratosis. Clinically, this disease presents as comedomas, papules or pustules. Approximately 85% of adolescents or young adults are affected by this disease.

It is very important to initiate prompt and adequate treatment in order to prevent acne scars as possible complications. A basic distinction is made between local and systemic acne therapies. The aim of this literature review is to list the approved active ingredients in terms of mechanism of action, dosage and side effects.

Psoriasis is another chronic-inflammatory dermatosis that presents with sharply defined erythematous-squamous plaques and affects around 2% of the world's population. Due to the typical localization on the scalp, knees, extensor sides of the extremities, elbows, sacral area, psoriasis patients are often restricted in their quality of life. Mental illnesses are often present as comorbidities. A variety of therapy options are approved for treatment, ranging from purely topical treatment for mild forms to systemic therapy with modern drugs such as biologics for moderate to severe forms of psoriasis.

The aim of this study was also to demonstrate the various treatment strategies for this skin disease. The approval-relevant studies of various active substances were used to obtain information on efficacy and safety, comparisons between active substances and the side effect profile.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Einleitung Akne.....	3
Definition.....	3
Epidemiologie.....	3
Klinik und Diagnose.....	4
Pathogenese.....	4
Einleitung Psoriasis.....	6
Definition.....	6
Epidemiologie.....	7
Pathogenese.....	7
Einteilung des Schweregrades.....	8
Material und Methoden.....	9
Ergebnisse-Resultate Akne.....	10
Lokale Therapeutika.....	10
Topische Retinoide.....	10
Topisches Benzoylperoxid.....	12
Topische Azelainsäure.....	13
Topisches Antiandrogen.....	14
Topische Antibiotika.....	15
Systemische Therapeutika.....	16
Erythromycin.....	16
Tetracycline.....	17
Systemisches Isotretinoin.....	19
Antiandrogene Hormone.....	20
Ergebnisse-Resultate Psoriasis.....	21
Basistherapie.....	21
Topische Therapie.....	21
Calcineurininhibitoren.....	21
Dithranol.....	22
Kortikosteroide.....	22
Tazaroten.....	23
Vitamin-D3 Analoga.....	24
Arylhydrocarbon-Rezeptor Agonist.....	24
Systemische Therapie.....	25
Acitretin.....	25
Ciclosporin.....	26
Fumarate.....	27
Methotrexat.....	28
TNF- $\alpha$ -Inhibitoren.....	29
IL-17-Inhibitoren.....	35
IL-23-Inhibitoren.....	39
IL-12/23-Inhibitor.....	43
PDE-4 Hemmer.....	45
TYK2-Inhibitor.....	47
Phototherapie.....	48
Diskussion.....	50

Literaturverzeichnis ..... 53

## Abkürzungen und deren Erklärung

ALT	Alanin-Aminotransferase
AMP	Antimikrobielles Peptid
AST	Aspartat-Aminotransferase
BPO	Benzoylperoxid
C.acnes	Cutibacterium acnes
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CK	Creatinkinase
Co2	Kohlenstoffdioxid
CREB	auch cAMP-response Element binding Protein
CYP	Cytochrom P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
DMF	Dimethylfumarat
DNA	Deoxyribonucleic acid
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
H <sub>2</sub> O	Wasser
hBD	Humanes beta defensin
i.v.	Intravenös
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
IGA	Investigator's Global Assessment
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
kg/KG	Kilogramm pro Körpergewicht
MAP	Mitogen-activated protein
mDcs	Myeloide dendritische Zellen

mg	Milligramm
MMF	Monoethylfumarat
MMPs	Matrix metalloproteinases
MTX	Methotrexat
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa B
NYHA	New York Heart Association
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
per os	Peroral
PGA	Physician Global Assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A
RNA	Ribonucleic acid
s.c.	Subcutan
TCS	Topisches Kortikosteriod
TGF- $\alpha$	Transforming growth factor $\alpha$
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
TYK 2	Tyrosinkinase 2
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel

# Einleitung Akne

## Definition

Unter Akne versteht man eine chronische Erkrankung der Haut, welche die Talgdrüsenfollikel betrifft. (3)

Von Akne betroffene Patient\*innen präsentieren sich klinisch mit Komedonen, Papeln oder Pusteln. Man unterscheidet zwischen offenen oder geschlossenen Komedonen. Offene Komedonen werden auch als Mitesser bezeichnet. Unter Papeln versteht man erhabene Läsionen an der Haut mit einem Durchmesser kleiner als 1cm. Im Gegensatz zu Pusteln, sind Papeln nicht mit Eiter gefüllt und auch nicht entzündet. Bei schweren Verlaufsformen können geschwollene bzw. entzündete Läsionen in Form von Knötchen und Zysten mit einer Größe von über 5mm auftreten.

Die Behandlungskosten der Akne sind enorm. Nur in Deutschland belaufen sich die jährlichen Kosten auf ca. 400 Millionen Euro. (47)

Trotz zahlreicher zugelassener Wirkstoffe ist es möglich, dass es zur Ausbildung von Aknenarben kommen kann, wobei man zwischen den häufiger vorkommenden atrophischen Narben und hypertrophen Narben unterscheidet. (48)

## Epidemiologie

85% der Jugendlichen oder jungen Erwachsenen sind von Akne betroffen. In ca.15-20% der Fälle kommt es zur Ausbildung von mittelschweren bis schweren Formen, wobei Männer häufiger einen schweren Verlauf aufweisen. (14,33)

Der Krankheitsbeginn ist in den meisten Fällen in der Adoleszenz. In seltenen Fällen ist der Erkrankungsbeginn im fortgeschrittenen Alter möglich. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. (22)

Die Inzidenz an Akne zu erkranken ist im Alter von 15-18 Jahren am höchsten. (3)

Geographische Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz sind zu erkennen. Im ländlichen Bereich von Brasilien liegt die geschätzte Prävalenz bei ca. 0%, im Vereinigten Königreich bis zu 100%. (46)

Studien belegen, dass demographische Faktoren wie auch eine positive Familienanamnese, ein erhöhtes Krankheitsrisiko für die nachkommenden Generationen darstellt. Ob auch die

Ernährung bei der Entstehung der Akne einen Einfluss hat wurde durch Studien untersucht. In einer Metaanalyse stellte sich heraus, dass Milch oder Milchprodukte bei der Entstehung der Akne aufgrund möglicher beinhaltender Steroide und Zucker eine Rolle spielen. Auch ein hoher Schokoladenkonsum soll mit einem erhöhten Risiko assoziiert sein. Das Thema Akne und Rauchen ist umstritten. Ob Rauchen ein Schutz oder Risikofaktor darstellt, wird stark diskutiert. Es besteht der Verdacht, dass das in Zigaretten enthaltene Nikotin auf die Rezeptoren der Keratinozyten wirken könnte. Bei einer durchgeführten Metaanalyse wurde kein Zusammenhang festgestellt. Psychischer Stress, Schlafmangel oder die Verwendung von Kosmetika könnten mit einer erhöhten Prävalenz einhergehen. (47)

## **Klinik und Diagnose**

Die Diagnose der Akne wird anhand der Klinik gestellt. Der Ursprungsort der Akne sind die Talgdrüsenfollikel, welche vor allem im Gesicht und im oberen Rumpfbereich lokalisiert sind. Als Primäreffloreszenzen präsentieren sich offene oder geschlossene Komedonen, sowie entzündliche Effloreszenzen wie Pusteln, Papeln, Knötchen und Knoten. Als Sekundäreffloreszenzen können im Laufe der Zeit Krusten, Hyperpigmentierungen und Narben entstehen.

Nach der S3-Leitlinie und der Europäischen Guideline kann der Schweregrad der Akne wie folgt eingeteilt werden:

- Acne comedonica bzw. Komedonenakne
- Milde bis mäßige papulopustulöse Akne
- Schwere papulopustulöse Akne bis mäßige noduläre Akne
- Schwere noduläre Akne und Acne conglobata (8)

## **Pathogenese**

Die Pathogenese der Akne vulgaris beruht auf folgenden 4 Punkten:

- Überproduktion von Sebum (Seborrhoe)
- Entzündungsprozesse
- Follikuläre Besiedlung mit *Cutibacterium acnes*
- Follikuläre Hyperkeratose (32)

Androgene, der Wachstumsfaktor IGF-1, Cutibacterium acnes, Medikamente, Milchprodukte oder Lebensmittel mit hoher glykämischer Last können als Auslöser oder Mediatoren bei der Pathogenese mitwirken.

Sebum (Talg) wird von Sebozyten produziert und gelangt über das follikuläre Infundibulum an die Hautoberfläche. Zusammengesetzt ist das Sebum unter anderem aus Triglyzeriden, Squalenen und Fettsäureestern. Androgene sind für die Regulation zuständig. In Sebozyten kann die Umwandlung in Testosteron und Dihydrotestosteron erfolgen. IGF-1, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Alpha-Melanocortin können ebenfalls auf die Funktion der Sebozyten Einfluss nehmen. Durch eine gestörte Proliferation der Keratinozyten innerhalb eines Follikels, sowie einer innerhalb der Follikel erhöhten Adhäsion von Korneozyten, resultiert eine Behinderung des Talkflusses. Es entstehen Mikrokomedonen als Resultat der Retentionshyperkeratose und im weiteren Verlauf kommt es zur Ausbildung von offenen oder geschlossenen Komedonen. (34)

Innerhalb der Keratinozyten können Androgene, das Interleukin IL-1 und Veränderungen des Talgs, eine Hyperkeratose bewirken. Das Cutibacterium acnes ist in der Lage über 2 Mechanismen eine Inflammation auszulösen. Durch Aktivierung der auf den Keratinozyten befindlichen Rezeptoren TLR-2 und TLR-4, folgt die Aktivierung des NF- $\kappa$ B sowie des MAP-Kinasen Signalweges und die daraus resultierende Produktion von IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , MMP's, sowie hBD-2, wodurch die Inflammationsreaktion ausgelöst und/oder verschlimmert wird. (22,33)

Über den CD36-Rezeptor der Keratinozyten werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS) produziert, welche ebenfalls an der Entzündung beteiligt sind. (22)

Aktuelle Forschungsergebnisse konnten Assoziationen von verschiedenen Genloci 11q13.1, 5q11.2, 1q41, 11p1.2, 8q24, 1q24.2 mit schweren Verlaufsformen der Akne vulgaris in Verbindung bringen. (30) In einer Metaanalyse konnte festgestellt werden, dass der Genotyp-AA von TNF- $\alpha$  308G>A, bei der Entstehung der Akne eine Rolle spielen kann. (31)

# Einleitung Psoriasis

## Definition

Die Schuppenflechte ist eine chronisch-entzündliche nicht ansteckende Hauterkrankung, die durch einen schubförmigen und immer wieder auftretenden Verlauf gekennzeichnet ist. Klinisch zeigen sich gut abgegrenzte rot-glänzende schuppige Plaques.

Mit etwa 90% ist die Plaque-Psoriasis die am häufigsten auftretende Form. Chronischer Juckreiz mit Blutungen, Schuppung und Nagelbeteiligung, zählen oft zu den Faktoren, die die Betroffenen in ihrer Lebensqualität, im Berufs- und Sexualleben beeinträchtigen. Aus diesem Grund neigen Psoriasis-Patient\*innen oft zu einem Suchtverhalten. (140) Diese komplexe Hauterkrankung weist oft eine hohe genetische Veranlagung und autoimmunologische Merkmale auf. (141) Typische Lokalisationen sind Kopfhaut, Knie, Unterschenkel, Streckseiten der Extremitäten, Ellenbogenbereich aber auch im Sakralbereich. (142)

Psoriasis-Patient\*innen zeichnen sich durch eine Vielzahl an Komorbiditäten aus und diese können die Lebenserwartung deutlich reduzieren. Zu diesen Komorbiditäten zählen unter anderem das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und Gelenkerkrankungen wie die Psoriasis-Arthritis. (143)

Die häufigste vorkommende Form ist die Psoriasis vulgaris die ca. 90% der Psoriasis Fälle ausmacht. Man unterscheidet je nach Beginn der Erkrankung zwischen Typ-I und Typ-II. Bei Typ-I ist der Beginn der Erkrankung meist in der Jugend oder im Erwachsenenalter unter dem 40. Lebensjahr, wobei sich der Verlauf schwerer als bei Typ-II darstellt, da eine höhere Assoziation mit dem HLA-Antigen besteht. Bei Typ-II ist die Wahrscheinlichkeit einer Nagelbeteiligung und einer Psoriasis-Arthritis höher, aber aufgrund der schwächeren Assoziation zu dem HLA-Antigen, weist die Erkrankung einen milderen Verlauf auf. Die Plaques sind runde, scharf begrenzte, erythematöse Hauteffloreszenzen, die von einer großen glänzenden Hautschuppe bedeckt werden. Durch konfluieren einzelner Herde kann es zu einem landkartenförmigen Erscheinungsbild kommen. Diese Verlaufsform wird Psoriasis geographica genannt. An den Streckseiten der Extremitäten, den Knien und an den Ellenbogengelenken, kann es aufgrund der erhöhten mechanischen Belastung zu Rhagadenbildungen kommen. (144)

## **Epidemiologie**

Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung die etwa 2% der Weltbevölkerung betrifft. Da die zunehmende Prävalenz eine globale Belastung für die öffentliche Gesundheit darstellt, wurde sie von der WHO als schwere nicht übertragbare Erkrankung eingestuft. (145)

2014 erkannte die WHO das durch Fehldiagnose, unzureichender Behandlung und Stigmatisierung, die Betroffenen einer sehr hohen psychischen Belastung ausgesetzt sind.

Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen, wobei die Psoriasis bei Frauen mit einem Erkrankungsalter zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr früher auftreten kann, wenn eine familiäre Vorbelastung besteht. Bei den Männern zeigt sich der Spitzenwert der Erkrankung zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr. (146)

Am häufigsten tritt die Psoriasis bei hellhäutigen Personen auf. In Ländern mit hohem Einkommen liegt die Gesamtprävalenz am höchsten und reicht von 0,1% in Ostasien und bis zu 1,5% in Westeuropa. Bei Kindern liegt sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz niedriger als bei Erwachsenen. Viele Betroffene mit Psoriasis fühlen sich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, besonders dann, wenn wichtige Bereiche wie Gesicht, Handflächen, Fußsohlen und Genitale betroffen sind. Im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung treten bei Psoriasis psychische Erkrankungsbilder wie Suizidgedanken und Depressionen bis zu 20% häufiger auf. (148)

In Nordamerika und Europa liegt die Gesamtanzahl der Krankheitsfälle bei ungefähr 2%. Es wird außerdem angenommen, dass Klima, ethnische Herkunft und Sonneneinstrahlung einen Einfluss auf die Prävalenz der Psoriasis haben. (149)

## **Pathogenese**

Der Pathogenese der Psoriasis liegt eine unkontrollierte Proliferation der Keratinozyten und die daraus resultierende Differenzierung zu Grunde. Auf histologischen Präparaten einer Plaque der Psoriasis erkennt man eine entzündliche Infiltration, bestehend aus Monozyten, Makrophagen, T-Zellen, neutrophilen Granulozyten sowie dendritischen Zellen. Darüber befindet sich eine Akanthose, die auch als eine epidermale Hyperplasie bezeichnet wird. Die Neovaskularisation stellt ein weiteres Merkmal dar.

Aktiviert dendritische Zellen sind am Beginn der Erkrankung ein zentraler Bestandteil. Die Aktivierung erfolgt möglicherweise durch Erkennung von antimikrobiellen Peptiden (AMPs), die bei einer Verletzung der Keratinozyten ausgeschüttet werden. (150)

Vermutlich ist LL-37, ein Vertreter der AMPs, in der Lage mit der DNA und RNA von plasmazytoiden dendritischen Zellen (PDCs) einen Komplex zu bilden, wobei es zu einer hohen Freisetzung von IFN- $\alpha$  kommt. In-vitro konnte festgestellt werden, dass der Rezeptor-TLR9 für DNA und der Rezeptor-TLR7 für RNA in diesem Prozess eine entscheidende Bedeutung haben. (151)

LL-37-RNA Komplexe können über den TLR8-Rezeptor mDcs aktivieren. Diese aktivierten mDcs wandern in die Lymphknoten und sezernieren TNF sowie IL-23 und IL-12. Diese genannten Interleukine sind in weiterer Folge für die Steuerung von Proliferation und Differenzierung der TH17- bzw. TH1-Zellen zuständig. Durch T-Zell Untergruppen erfolgt die Aktivierung der adaptiven Immunabwehr und so bleiben die entzündlichen Prozesse bei der Psoriasis aufrecht. Die TH17-Zellen produzieren die Zytokine IL-17, IL-21, IL-22 und dadurch wird die Proliferation der Keratinozyten in der Epidermis aktiviert. (150)

## **Einteilung des Schweregrades**

Die Psoriasis teilt man aufgrund des Schweregrades in eine leichte, mittelschwere und schwere Verlaufsform ein. Zur Eingliederung werden die Instrumente Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Body Surface Area (BSA) und der Dermatology Life Quality Index (DLQI) verwendet. (160)

Beim PASI wird sowohl das Ausmaß der betroffenen Haut, als auch die klinische Präsentation wie Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung miteinbezogen. Bei schweren Verläufen kann der PASI-Score bis zu 72 Punkte erreichen. Der PASI-Score wird auch zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen. Ein PASI-75 bedeutet eine 75%ige Verbesserung der Hautveränderungen nach einer Behandlung. Auch die alleinige Beurteilung des BSA kann dazu herangezogen werden, um den Schweregrad festzulegen. 1% der betroffenen Körperoberfläche entspricht ca. einer Handfläche, inklusive Finger. Der Dermatology Life Quality Index ist ein Fragebogen, womit die krankheitsspezifische Lebensqualität mit 10 Fragen erhoben wird. Je höher die Punkteanzahl (bei maximal 30 Punkten) ist, desto höher ist die Einschränkung in Bezug auf die Lebensqualität. (161)

Somit ergibt sich folgende Einteilung:

- Leichte Psoriasis: wenn PASI, BSA und DLQI <10
- Mittelschwere bis schwere Psoriasis: wenn BSA oder PASI und DLQI >10 (162)

## **Material und Methoden**

Um die pharmakologischen Therapieoptionen bei Akne und Psoriasis, welche als Kernfrage bzw. als Ziel gesetzt wurden zu beantworten, wurde im Zuge dieser Diplomarbeit eine umfassende Literaturrecherche mit akkurater Literatur durchgeführt. Verwendet wurden unter anderem Online-Datenbanken wie PubMed, Google Scholar, Fachbücher der Pharmakologie sowie Dermatologie. Des Weiteren wurden auch die S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris (Stand 19.02.2021) sowie die S2k-Leitlinie Therapie der Akne in die Aufarbeitung miteinbezogen.

Bei der Akne sowie bei der Psoriasis bestehen sichtbare Hautveränderungen, die oft zu einem hohen Leidensdruck verbunden mit psychischen Komorbiditäten führen, auf welche zusätzlich ein Augenmerk in dieser Arbeit gelegt wird.

Um Informationen über Indikationen, Kontraindikationen, mögliche Nebenwirkungen und die Zulassung in Österreich über die jeweiligen Arzneispezialitäten zu erhalten, wurde der aktuelle Austria-Codex, beziehungsweise die Fachinformationen des jeweiligen Präparates, online über das österreichische Arzneispezialitätenregister abgerufen.

## **Ergebnisse-Resultate Akne**

### **Lokale Therapeutika**

#### **Topische Retinoide**

Topische Retinoide werden als First-Line-Monotherapie bei leichten Formen wie der Acne comedonica eingesetzt, um der follikulären Verhornungsstörung entgegenzuwirken. Als Vertreter der Vitamin-A Derivate wirken sie auf die Modulierung der Genexpression. (14)  
In der S2k-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft werden die Wirkstoffe Adapalen, Tretinoin und Isotretinoin empfohlen. (16)

Topische Retinoide wirken entzündungshemmend und regulieren zusätzlich auch die Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten, wodurch der Komedonenbildung entgegengewirkt wird. Durch die Anwendung von topischen Retinoiden können atrophische Narben durch Effekte auf die Matrix- Metalloproteinase und Pigmentstörungen durch einen erhöhten Keratinozytenumsatz reduziert bzw. verhindert werden. (14,21)

#### **-Adapalen**

Der Wirkstoff Adapalen ist in Österreich unter dem Handelsnamen Differin-Gel<sup>®</sup> erhältlich und wird als Mittel der ersten Wahl bei der Acne comedonica und bei Acne papulopustulosa lokal angewendet. Der genaue Wirkmechanismus ist zurzeit noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass der Wirkstoff einen Einfluss auf die Keratinisierung und Zelldifferenzierung hat. Vor der Anwendung sollte die betroffene Haut gereinigt werden. In weiterer Folge wird das Gel, bevorzugt am Abend, dünn aufgetragen. Zwischen der 4. und 8. Woche sollte eine Besserung des Zustandes erkennbar sein. Zugelassen ist Differin-Gel ab einem Alter von 12 Jahren. In der Schwangerschaft oder bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, ist Differin kontraindiziert. Zu den häufigsten Nebenwirkungen, welche die Compliance der Patient\*innen beeinflussen könnte, zählen die Ausbildung einer Xerotis cutis, brennendes Gefühl an der Applikationsstelle und Hautirritationen. (17,18,50,165)

Laut der Europäischen S3-Leitlinie zur Behandlung von Akne, hat Adapalen gegenüber topischen Isotretinoin bzw. Tretinoin, einen höheren Empfehlungsgrad. (34)

## **-Tretinoin**

Der genaue Wirkmechanismus ist zurzeit nicht bekannt. Es wird vermutet, dass Tretinoin die Fähigkeit besitzt, die Aktivität der Mitose zu steigern, folliculäre Epithelzellen abzustößen und den Zellumsatz zu erhöhen, dadurch wirkt Tretinoin komedolytisch auf reife Komedonen. Zusätzlich kann der Entstehung von Mikrokomedonen entgegengewirkt werden. (165)

Der Wirkstoff Tretinoin ist in Österreich nur als Kombinationspräparat mit dem Antibiotikum Clindamycin unter dem Namen Acnatac 10mg/g + 0,25mg/g Gel<sup>®</sup> erhältlich. Zusammengesetzt aus 10mg Clindamycin und 0,25mg Tretinoin. Clindamycin wirkt durch Bindung an der ribosomalen 50S-Untereinheit bakteriostatisch. Es ist bekannt, dass Clindamycin eine Wirkung gegen das Cutibacterium acnes aufweist und zusätzlich antientzündliche Eigenschaften besitzt.

Die Anwendung erfolgt lokal einmal täglich, bevorzugt am Abend, an der betroffenen Hautstelle. Ein Kontakt mit den Schleimhäuten ist zu vermeiden. Die Therapiedauer von 12 Wochen sollte nicht überschritten werden. Lokale Reaktionen an der Applikationsstelle wie Brennen, Jucken und Lichtempfindlichkeitsreaktionen, können als gelegentliche Nebenwirkungen auftreten. (19,20)

## **-Isotretinoin**

Für die topische Anwendung ist der Wirkstoff Isotretinoin als Kombinationspräparat mit dem Antibiotikum Erythromycin unter dem Namen Isotrexin-Gel<sup>®</sup> erhältlich. Dieses Kombinationspräparat ist jedoch im österreichischen Arzneyspezialitätenregister nicht gelistet. (175)

Eingesetzt wird Isotretinoin hauptsächlich peroral bei schweren Formen der Akne. (50)

## **-Tazaroten**

Der Wirkstoff Tazaroten ist in der Lage, an den drei vorhandenen Isoformen der Retinsäure-Rezeptoren (RAR) zu binden und die Genexpression zu verändern. Der genaue Wirkmechanismus ist zurzeit nicht bekannt. Innerhalb der topischen Retinoide weist dieser Wirkstoff das größte Potential für Hautreizungen auf.

Tazaroten wurde 2019 von der FDA als Lotion zugelassen, mit dem Ziel, Hautreizungen die bei der Anwendung von Cremes oder bei Schaum aufgetreten sind, zu reduzieren. (165)

Im österreichischen Arzneispezialitätenregister ist der Wirkstoff derzeit nicht gelistet. (175)

### **-Trifaroten**

Der Wirkstoff Trifaroten ist ein synthetisches Retinoid der vierten Generation. 2019 erfolgte die Zulassung der FDA für die topische Behandlung von Acne vulgaris für Patient\*innen ab einem Alter von 9 Jahren. (36)

Trifaroten hat als einziges topisches Retinoid die Fähigkeit sich an den RAR- $\gamma$  Rezeptor zu binden. Diese Rezeptoren sind zahlreich in der Dermis vorhanden. Der Wirkstoff besitzt eine komedolytische und außerdem eine entzündungshemmende Wirkung. (35)

Bei mittelschweren Formen der Akne im Bereich des Gesichts sowie am Rumpf, wird Trifaroten 50 $\mu$ g/g Creme einmal täglich, auf die betroffene Hautstelle aufgetragen. Bei schweren Formen der Akne kann eine Kombination mit einem oralen Doxycyclin erfolgen. (38)

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde unter anderem in den PERFECT Studien (beide Phase-III Studien) nachgewiesen. Über 12 Wochen wurde die einmal tägliche Applikation von Trifaroten-Creme (0,005) gegen Placebo verglichen. (36)

In beiden Studien war Trifaroten-Creme in der 12. Woche dem Placebo, in Bezug auf IGA und Veränderungen der Anzahl der Läsionen, hochsignifikant überlegen. (37)

Aufgrund der schnellen Metabolisierung innerhalb der Lebermikrosomen weist dieser Wirkstoff im Vergleich zu anderen Retinoiden ein höheres Sicherheitsprofil auf. (39)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen innerhalb der Studien zählten lokale Reizungen an der Applikationsstelle, Juckreiz und Sonnenbrand. (36)

Im österreichischen Arzneispezialitätenregister ist dieser Wirkstoff derzeit nicht gelistet. (175)

### **Topisches Benzoylperoxid**

Durch oxidative Abbauvorgänge und die Bildung freier Radikale wirkt BPO antibakteriell auf Propionibakterien. Dieser Wirkmechanismus kann die Antibiotika assoziierte Resistenzentwicklung bei der Behandlung der Akne reduzieren. Zusätzlich ist der Wirkstoff in der Lage, innerhalb der neutrophilen Granulozyten, reaktive Sauerstoffspezies freizusetzen. (23) Ergänzend besitzt der Wirkstoff eine komedolytische Wirkung, welche

im Vergleich zu den Retinoiden schwächer ist. Um die Wirkung zu steigern, kann BPO mit Clindamycin oder mit Retinoiden kombiniert werden. (165)

In Österreich ist der Wirkstoff Benzoylperoxid unter dem Namen Benzaknen<sup>®</sup>, als 5% oder 10% Gel oder als 5% Suspension, erhältlich. Die Applikation von Benzaknen erfolgt ein- bis zweimal täglich auf das betroffene Hautareal. Zugelassen ist das Präparat ab dem 12. Lebensjahr. In den ersten Wochen nach Therapiebeginn kann eine Abschälung der Haut als unerwünschte Nebenwirkung auftreten. Unter starker UV-Strahlung ist eine Phototoxizität möglich. (25)

Zusätzlich wurde 2022 ein Kombinationspräparat mit BPO (50mg/g) und Clindamycin (10mg/g) unter den Namen Clienzo<sup>®</sup> zugelassen und wird einmal täglich appliziert. (43)

## **Topische Azelainsäure**

Aufgrund des Wirkmechanismus der Azelainsäure besitzt der Wirkstoff antimikrobielle, antiinflammatorische, antikomidogene bzw. komedolytische Eigenschaften. (16)

Azelainsäure weist eine bakteriozide Wirkung gegen *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*, auf. Der genaue Wirkmechanismus bezüglich der antimikrobiellen Wirksamkeit ist noch nicht vollständig geklärt. Studien zeigten, dass intrazelluläre Azelainsäure die Aufrechterhaltung der pH-Wert Differenz über der Zellmembran beeinträchtigt. Als Folge wird der Atmungsstoffwechsel in seinem Ablauf behindert und die Zelle wird anfälliger auf pH-Wert Veränderung in der Umgebung. (27)

In Bezug auf die Talgproduktion besitzt Azelainsäure keine Wirksamkeit. Laut der Europäischen S3-Leitlinie wird Azelainsäure bei leichten Formen der *Acne comedonica*, leichter und mittelgradiger *Acne papulopustulosa*, als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt. Auch für die Erhaltungstherapie ist der Wirkstoff Azelainsäure geeignet. (26)

Die Behandlung während einer Schwangerschaft ist möglich. (8)

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von BPO (3%) mit Clindamycin (1%) welche einmal täglich appliziert wurde, im Vergleich zu Azelainsäure (20%) wobei die Applikation zweimal täglich erfolgte, überlegen war. In Bezug auf die Nebenwirkungen konnte die Kombination von BPO mit Clindamycin ebenfalls dominieren. Schmerzen, Juckreiz und Erytheme traten bei zweimal täglicher Applikation häufiger auf. (26)

In Österreich ist der Wirkstoff unter dem Namen Skinoren<sup>®</sup>, als 20% Creme oder als 15%iges Gel, erhältlich. (175) Die Verabreichung auf das betroffene Hautareal erfolgt zweimal täglich, morgens und abends, mit einer Anwendungsdauer von ungefähr 12 Wochen. Positive Veränderungen sollten im Normalfall nach drei bis vier Wochen erkennbar sein. (28,29)

## **Topisches Antiandrogen**

Der Wirkstoff Clascoteron ist ein neuer topischer Androgenrezeptor-Inhibitor, der im August 2020 von der FDA zur Behandlung der Acne vulgaris, ab einem Alter von 12 Jahren als eine 1%ige Creme zugelassen wurde. (40) Dieses topische Antiandrogen kann sowohl bei Frauen als auch bei Männern eingesetzt werden. (165) Durch die kompetitive Bindung an den Androgenrezeptor steht der Wirkstoff mit dem endogenen Dihydrotestosteron an der Applikationsstelle in Konkurrenz. Bei In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass die Transkription von Androgen regulierenden Genen und in weiterer Folge die Produktion von Lipiden und Zytokinen verringert wird. Am Ende wird dadurch die Talgproduktion reduziert und auch die Entzündung der Talgdrüseneinheit vermindert. (40) In 2 multizentrischen randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Phase-III Studien mit insgesamt 1440 Teilnehmer\*innen, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Clascoteron-Creme untersucht. 12 Wochen lang wurde entweder der Wirkstoff oder die Vehikelcreme auf das Gesicht aufgetragen. In beiden Studien dominierte die Gruppe mit der Clascoteron-Creme (18,4% in Studie 1 / 20,3% in Studie 2) versus der Gruppe mit der Vehikelcreme (9,0% in Studie 1 / 6,5% in Studie 2) in Bezug auf die primären Endpunkte (IGA-Score) in der 12. Woche. (41)

Die Clascoteron-Gruppe hatte in Bezug auf das Sicherheitsprofil ähnlich wie die Vehikel-Gruppe abgeschnitten. Erythem, Xerotis cutis und Juckreiz waren die häufigsten lokalen Nebenwirkungen. Es konnten keine Veränderungen im EKG und auch keine systemischen Nebenwirkungen detektiert werden. (40)

Der Wirkstoff ist zum jetzigen Stand nicht im österreichischen Arzneyspezialitätenregister gelistet. (175)

## Topische Antibiotika

Topische Antibiotika werden eingesetzt, um die Besiedlung der Talgdrüsenfollikel mit dem *C. acnes* entgegen zu wirken. (50)

Eine topische Therapie mit Antibiotika wird aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklungen nur in Kombination mit topischen Retinoiden, BPO oder mit Azealinsäure empfohlen und wird zur Therapie der leichten bis mittelschweren Formen der Akne angewendet. Die Behandlungsdauer sollte nicht länger als 12 Wochen erfolgen. (3)

Erythromycin sowie Clindamycin zählen zu den beliebtesten topischen Antibiotika. Jedoch kam es in der letzten Zeit zu zunehmenden Resistenzentwicklungen gegenüber dem *Cutibacterium acnes*. In 60% der Fälle soll Erythromycin gegen *C. acnes* resistent sein. Clindamycin ist ein Vertreter der Lincosamid Antibiotika (4). Durch Bindung an der ribosomalen 50S-Untereinheit kommt es zu einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. (42)

Nadifloxacin ist ein weiterer Vertreter der topischen Antibiotika und zählt zu den Fluorchinolonen der 2. Generation und wirkt gegen aerobe und anaerobe Bakterien (*Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*). Die Zulassung erfolgte in Teilen der Europäischen Union und in Süd- und Mittelamerika. (174) Im österreichischen Arzneyspezialitätenregister ist BPO derzeit nicht gelistet. (175)

Die Fixkombination von Clindamycin und BPO, welche in der Europäischen S3- Leitlinie für die Therapie der leichten bis mittelschweren *Acne vulgaris* empfohlen wird, ist im Handel unter dem Namen Clienzo<sup>®</sup>, zusammengesetzt aus 10mg Clindamycin und 50mg BPO, erhältlich. Das Gel wird einmal am Tag auf die betroffene Haut appliziert. Clienzo<sup>®</sup> ist das erste Generikum, welches parallel zu Duac Akne Gel<sup>®</sup> zum Einsatz kommt und aus pharmakologischer Sicht äquivalent ist. (43)

Seit 2014 ist auch die Kombination von Clindamycin mit Tretinoin, unter dem Namen Acnatac<sup>®</sup> erhältlich. Als Resultat dieser Kombination kann Clindamycin tiefer in den Follikel eindringen, dadurch können höhere Konzentrationen erzielt und Antibiotika assoziierte Resistenzentwicklungen vermindert werden. In der Deutschen S2-Leitlinie (2010/2011) der Akne, stellt diese Kombination die Therapie der ersten Wahl dar. Die Anwendung erfolgt bei Vorhandensein von Papeln, Pusteln und Komedonen, ab einem Alter von 12 Jahren. Nach der Reinigung der betroffenen Stelle wird das Gel einmal

täglich aufgetragen. Eine Anwendungsdauer von 12 Wochen sollte nicht überschritten werden. (44,20)

Seit 2019 ist auch das topische Minocyclin, ein Vertreter der Tetracycline, von der FDA zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Akne, bei Patient\*innen ab einem Alter von 9 Jahren zugelassen. (6) Der Wirkstoff ist derzeit zur topischen Anwendung im österreichischen Arzneyspezialitätenregister nicht gelistet. (175)

## **Systemische Therapeutika**

Als systemische Antibiotika für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Akne werden die Wirkstoffe Minocyclin, Doxycyclin, Tetracyclin und Erythromycin verwendet. (3)

Aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklungen sollte die orale Antibiose mit einem topischen Benzoylperoxid (BPO) oder einem Retinoid gekoppelt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. (4) Die Kombination von topischen Antibiotika mit einer oralen Antibiose sollte vermieden werden. (9)

In den meisten Fällen ist eine Abheilung von 60% zu beobachten. Eine Erhaltungstherapie mit einem topischen Präparat ist ausreichend. (8)

## **Erythromycin**

Das bakteriostatisch wirkende Erythromycin ist ein Vertreter der Makrolidantibiotika. Dieser Gruppe der Antibiotika werden entzündungshemmende und immunmodulatorische Wirkungen zugeschrieben. Erythromycin ist in der Lage, an das 23S ribosomale RNA-Molekül innerhalb der 50S-Untereinheit eines bakteriellen Ribosoms zu binden, dadurch wird die Synthese der Peptidketten blockiert und daraus resultiert eine Hemmung der Proteinsynthese. Im menschlichen Gewebe liegen lediglich nur die Untereinheiten 40S und 60S vor und werden aus diesem Grund nicht vom Wirkstoff beeinflusst. Ein Ester oder ein stabiles Salz im molekularen Aufbau kann hilfreich sein, einer Inaktivierung des Wirkstoffes durch die Magensäure entgegen zu wirken. Unter der Erythromycin Einnahme kann es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und zu Torsades-de-Pointes kommen. Aufgrund der Cytochrom-P450 Inhibition sollte auf eine mögliche Interaktion mit anderen Medikamenten geachtet werden. Die Halbwertszeit wird mit 1,5-2 Stunden angegeben. (1)

Unter anderem ist Erythromycin in Österreich unter dem Namen Erythrocin 500mg Filmtabletten® erhältlich. (175)

Erythromycin wird mit einer Dosis von 500mg zweimal am Tag per os verabreicht. Der Therapiezeitraum erstreckt sich über 1 bis 3 Monate. (3)

Als Nebenwirkungen können gastrointestinale Beschwerden wie Blähungen, Übelkeit, Diarrhoe und vaginale Candidiasis genannt werden. In seltenen Fällen führt die Einnahme zu einem Exanthem sowie Kopfschmerz und Schwindel. (2)

Aufgrund der Resistenzentwicklungen von über 50% in manchen Ländern wird Erythromycin als systemisches Antibiotikum nur mehr selten eingesetzt. (9,33)

## **Tetracycline**

Tetracycline werden am häufigsten zur systemischen Antibiose bei Acne vulgaris verwendet. Tetracycline wirken bakteriostatisch auf das Cutibacterium acnes. (5) Diese Vertreter sind in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert. Unter laufender Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Zahnschmelzhypoplasie und Gelbfärbung der Zähne. Mögliche Nebenwirkungen betreffen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt. Ein erhöhter Hirndruck mit Sehstörungen und Kopfschmerzen können in seltenen Fällen unter laufender Therapie auftreten. (2)

### **-Doxycyclin**

Doxycyclin, das erste Tetracyclin Derivat, bindet an die bakterielle 30S - Untereinheit und hemmt dadurch die Proteinsynthese. Zusätzlich hemmt der Wirkstoff auch die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten und die Matrixmetallproteinase (MMP), woraus eine entzündungshemmende Wirkung resultiert. (5,7)

Doxycyclin wird als Mittel der ersten Wahl, mit einer Dosierung von 50mg zweimal täglich bzw. 100mg einmal täglich, verabreicht. (5,50)

Doxycyclin ist in Österreich unter dem Namen Doxyderm 50mg als Filmtablette® erhältlich. (175)

Im Vergleich zu dem Ausgangswirkstoff Tetracyclin ist Doxycyclin lipophiler und kann dadurch besser in die Talgdrüse eindringen und seine Wirkung auf das C.acnes entfalten. (7)

In Bezug auf die Resistenzentwicklung bei isolierten C.acnes Subtypen liegen die Werte zwischen 2% und 44,2%. (33)

UV-Strahlung kann mit dem Wirkstoff interagieren (Phototoxizität). (7)

### **-Minocyclin:**

Minocyclin ist ein weiterer Vertreter der Tetracycline und zählt aufgrund seines molekularen Aufbaues zu den lipophilsten Vertretern innerhalb der Gruppe. Der Wirkstoff wurde von der FDA zur unterstützenden Behandlung bei schweren Verlaufsformen der Akne zugelassen. (5) Aufgrund der hohen Absorptionsrate kann das Medikament mit der Nahrung eingenommen und deshalb können die benötigten Dosen so gering wie möglich gehalten werden. Die Blut-Hirn-Schranke ist aufgrund dieser Eigenschaften leichter zu überwinden. (7)

In Europa, Latein- und Nordamerika werden Resistenzraten von weniger als 2% beobachtet. (3) In Österreich ist der Wirkstoff unter dem Namen Minostad® in einer Dosierung von 50mg in Kapselform erhältlich. Die Behandlung erfolgt mit einer Dosierung von 100mg, für 7-21 Tage einmal täglich. (45)

### **-Sarecyclin**

Der Wirkstoff Sarecyclin wurde 2018 von der FDA zugelassen. In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil hat Sarecyclin im Vergleich zu anderen Tetrazyclinen einen Vorteil. Aufgrund des schmalen Wirkungsspektrums kommt es zu reduzierten Veränderungen am Darmmikrobiom. (6) Zusätzlich resultiert ein geringeres Risiko eine Antibiotikaresistenz zu entwickeln. Sarecyclin wirkt antibakteriell gegen *C.acnes*. Außerdem besitzt der Wirkstoff entzündungshemmende Eigenschaften. Im Vergleich zu anderen Tetracyclinen besteht eine geringere Neigung die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und daraus resultieren geringere vestibuläre Nebenwirkungen. In diversen Phasen-III Studien war Sarecyclin in Bezug auf die Wirksamkeit, im Vergleich mit Placebo, signifikant überlegen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen innerhalb der Studien zählten Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Im Vergleich zu anderen Vertretern dieser Klasse ist Sarecyclin deutlich teurer. Sarecyclin wurde zurzeit noch nicht direkt mit anderen Tetrazyclinen verglichen. Eine Anwendung in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Spezifische Nebenwirkungen innerhalb dieser Antibiotikagruppe wurden bei diesem Wirkstoff ebenfalls detektiert. (39)

Sarecyclin ist im österreichischen Arzneyspezialitätenregister nicht gelistet. (175)

## Systemisches Isotretinoin

Eine systemische Therapie mit Isotretinoin ist bei schweren Verlaufsformen der Akne, bei zuvor frustranen Versuchen mit topischer und systemischer Antibiose, indiziert. (3) Isotretinoin (cis-Retinsäure) ist die potenteste Substanz in der Therapie der Akne und ist ein Vertreter der Retinoide. (14)

Isotretinoide wirken auf den Verhornungsprozess, sowie auf die Reduktion der Talgproduktion und die Besiedlung durch *C.acnes*. (13) Systemisches Isotretinoin erhöht in den Keratinozyten die Expression von den Transkriptionsfaktoren FoxO1 und p53 und beeinflusst dadurch die Hyperkeratose. (22)

Aufgrund der teratogenen Wirkung müssen bei Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Schwangerschaftstests in einem Abstand von 4 Wochen vorliegen. Während der Therapie sind monatliche Tests notwendig. Ebenso 5 Wochen nach Therapieende.

Bei *Acne papulopustulosa / nodosa* liegt die initiale Tagesdosis bei 0,3mg/kg Körpergewicht. Bei *Acne conglobata* wird eine initiale Tagesdosis von mindestens 0,5mg/kg Körpergewicht oder höher empfohlen. (3) Die Therapie ist über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchzuführen. (10) Eine topische Therapie mit Retinoide sollte der systemischen Therapie für mehrere Monate folgen. Die Rezidivraten liegen zwischen 21-30%. (12)

In Österreich ist der Wirkstoff unter den Namen Ciscutan<sup>®</sup>, mit einer Dosierung von 5, 10, 20, 30, 40mg in Form von Kapseln erhältlich. (175) Anwendung findet Isotretinoin bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren bzw. bei Erwachsenen. (15) Der Wirkstoff weist eine geringe Bioverfügbarkeit und eine hohe Lipophilität auf. (11)

Isotretinoin darf nicht mit Tetracyclinen kombiniert werden da ein erhöhtes Risiko für einen Pseudotumor cerebri besteht. Vor der Behandlung sollten ebenso Hinweise auf eine mögliche vorliegende Depression exploriert werden. Studien zeigten einen umstrittenen Zusammenhang zwischen Isotretinoin und Depressionen mit suizidalen Verhalten. Laborchemische Parameter wie Serumcholesterin und Triglyceride sind vor und während der Behandlung zu kontrollieren. (12)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Trockenheit der Schleimhäute sowie die Cheilitis. Bei möglichen Muskelschmerzen empfiehlt es sich die Dosis zu reduzieren. Während der Behandlung sollten keine Kontaktlinsen getragen werden. (14)

## Antiandrogene Hormone

Weibliche Patienten können mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) behandelt werden. Es werden Gestagene wie Chlormadinonacetat, Dienogest und Cyproteron mit einem Ethinylestradiol kombiniert. Indiziert ist jene Therapie bei Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Akne, die auch zusätzlich eine Kontrazeption wünschen und andere Wirkstoffklassen zur Therapie der Akne nicht wirksam sind. Eine kontrazeptive Monotherapie mit Gestagenen zur Behandlung der Akne ist zu vermeiden. Die antiandrogenen Gestagene wirken einerseits auf die Talgdrüsen und andererseits wird die Androgenproduktion in den Ovarien sowie in den Nebennierenrinden reduziert. Ethinylestradiol erhöht den Spiegel des Sexualhormon-bindendes Globulins (SHBG). Das Resultat ist eine Reduktion des Androgenspiegels im Plasma. Ein weiteres Antiandrogen, aber ein nicht explizit zugelassener Wirkstoff ist Drospirenon, ein Abkömmling von Spironolacton. (49,50)

In Österreich sind unter anderem folgende Handelspräparate zugelassen: (175)

- Diane-Mite Dragees®  
Zusammengesetzt aus 2mg Cyproteronacetat und 35µg Ethinylestradiol (51)
- Dienorette 0,03mg/2mg Filmdrögen®  
Zusammengesetzt aus 0,03mg Ethinylestradiol und 2,0mg Dienogest. (52)
- Belara 0,03mg/2 mg Filmdrögen®  
Zusammengesetzt aus 0,03mg Ethinylestradiol und 2mg Chlormadinonacetat. (53)

Die Einnahme erfolgt nach dem Schema der oralen Kontrazeption. Nach ca. 3 - 6 Monaten ist ein Wirkungseintritt zu erwarten. Die Behandlungsdauer sollte mindestens 6 - 12 Monate betragen. Ein erhöhtes Thromboserisiko wie bei allen Kontrazeptiva ist zu beachten. (50)

## **Ergebnisse-Resultate Psoriasis**

### **Basistherapie**

Die Basistherapie hat einen hohen Stellenwert in der topischen Behandlung und wird sowohl bei leichten als auch bei schweren Formen der Psoriasis zusätzlich zur topischen und systemischen Therapie eingesetzt. (107) Es werden unter anderem Präparate mit Salicylsäure, Harnstoff, Glycerin und Niacinamid verwendet. Das Ziel der Basistherapie beinhaltet die Haut rück zu fetten und hydratisierend und keratolytisch zu wirken. Die Basistherapie sollte regelmäßig vor allem nach dem Duschen erfolgen. Harnstoff wirkt entschuppend und hydratisierend. In höheren Konzentrationen (10%) kann der Harnstoff seine keratolytische Wirkung entfalten. Topische Glucocorticoide können somit besser in die Haut penetrieren. Auch Salicylsäure besitzt ab einer gewissen Konzentration (2-10%) ähnliche Eigenschaften. Bei der Anwendung sollte immer auf den möglichen Salicylismus, der bei Anwendung von Salicylsäure eintreten könnte, geachtet werden. Ceramide werden ebenfalls bei der Basistherapie eingesetzt. Sie zählen zu der Gruppe der Sphingolipide. Sie kommen in der Epidermis vor und sind für die Funktion der Hautbarriere, welche bei Psoriasis gestört ist, verantwortlich. (128) Ein weiteres Basistherapeutikum ist Niacinamid welches eine antiinflammatorische Wirkung aufweist. Eine Studie zeigte das mit der Kombination von Calcipotriol und Niacinamid bessere Erfolge als mit einer Monotherapie mit Calcipotriol zu erzielen sind. (129)

### **Topische Therapie**

Die topische Therapie bei Psoriasis vulgaris stellt eine wichtige Therapieoption dar. Indiziert ist die topische Therapie bei leichten Formen der Psoriasis bei BSA<10% und kann gegebenenfalls auch zusätzlich bei mittel- bis schweren Formen mit der systemischen Therapie kombiniert werden. Ebenfalls kann eine UV-Therapie bei leichten Formen der Psoriasis zusätzlich zu der topischen Therapie erfolgen. (128)

### **Calcineurininhibitoren**

Calcineurininhibitoren werden in der topischen Therapie lediglich als Off-Label-Use eingesetzt. Sie werden oft bei psoriatischen Hautläsionen im Genital- und Gesichtsbereich angewendet. Pimecrolimus mit dem Handelsnamen Elidel<sup>®</sup> und Tacrolimus mit dem

Handelsnamen Protopic<sup>®</sup> sind zugelassene Wirkstoffe. (130) Sie wirken als Calcineurinantagonisten und sind dadurch in der Lage an das FK-bindende-Protein zu binden und als Folge wird die Calcineurinphosphataseaktivität gehemmt. Die Freisetzung von entzündlichen Zytokinen von T-Zellen und Mastzellen bleibt aus. (133)

Zur Verfügung stehen Salben mit einer Konzentration von 0,03% und 0,1%, mit dem Wirkstoff Tacrolimus. Pimecrolimus ist als eine 1% Creme erhältlich. (131) Mit einem Wirkungseintritt ist nach ca. 2 Wochen zu rechnen. Durch Studien bestätigt, zählen Brennen bzw. Stechen und Juckreiz zu den häufigsten Nebenwirkungen. (130) Der Vorteil der Calcineurininhibitoren besteht darin, dass sie zu keinen Hautatrophien führen und somit können sie ohne Bedenken in der Gesichtsregion eingesetzt werden. (132) Aufgrund der Photosensibilität und des daraus resultierenden Risikos einer Malignomentwicklung, ist während der Therapie auf einen adäquaten UV-Schutz zu achten. (135)

## **Dithranol**

Dithranol ist auch unter dem Namen Cignolin bekannt und zählt zu den ältesten antipsoriatisch wirkenden Lokalthérapeutika. Durch Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors sowie des Keratinozyten sezernierendes Zytokins TGF- $\alpha$  resultiert eine starke antiproliferative Wirkung auf die Keratinozyten. Zusätzlich kommt es auch zur Hemmung von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und der Proliferation der Lymphozyten. Die Therapie mit Dithranol wird meist nur mehr im stationären Setting durchgeführt. Der Behandlungsbeginn sollte stets mit einer niedrigen Konzentration von 0,015% bis 0,03% gestartet werden und kann im weiteren Verlauf bis auf eine Zielkonzentration von 3% gesteigert werden. (136) Mit einem Wirkungseintritt ist nach 2-3 Wochen zu rechnen. Dithranol ist für eine Therapie über einen längeren Zeitraum nicht geeignet. (139) In der heutigen Zeit ist die Verwendung von Dithranol obsolet. (50) Unter der Anwendung kann es zu möglichen Hautreizungen und Verfärbungen der Haut kommen. (134)

## **Kortikosteroide**

Topische Kortikosteroide, kurz TCS, können als Monotherapie oder in Kombination mit Vitamin-D3 Analoga als Initialtherapie bei Psoriasis eingesetzt werden. TCS weisen eine immunsuppressive sowie eine hemmende Wirkung auf die Zellproliferation auf. An

spezifischen Rezeptoren der Haut können TCS somit ihre Wirkung entfalten. Es werden verschiedene Wirkstoffklassen, welche von Stufe-I (schwach) bis Stufe-IV (sehr stark) reichen, unterschieden. Ein Vertreter der Klasse-I stellt das Hydrokortison mit einer Konzentration von 0,5-1,0% dar. Klasse-II beinhaltet unter anderem den Wirkstoff Methylprednisolonaceponat, Klasse-III Bethamethasonvalerat und Klasse-IV Clobetasolpropionat. TCS sind als Cremes, Salben, Lotion, Lösungen und auch als Schaum oder Sprays erhältlich. Die Applikation erfolgt in den meisten Fällen einmal täglich am Abend. Mögliche Nebenwirkungen werden in Bezug auf die Dauer der Anwendung und der Potenz unterschieden. Zu den Nebenwirkungen zählen Juckreiz, Brennen und Hypopigmentierung. Bei langer Anwendung eines potenten TCS können möglicherweise Striae und Hautatrophien auftreten. Eine großflächige Anwendung kann zu systemischen Nebenwirkungen mit zusätzlicher adrener Suppression führen. (138)

## **Tazaroten**

Tazaroten ist ein Vertreter der Vitamin-A Derivate und wurde als erstes synthetisches Retinoid zur topischen Behandlung der Psoriasis eingesetzt. (131) Die initiale Dosis von 0,1% Tazaroten-Gel wird einmal pro Tag auf die betroffene Haut aufgetragen. Ein Kontakt mit der gesunden Haut sollte vermieden werden. Ein Wirkungseintritt wird in der 1. bis 2. Woche erwartet. Die Halbwertszeit beträgt 18 Stunden. Studien zeigten, dass es unter der Anwendung von Tazaroten häufig zu Brennen und Juckreiz kam. Um diesen Nebenwirkungen entgegenzuwirken wird in der S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris eine Kombination mit einem topischen Glucocorticoid empfohlen. Tazaroten wird bevorzugt am Abend und zusätzlich sollte ein TCS am nächsten Tag am Morgen appliziert werden. Bei einem Befall der Körperoberfläche von >10% ist der Wirkstoff Tazaroten kontraindiziert. Tazaroten weist ein teratogenes Potential auf. (139)

Tazaroten ist in der Lage die Transkription der Gene in Keratinozyten zu beeinflussen. Vorerst muss es zu einer Bindung an den  $\beta$  und  $\gamma$ - Retinsäurerezeptoren auf der Zelloberfläche kommen und ein Transport zu dem Zellkern erfolgen. (131)

Tazaroten ist im österreichischen Handel nicht erhältlich. (175)

## **Vitamin-D3 Analoga**

Das natürliche Vitamin-D3 Calcitriol mit dem Handelsnamen Silkis<sup>®</sup>, als auch die zwei Analoga Calcipotril mit Handelsnamen Daivonex<sup>®</sup> und Tacalcitol mit dem Handelsnamen Curatoderm<sup>®</sup>, sind für die topische Therapie der Psoriasis zugelassen. Seit 2002 ist eine Kombination von Calcipotriol mit Betamethason für die Initialtherapie auf dem Markt erhältlich. (139)

In Österreich ist von den oben genannten Präparaten nur Curatoderm<sup>®</sup> als Salbe erhältlich. (175) Ab einem Alter von 12 Jahren wird die Salbe auf die betroffene Stelle, im Idealfall am Abend, dünn aufgetragen. (176)

Vitamin-D3 Analoga wirken sowohl auf Keratinozyten als auch auf mononukleäre Zellen im peripheren Blut. Die Wirkung entfaltet sich über zelluläre Rezeptoren der Haut. Nicht differenzierte Keratinozyten können durch Vitamin-D Analoga in ihrer Heranreifung gehemmt und durch die Wirkung im peripheren Blut können Lymphozyten und Monozyten sowie einige Interleukine beeinflusst werden. (138)

## **Arylhydrocarbon-Rezeptor Agonist**

Tapinarof wurde im Mai 2022 von der FDA als eine 1%ige Creme für die topische Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen in den USA zugelassen. Die Applikation erfolgt einmal täglich auf die betroffenen Hautstellen. Zum jetzigen Stand gibt es keine Zulassung im europäischen Raum.

Tapinarof ist ein Agonist am Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) und ist in der Lage die Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen (IL-17 A, IL17-F, IL-4, IL-5, IL-13) zu hemmen. Zusätzlich zu der daraus resultierenden entzündungshemmenden Wirkung besitzt der Wirkstoff eine antioxidative Wirkung und beeinflusst auch die Expression von Hautbarriereproteinen. (128, 179, 180) In den zwei Phase-III Studien PSOARING 1 und 2 mit einer Dauer von 12 Wochen, war Tapinarof 1% Creme der Vehikelcreme überlegen. 35,4% in der Tapinarof-Gruppe und 6% in der Vehikel-Gruppe bei PSOARING-1 versus 40,2% bzw. 6,3% bei PSOARING-2, konnten die primären Endpunkte erreichen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Follikulitis, Kopfschmerzen, Pruritus, Kontaktdermatitis, Nasopharyngitis und Infektionen der Atemwege. (181)

# Systemische Therapie

## Acitretin

Acitretin ist ein Vertreter der Retinoide. Retinoide sind dem Vitamin-A sehr ähnlich und sind an einer Vielzahl an Prozessen der Haut beteiligt. Vitamin-A kann als Retinol, Retinal oder Retinsäure vorliegen und kann vom menschlichen Körper nicht selbst synthetisiert werden. In der Epidermis werden die Teilung der Zellen sowie die Differenzierung beeinflusst. (137)

Retinoide teilt man grundsätzlich in 3 Generationen ein. Zur ersten Generation zählen Verbindungen ohne aromatischer Struktur wie Retinal, Retinol, Tretinoin (Vitamin-A Säure), Isotretinoin und Alitretinoin.

Acitretin und Etretinat sind monoaromatische Verbindungen und sind Vertreter von den Retinoiden der 2. Generation. Zur 3. Generation (polyaromatische Stoffe) zählen Adapalen, Tazaroten sowie Bexaroten. Aus pharmakologischer Sicht ist Acitretin der aktive Metabolit von Etretinat. In der Vergangenheit wurde Etretinat zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, aber aufgrund der hohen Lipophilität wurde es durch Acitretin ersetzt. (113)

Retinoide binden an RA- und RX-Rezeptoren. Von diesen Rezeptoren existieren jeweils 3 Subtypen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). In der Epidermis befinden sich hauptsächlich Rezeptoren des Subtyps RAR- $\gamma$ . Die vorhandene Carboxylgruppe der Wirkstoffe ist für Bindung an dem RAR und RXR von Bedeutung. Retinoide binden an Retinsäure-bindendes-Protein (CRABP), welches sich im Zytosol befindet und als Transport zum Zellkern dient. Im Zellkern erfolgt die Bindung an den RA- sowie RX-Rezeptor und somit wird die Transkription beeinflusst. Acitretin wirkt antiproliferativ und entzündungshemmend. Zusätzlich kann die Differenzierung der Keratinozyten im Epithel normalisiert werden. Der Wirkstoff ist auch in der Lage, die Ausschüttung von IL-6 (proinflammatorisches Zytokin), MRP-8 sowie Interferon- $\gamma$  zu hemmen. (137)

Indiziert ist Acitretin bei therapierefraktärer schwerer Plaque-Psoriasis und bei Pustulöser-Psoriasis. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Wirkung bei geringen Dosierungen erfolgt häufig die Kombination mit der PUVA-Therapie. (50)

Das Medikament mit dem Wirkstoff Acitretin wird in Österreich in Form von Kapseln mit einer Dosierung von 10mg und 25mg unter dem Namen Keracutan<sup>®</sup> angeboten. (175)

Die initiale Dosis beträgt täglich 25-30mg per os. (147)

Die Einnahme sollte mit einer Mahlzeit kombiniert werden. Die Erhaltungsdosis wird stets an die Wirksamkeit sowie dem Nebenwirkungsprofil angepasst. Des Öfteren wird die Erhaltungsdosis auf 10mg pro Tag reduziert, bzw. 25mg jeden 2.Tag verordnet. Die ersten Erfolge sollten innerhalb der 4.-6. Woche erkennbar sein. Juckreiz, Schuppenbildung und Plaquedicke können durch den Wirkstoff reduziert werden, jedoch nicht die betroffene Körperoberfläche. (137) Aufgrund von möglichen Nebenwirkungen wie Cheilitis, Juckreiz, Abschuppung an Hand- und Fußflächen, Verlust der Haare und irreversible Hyperostose ist eine strikte Indikationsstellung durchzuführen. Hinsichtlich der teratogenen Wirkung ist Acetretin im gebärfähigen Alter kontraindiziert. (50)

## **Ciclosporin**

Der Wirkstoff Ciclosporin ist ein Vertreter der Calcineurin-Inhibitoren und ist in der Lage Immunreaktionen sowohl auf zellulärer als auch auf humoraler Ebene zu unterdrücken. Durch Hemmung der IL-2 Freisetzung aus T-Zellen wird die Umwandlung von T-Zellen in zytotoxischen Zellen entgegengewirkt. Der Mechanismus beruht auf der Bindung an Cyclophilin, ein Protein, welches sich im Zytosol befindet. (50) Mit einem lipophilen Charakter, bestehend aus 11 Aminosäuren, wird der Wirkstoff in der Leber durch das Isoenzym-CYP3A4 metabolisiert und weist ein hohes Interaktionsrisiko auf. (50,166)

Unter laufender Therapie sollte aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit von etwa 35%, eine regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle erfolgen.

Ciclosporin wird bei schweren Formen der Psoriasis eingesetzt, welche auf vorangegangene konventionelle systemische Therapien nicht ausreichend angesprochen haben.

Die Therapie erfolgt mit einer Dosis zwischen 2,5-5mg/kg Körpergewicht per oral, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. (50)

In Österreich wird Ciclosporin z.B. unter dem Handelsnamen Sandimmun – Neoral<sup>®</sup>, in den Dosierungen von 10, 25, 50, 100mg in Kapselform angeboten. (175) Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen die Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Hypertonie sowie Hyperlipidämie. Die Kombination mit einer Phototherapie sollte unterlassen werden. (50)

## Fumarate

Fumarsäureester sind für die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen. Vorerst war nur ein Präparat, ein Gemisch aus Dimethylfumarat (DMF) und drei Salzen des Ethylhydrogenfumarats (Monoethylfumarat MMF), unter dem Namen Fumaderm<sup>®</sup> erhältlich. Diese Gemische waren jedoch nur in Deutschland zugelassen. Im Jahre 2017 kam ein weiteres Präparat mit dem Handelsnamen Skilarence<sup>®</sup>, mit DMF als alleinigen Wirkstoff und mit europäischer Zulassung auf den Markt. (163, 50) In Österreich ist Skilarence<sup>®</sup> in einer Dosierung von 30 oder 120mg als magensaftresistente Tabletten erhältlich. (175)

DMF wirkt immunmodulierend und entzündungshemmend. Der Wirkmechanismus konnte jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt werden, da DMF hochreaktiv wirkt und In-vivo rasch zu MMF metabolisiert wird. Dennoch konnten einige Reaktionen In-vitro entdeckt werden. (50)

Schon zu Beginn stellte sich heraus, dass aufgrund der reaktiven Estergruppe und die daraus vermittelnde Hydrolyse aus DMF, MMF resultiert. Durch diese Hydrolyse der Estergruppen werden die Zellpermeabilität sowie die Bioverfügbarkeit gesteigert. (24)

Durch intrazelluläre Interaktionen mit dem Redox-Gleichgewicht kommt es in weiterer Folge zu einer Steigerung des reduzierten Glutathions. Als Folge kommt es zu einer Hemmung von Kinasen und zu einer reduzierten Phosphorylierung und Ubiquitinierung des Inhibitors des NF- $\kappa$ B. Infolgedessen wird sowohl die Translokation in den Zellkern aufgrund der vorherrschenden erhöhten Assoziation von I $\kappa$ B mit NF- $\kappa$ B gehindert und dadurch wird auch die Transkription von den Genen von IL-8 und TNF- $\alpha$  beeinflusst. Des Weiteren ist NF- $\kappa$ B bei der Transkription von Adhäsionsmolekülen wie zum Beispiel E-Selektion, ICAM-1 und VCAM-1 beteiligt. Bei Beobachtungen wurde eine Verschiebung vom TH1- und TH17-Profil zu einem TH2-Phänotyp und die dadurch verminderte Zytokinproduktion festgestellt. Fumarsäureester wirken auch auf dendritische Zellen und werden daher im Reifungsprozess gestört. Eine weitere Eigenschaft von Fumarsäureester ist die Induktion der Apoptose. Erklärt werden kann dies möglicherweise durch Hemmung des Enzyms-GAPDH. Dieses Enzym ist für die Energieversorgung von aktivierten T-Zellen verantwortlich und wird durch DMF bzw. MMF succiniert und inhibiert. Die Applikation von DMF erfolgt per oral. Nach der Aufnahme wird DMF zu MMF

hydrolysiert und ist im Blutplasma nicht detektierbar. In weiterer Folge wird MMF zu Fumarsäure. Über den Citratzyklus wird Fumarsäure zu H<sub>2</sub>O und CO<sub>2</sub> abgebaut.

Um die Verträglichkeit in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen zu verbessern wird eine einschleichende Dosierung von 30mg Dimethylfumarat täglich empfohlen. Die maximale Dosierung von 1,2g Fumarsäureester bzw. 720mg DMF sollte nicht überschritten werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Diarrhoe, Reduktion der Leukozyten und die Ausbildung eines Flush. (50)

## **Methotrexat**

Methotrexat zählt zu den konventionellen synthetischen DMARDs. Je nach Verwendung kann MTX als Chemotherapeutikum bei Krebserkrankungen und sowohl als auch zur Unterdrückung des Immunsystems bei diversen Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden. Abhängig von der Dosierung kann die Substanz als ein Antimetabolit entzündungshemmend oder als ein Immunmodulator wirken. (50, 126, 164). In niedrigen Dosen wirkt MTX zytostatisch und somit können T-Zellen in ihrer Proliferation gestoppt werden. (156) Die Wirkung beruht auf der Hemmung von Dihydrofolatreduktase (DHFR). Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation, welches die Purin- und Pyrimidinsynthese steuert. In weiterer Folge wird keine Tetrahydrofolsäure gebildet.

Zur Therapie der Psoriasis wird Methotrexat seit Jahrzehnten angewendet.

MTX ist im Verhältnis kostengünstig und wirtschaftlich rentabel. Zusätzlich besitzt der Wirkstoff ein akzeptables Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Toxizität. Ebenfalls sollte ein Augenmerk auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen gelegt werden. Symptomatische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall, sowie auch lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Suppression des Knochenmarkes mit daraus resultierender Zytopenie, sind möglich. Die Schädigung der Leber zählt zu den Hauptnebenwirkungen. Bei einer geringen Dosierung ist jedoch das Auftreten einer Leberzirrhose selten. Die genauen Mechanismen bezüglich der Toxizität sind zurzeit noch nicht vollständig geklärt. (156) Um möglichen Nebenwirkungen entgegenzuwirken, ist die zusätzliche Gabe von 5mg Folsäure innerhalb von 24 Stunden nach der MTX Einnahme, zu empfehlen. Die Wirkung wird dadurch nur gering beeinflusst.

MTX wird bei schweren Formen der Psoriasis verwendet. Nach 2-6 Wochen ab Therapiebeginn sollte eine Besserung der Symptomatik erkennbar sein. (50)

MTX wird initial mit einer Dosis von 15mg einmal pro Woche vorzugsweise s.c. verabreicht. Um die stark schwankende Bioverfügbarkeit, welche mit der oralen Applikation einhergeht zu vermeiden, sollte stets die subkutane Injektion bevorzugt werden. Mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 64-90% weist diese Substanz eine relative hohe Bioverfügbarkeit auf. Mit steigender Dosis nimmt sie jedoch ab und ist stark vom jeweiligen Individuum abhängig. Eine mögliche Überdosierung bei oraler Einnahme kann auf diesem Weg zusätzlich verhindert werden. Bei einer wöchentlichen Dosis von 15mg stellt sich ein sogenannter Plateau-Effekt ein. Zusätzlich zeigt sich auch eine bessere Verträglichkeit bei subkutaner Verabreichung. Im weiteren Verlauf kann die Dosis auf 20mg, einmal pro Woche, gesteigert werden. Die maximale Dosis von 30mg ist nicht zu überschreiten. Laborkontrollen sind stets vor Therapiebeginn erforderlich, ein möglicher Alkoholabusus des Patient\*innen sollte exploriert werden, um zusätzliche Leberschäden zu vermeiden. Die Hauptausscheidung erfolgt über die Niere und geringe Mengen werden über die Galle ausgeschieden. Die Nierenfunktion stellt somit einen wichtigen Parameter dar. Bei möglicher eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis dementsprechend angepasst werden. Auch während der Therapie ist es essenziell, Leber- sowie die Nierenparameter zu kontrollieren. Im weiteren Verlauf kann nach der Remissionsinduktion die Dosis so niedrig wie möglich, mit 10-20mg pro Woche, gewählt werden. Die Kombination mit Biologika wie z.B. mit Infliximab wird häufig angewendet, um die Wirkung zu steigern. Zusätzlich kann der möglichen Anti-Drug-Antikörperbildung entgegengewirkt werden. Für schwangere Frauen ist MTX aufgrund der teratogenen Wirkung nicht indiziert. Bis zu einem halben Jahr nach Einnahme von MTX sollte stets auf eine wirksame Empfängnisverhütung geachtet werden. (50)

Im österreichischen Arzneyspezialitätenregister sind unter dem Wirkstoff Methotrexat einige Handelspräparate abrufbar. (175)

## **TNF- $\alpha$ -Inhibitoren**

Adalimumab, Certolizumab, Etanercept und Infliximab sind 4 Vertreter der TNF-Alpha Inhibitoren, welche derzeit zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen sind. (64)

## **-Adalimumab**

Adalimumab ist als vollständiger humaner monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  gerichtet. Adalimumab wird zur Behandlung von CED, der Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans und bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzt.

Adalimumab ist in der Lage, den löslichen sowie den membrangebundenen Tumornekrosefaktor- $\alpha$  bei der Bindung an seinem Rezeptor zu hindern. Auf der Zelloberflächliche befinden sich die Subtypen TNF-Rezeptor-P55 (TNFR1) sowie der Rezeptor-P75 (TNFR2). Diese Rezeptoren sind an Zytokin gesteuerten Entzündungsprozessen beteiligt und werden durch Adalimumab an der Interaktion zwischen dem Zytokin und dem Rezeptor gehindert. Aufgrund der Tatsache, dass Adalimumab identisch mit dem natürlich vorkommenden Immunglobulin-G1 ist, besitzt es eine hohe Selektivität in Bezug auf TNF- $\alpha$ . (54)

Zusätzlich zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei Erwachsenen, kann Adalimumab zur Behandlung von schweren chronischen Plaques bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 4 Jahren eingesetzt werden. (55)

Auf Basis von pharmakologischen Studien zeigte Adalimumab eine Bioverfügbarkeit von ca. 64% sowie eine Halbwertszeit zwischen 10 und 20 Tagen.

Der Wirkstoff ist zum Beispiel unter dem Handelsamen Humira<sup>®</sup> erhältlich, weist ein Molekulargewicht von ca. 148 kDa auf und setzt sich aus 1330 Aminosäuren zusammen. (56) Humira ist in einer Dosierung von 20mg oder 40mg, entweder als Fertigspritze oder als Fertigpen, erhältlich. Die Verabreichung erfolgt s.c.. Patient\*innen mit einem Gewicht zwischen 15-30kg Körpergewicht erhalten 20mg in Woche 0 und 1, danach jede 2. Woche 20mg. Patient\*innen ab einem Körpergewicht von 30kg starten mit einer Dosis von 40mg in Woche 0 und 1, danach jede 2. Woche 40mg.

Aufgrund von Wechselwirkungen sollte die gleichzeitige Gabe von Humira<sup>®</sup> mit Anakinra oder Abatacept nicht erfolgen. (57)

REVEAL ist eine randomisierte kontrollierte Phase-III Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis mit Adalimumab untersuchte. Insgesamt nahmen 1212 Patient\*innen an der 52-wöchigen Studie teil. Die Studie erfolgte in 3 Phasen. In der Phase-I wurde 16 Wochen Adalimumab gegen Placebo verglichen. Phase-II war eine offene Phase. Personen, welche in Phase-I einen PASI-75

erreichten, wurden weiter mit Adalimumab behandelt, sowie die Umstellung der Placebo-Gruppe auf eine Medikation. In der Phase-III mit einer Dauer von 19 Wochen, wurden Patient\*innen welche einen PASI-75 in Woche 33 erreichten, auf Adalimumab 40mg versus Placebo randomisiert.

Adalimumab war in den Wochen 8, 12, 16 mit 54,1%, 67,7%, 71%, im Vergleich zu Placebo mit 3%, 4,8%, 6,5%, signifikant überlegen. In der Phase-II konnten die PASI-Werte, welche in Woche 16 erreicht wurden, bis Woche 33 aufrechterhalten werden. In der Phase-III kam es bei 28,4% der Placebo-Gruppe zu einem Verlust des adäquaten Ansprechverhaltens. (56)

In der CHAMPION Studie, eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, wurde Adalimumab gegen Methotrexat und Placebo verglichen. In einem Zeitraum von 16 Wochen nahmen insgesamt 271 Patient\*innen teil. Nach der Randomisierung im Verhältnis 2:2:1, erhielten die Patient\*innen entweder Adalimumab 80mg (n=153), MTX 7,5mg (n=110) oder Placebo (n=53). In Woche 16 konnten 79,6% der Adalimumab-Gruppe einen PASI-75 erreichen. Im Vergleich 35,5% in der MTX-Gruppe und 18,9% in der Placebo-Gruppe. Bei 16,7% der Patient\*innen in der Adalimumab-Gruppe konnte ein Rückgang der Erkrankung erkannt werden. (58)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen unter anderem lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Infektionen, Progredienz oder erhöhtes Risiko einer Multiplen Sklerose, Bildung von Antikörper gegen Adalimumab, laborchemische Veränderungen wie Panzytopenie, erhöhte Transaminasen, CK sowie Kopfschmerzen. (54)

## **-Certolizumab**

Der Wirkstoff Certolizumab ist ein Fab-Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, welcher mit Polyethylenglykol konjugiert ist und eine Spezifität zu TNF- $\alpha$  aufweist. Certolizumab ist frei von dem Fc-Teil und kann im Gegensatz zu anderen Anti-TNF- $\alpha$  Inhibitoren nicht aktiv in die Plazenta transportiert werden. (66,67)

Erhältlich ist Certolizumab unter dem Namen Cimzia<sup>®</sup>. (71) Die Applikation erfolgt subcutan. Die empfohlene initiale Dosis beträgt 400mg, entsprechend 2 Injektionen zu je 200mg pro Tag, in Woche 0, 2, 4. Die Erhaltungsdosis folgt danach mit 200mg, alle 2 Wochen. (70)

CIMPASI-1 und 2 sind zulassungsrelevante Studien, die Certolizumab gegen Placebo, in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit, miteinander verglichen haben. Insgesamt nahmen

587 Teilnehmer\*innen an den Studien teil. Nach der Randomisierung befanden sich 234 Teilnehmer\*innen in CIMPASI-1 und 227 Teilnehmer\*innen in CIMPASI-2. Nach der Randomisierung im 2:2:1 Verhältnis, wurden je nach Gruppe 400mg Certolizumab, 200mg Certolizumab oder ein Placebo verabreicht. Als co-primäre Endpunkte wurde das Erreichen eines PASI-75 bzw. PGA von 0/1, oder die Verbesserung um mindestens 2 oder mehr Punkten in Woche 16 definiert. In beiden Studien dominierte in Woche 16 Certolizumab 400mg, sowie Certolizumab 200mg gegenüber Placebo und konnte bis Woche 48 aufrechterhalten werden. Im Detail konnten in der 400mg-Gruppe 75,8% bei CIMPASI-1, 82,6% bei CIMPASI-2 und in der 200mg-Gruppe konnten 66,5% bei CIMPASI-1 und 81,4% bei CIMPASI-2, einen PASI-75 erreichen. Im Vergleich in der Placebo-Gruppe 6,5% bei CIMPASI-1 und 11,6% bei CIMPASI-2. (68)

CIMPACT ist eine multizentrische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III Studie. Insgesamt 559 Patient\*innen nahmen an der Studie teil. Durch Randomisierung im Verhältnis 3:3:1:3 erfolgte die Verabreichung von Certolizumab 400mg, Certolizumab 200mg oder Placebo jeweils in 2 Wochen Abständen, sowie Etanercept 50mg zweimal pro Woche über 12 Wochen. Als primäre Endpunkte wurde ein PASI-75 in der 12. Woche, im Vergleich zu Placebo und Etanercept festgesetzt.

Certolizumab konnte in Bezug auf die Endpunkte, im Vergleich zu Placebo, signifikant dominieren. Unter Certolizumab 400mg wurde eine höhere Ansprechrate als gegenüber Certolizumab 200mg erkannt. Im direkten Vergleich zwischen Etanercept und Certolizumab, war Certolizumab nur mit einer Dosierung von 400mg, Etanercept überlegen. (69)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen auf Basis der durchgeführten Studien zählen unter anderem Infektionen viraler sowie bakterieller Genese, Kopfschmerzen, Leukopenie, arterielle Hypertonie, Hautreaktionen, Erhöhung der Körpertemperatur und Juckreiz.

Eine aktive Tuberkulose, Sepsis oder opportunistische Infektionen, stellen eine Kontraindikation für die Behandlung dar. Als eine weitere Kontraindikation kann eine Herzinsuffizienz mit einem NYHA-Stadium III/IV genannt werden. (67)

## **-Etanercept**

Aufgebaut ist Etanercept aus zwei p75-TNF-Rezeptoren und einem Fc- Anteil des humanen IgG, die in Verbindung stehen. Als ein löslicher TNF-Rezeptor ist der Wirkstoff in der Lage an TNF- $\alpha$  und TNF- $\beta$  zu binden. (110)

Etanercept ist zur Behandlung von mittelschwerer und schwerer Psoriasis als Therapie der 2. Wahl zugelassen. (107)

Erhältlich ist der Wirkstoff Etanercept unter anderem unter dem Namen Enbrel®. Die Applikation erfolgt subcutan. (111) Die initiale Dosierung von 25mg wird zweimal in der Woche, über einen Zeitraum von 3 Monaten appliziert. Die Erhaltungsdosis wird mit 50mg einmal pro Woche fortgeführt. (109)

Die Halbwertszeit von Etanercept beträgt ca. 70 Stunden. (112). 48-60 Stunden nach der Injektion wird die Spitzenkonzentration erreicht. (114)

In einer doppelblinden randomisierten Phase-III Studie wurde Etanercept gegen Placebo verglichen. Die Studie erstreckte sich über 24 Wochen mit insgesamt 672 Patient\*innen. Nach der Randomisierung erhielten 652 Teilnehmer\*innen entweder Etanercept 25mg s.c. einmal pro Woche, oder 25mg zweimal pro Woche, oder 50mg zweimal pro Woche. Die Placebo-Gruppe wurde in der 12. Woche auf 25mg Etanercept umgestellt. Als primärer Endpunkt wurde das klinische Ansprechen in Bezug auf den PASI-Score festgesetzt. 49% der 50mg-Gruppe, 34% der Gruppe mit mittlerer Dosierung und 14% in niedriger Dosierung, konnten in Woche 12 einen PASI-75 erreichen. In der Placebo-Gruppe konnten lediglich nur 4% das Ziel erreichen. In Woche 24 erreichten 25% in der Gruppe mit niedriger Dosierung, 44% mit mittlerer Dosierung und 59% in der Hochdosis-Gruppe, einen PASI-75. (115)

Eine weitere Phase-III Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit nach einer Dosisreduktion von Etanercept. Insgesamt 583 Patient\*innen nahmen an der 24-wöchigen Studie teil. In den ersten 12 Wochen wurden den Teilnehmer\*innen Etanercept 50mg oder 25mg, oder Placebo, zweimal in der Woche verabreicht. In der 12. Woche wurden alle Teilnehmer\*innen auf Etanercept 25mg umgestellt. Einen PASI-75 konnten 49% in der Etanercept 50mg-Gruppe, 34% in der Etanercept 25mg-Gruppe und 3% in der Placebo-Gruppe erreichen. Zwischen Woche 12 und 24 konnten 54% der Teilnehmer\*innen unter einer Dosisreduktion von 50mg auf 25mg und 45% der kontinuierlichen Einnahme von 25mg, einen PASI-75 erreichen. (116)

## **-Infliximab**

Infliximab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper der in der Lage ist, sich an der löslichen aber auch an der membrangebundenen Form von TNF- $\alpha$  zu binden. Studien belegten, dass es bei betroffenen Hautstellen der Psoriasis zu einer erhöhten Expression

von TNF- $\alpha$  kommt. Bei Untersuchungen von peripheren mononukleären Blutzellen und dem Vorhandensein einer erhöhten TNF- $\alpha$ -mRNA Expression, konnte dies bestätigt werden. (119,120)

Erhältlich ist der Wirkstoff unter anderem unter dem Namen Remicade®. Die Verabreichung erfolgt i.v., in Form einer Infusion. Mit einer Dosierung von 5mg/kg KG wird es in Woche 0, 2, 6 verabreicht, im weiteren Verlauf danach alle 8 Wochen. (121)

Nachdem das Pulver in der Durchstechflasche aufgelöst wurde, ist die Infusion innerhalb der nächsten 3 Stunden zu verabreichen. Die Tropfgeschwindigkeit sollte auf eine Infusionsdauer von 2-3 Stunden angepasst werden. Die Halbwertszeit von Infliximab beträgt 7-12 Tage.

Aufgrund einer möglichen auftretenden Infusionsreaktion können Patient\*innen mit einem Antihistaminikum (0,5mg/kg, max.25mg), Hydrokortison (4mg/kg, max.200 mg) und Paracetamol (15mg/kg, max. 1g), vorbehandelt werden. (119)

Im Allgemeinen wird Infliximab von der Mehrheit der Patient\*innen gut toleriert. Ein Problem kann jedoch der Verlust des Ansprechverhaltens darstellen. Eine durchgeführte Studie überprüfte mögliche Unterschiede bei einer kontinuierlichen Gabe, im Vergleich zu einer Verabreichung bei Bedarf. (120)

Insgesamt nahmen 835 Teilnehmer\*innen an der Studie teil. Nach der Randomisierung erhielten die Proband\*innen entweder eine Induktionstherapie mit Infliximab 3mg/kg oder 5mg/kg, oder ein Placebo in den Wochen 0, 2, 6. In Woche 14 wurde die Gruppe der Infliximab Teilnehmer\*innen nochmals randomisiert und einer kontinuierlichen oder intermittierenden Erhaltungstherapie zugeteilt. 75,5% der 5mg/kg-Gruppe bzw. 70,3% der 3mg/kg-Gruppe konnten in der 10. Woche, einen PASI-75 erreichen. 45,2% bzw. 37,2% erreichten einen PASI-90. In der Placebo-Gruppe erlangten nur 1,9% einen PASI-75 und 0,5% einen PASI-90. Es zeigte sich, dass eine kontinuierliche Therapie einer intermittierenden Therapie, in Bezug auf die Antwort des PASI-Score, überlegen war. (122)

In einer doppelblinden Phase-IV Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 52 Wochen, wurde der Wechsel von einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor auf ein sogenanntes Biosimilar Namens CT-P13, in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. (117) Unter einem Biosimilar werden biologische Arzneimittel verstanden, welche keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf das Originalprodukt aufweisen. (118) Die Studie wurde zwischen Oktober 2014 und Juli 2015 durchgeführt. Insgesamt nahmen 482 Patient\*innen

an der Studie teil. Eine Behandlung mit einem Originalpräparat galt als Voraussetzung. Die Teilnehmer\*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Entweder wurden die Patient\*innen auf CT-P13 umgestellt (n=241) oder die vorhandene Behandlung mit einem Originalpräparat weitergeführt (n=241). Als Ziel dieser Studie wurde nach 52 Wochen beurteilt, ob es zu einer Progredienz der Erkrankung gekommen ist. In der Originalpräparat-Gruppe kam es bei 26% (n=53) versus 30% (n=61) in der Biosimilar-Gruppe zu einer Verschlechterung der Erkrankung. (117)

## **IL-17-Inhibitoren**

Interleukin-17 ist ein Vertreter der proinflammatorischen Zytokine. Für die Freisetzung sind TH17-Zellen verantwortlich. CD4-T-Zellen können sich unter Einwirkung von Interleukin-6 sowie dem transformierenden Wachstumsfaktor- $\beta$  zu TH17-Zellen umwandeln. Es folgt die Expression von IL-23 und sowie IL-17A Rezeptoren. Mastzellen sowie neutrophile Granulozyten sind ebenfalls in der Lage, IL-17 zu sezernieren. (92)

Die Gruppe der IL-17 Zytokine, bestehend aus sechs Mitgliedern, reichen von IL-17A bis IL-17F. IL-17A stellt das primäre Effektor Zytokin dar.

Durch Bindung der Zytokine an den jeweiligen Transmembranrezeptor können die Zytokine ihre Funktionen durchführen. Rezeptoren der IL-17A Gruppe werden an der Oberfläche der Keratinozyten exprimiert. (93)

### **-Brodalumab**

Brodalumab wirkt als ein monoklonaler IgG2 Antikörper und ist in der Lage mit einer hohen Affinität an den IL-17A Rezeptor zu binden, wodurch die Aktivierung des Rezeptors verhindert wird. (60) Die Zulassung erfolgte für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, bei denen die topische- bzw. andere systemische Therapien versagt haben. (59) Erhältlich ist der Wirkstoff unter dem Namen Kyntheum<sup>®</sup> als Fertigspritze, mit einer Dosierung von 210mg. Die Verabreichung erfolgt subcutan. Erwachsene Patient\*innen erhalten in der Woche 0, 1, 2 jeweils eine Fertigspritze mit 210mg. Anschließend erfolgt die Applikation nur mehr alle 2 Wochen. (61) Wenn es zwischen der 12. bis 16. Woche nach Therapiebeginn zur keiner Besserung kommen sollte, ist Brodalumab abzusetzen. (59)

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung mit Brodalumab bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, wurde unter anderem durch die AMAGINE-I Studie untersucht. In der randomisierten doppelblinden Phase-III Studie wurden 222 Teilnehmer\*innen mit Brodalumab und 220 Teilnehmer\*innen mit einem Placebo behandelt. In Woche 12 konnten 83,3% der Teilnehmer\*innen, die mit Brodalumab 210mg behandelt wurden einen PASI-75, 41,9% der Teilnehmer\*innen sogar einen PASI-100 erzielen. (62)

In der AMAGINE-2 und AMAGINE-3, beide Phase-III Studien, wurde Brodalumab zusätzlich mit Ustekinumab verglichen. Nach Zufallsprinzip bekamen die Teilnehmer\*innen entweder Brodalumab 210mg oder 140mg im Abstand von 2 Wochen, Ustekinumab 45mg bzw. 90mg je nach Körpergewicht, oder ein Placebo.

Die Wirksamkeit von Brodalumab gegenüber Placebo konnte weiterhin bestätigt werden. 86% bzw. 67% Teilnehmer\*innen welche Brodalumab 210mg oder 140mg erhalten haben, konnten in der 12. Woche in der AMAGINE-2 Studie, einen PASI-75 aufweisen. In der Placebo-Gruppe jedoch nur 8%. In der AMAGINE-3 Studie konnten 85% (210mg) bzw. 69% (140mg) der Brodalumab-Gruppe und 6% der Placebo-Gruppe, einen PASI-75 erreichen. Im Vergleich zwischen Brodalumab und Ustekinumab, war Brodalumab gegen Ustekinumab überlegen. Jene Teilnehmer\*innen die 210mg Brodalumab erhalten haben, erreichten 44% innerhalb von 12 Wochen einen PASI-100. Unter Ustekinumab nur 22%. (AMAGINE-2 Studie). In der AMAGINE-3 Studie kam es zu ähnlichen Ergebnissen.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen innerhalb der Studien zählten Kopfschmerzen, Arthralgien, Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis.

Des Weiteren wurden Candida Infektionen festgestellt, jedoch keine systemischen Infektionen. (63)

## **-Ixekizumab**

Ixekizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, ein weiterer Vertreter der IL-17A Inhibitoren und ist für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zugelassen. (80) Erhältlich ist Ixekizumab unter dem Namen Taltz<sup>®</sup>, als Fertigpen oder Fertigspritze, zu je 80mg. (82) Die Applikation erfolgt subcutan. Geeignete Stellen sind der Bauch, Oberarm und Oberschenkel. Befallene Körperareale sollten vermieden werden. (83) Begonnen wird mit einer Dosis von 160mg in Woche 0 und in weiterer Folge wird in einem Zeitraum von 12 Wochen, 80mg alle 2 Wochen, verabreicht. Danach folgt die Erhaltungsdosis von 80mg, welche alle 4 Wochen injiziert wird. (81)

UNCOVER-2 und UNCOVER-3 waren 2 prospektive doppelblinde und multizentrische Phase-III Studien. Ein Mindestalter von 18 Jahren und einer Körperbeteiligung von mindestens 10%, stellten die Teilnahmekriterien dar. Durch Zufallsprinzip erhielten die Teilnehmer\*innen entweder ein Placebo s.c., oder zweimal in der Woche Etanercept 50mg, oder alle 2 bzw. 4 Wochen 80mg Ixekizumab, bei einer Startdosis von 160mg.

Insgesamt 1224 Teilnehmer\*innen nahmen bei UNCOVER im Zeitraum von Mai 2012 bis Dezember 2013 und 1346 Teilnehmer\*innen im Zeitraum August 2012 bis Dezember 2013 teil. Als Ziel wurde ein PASI-75 und sPGA 0/1 gesetzt. In beiden Studien wurde das Ziel erreicht. In der 12. Woche war Ixekizumab unabhängig von der Dosierung, dem Placebo und Etanercept überlegen.

Kopfschmerzen, Reaktionen an der Einstichstelle, Arthralgien, Pruritus, Nasopharyngitis, traten als häufigste Nebenwirkungen in den Studien auf. (84)

## **-Secukinumab**

Secukinumab ist als rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper in der Lage, an das Zytokin IL-17A zu binden und in weiterer Folge die Interaktion mit dem IL-17 Rezeptor zu verhindern. 2015 wurde der Wirkstoff für die Therapie von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zugelassen. Secukinumab weist in therapeutischer Dosierung bei dem Einsatz gegen Psoriasis eine hohe Zielspezifität auf, wodurch die Nebenwirkungen im Gegensatz zu anderen Therapieformen gering gehalten werden können. (92,93)

In 2 doppelblinden Phase-III Studien wurde Secukinumab in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Psoriasis untersucht. Im Zuge der ERASURE Studie erreichten 81,6% der Teilnehmer\*innen, die mit Secukinumab mit einer Dosierung von 300mg behandelt wurden, einen PASI-75. Mit einer Dosierung von 150mg konnten 71,6%, jene die ein Placebo erhielten nur 4,5%, einen PASI-75 erreichen. (65)

Erhältlich ist der Wirkstoff unter dem Handelsnamen Cosentyx®. Die Lagerung sollte bei einer Temperatur zwischen 2-8°C erfolgen.

Die empfohlene Dosis bei Plaque-Psoriasis liegt bei 300mg, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen zu je 150mg. Zu Beginn erfolgt die subcutane Injektion in den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, danach einmal monatlich. Bei Patient\*innen mit einem Körpergewicht von über 90 kg kann eventuell die Erhaltungsdosis auf 300mg, alle 2 Wochen, erhöht werden. (92,94) Vor der Verabreichung sollte der Pen bzw. die Fertigspritze für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden. (92)

Die Spitzenkonzentration wird ungefähr nach dem 5. Tag ab Behandlungsbeginn erzielt. (93)

## **-Bimekizumab**

Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1- Antikörper der in der Lage ist, IL17-A und IL-17F selektiv zu binden und dadurch zu neutralisieren. (100) Die Zulassung erfolgte im August 2021. (101)

Durchgeführte Studien belegten, dass Ixekizumab und Bimekizumab eine ähnliche bis gleiche Affinität zu IL-17A besitzen. Bimekizumab hat als einziges Biologikum die Fähigkeit, IL-17F zu neutralisieren. (100)

Erhältlich ist der Wirkstoff unter dem Namen Bimzelx<sup>®</sup>, als Fertipen oder Fertigspritze, zu je 160mg. Die Applikation erfolgt s.c..

In den Wochen 0, 4, 8, 12, 16 werden jeweils zwei subcutane Injektionen zu je 160mg appliziert. Im weiteren Verlauf im Intervall von 8 Wochen. Bei Personen mit einem erhöhten Körpergewicht von über 100 kg kann nach 16 Wochen, falls keine Verbesserung zu erkennen ist, das Intervall der Verabreichung auf 4 Wochen verkürzt werden. Es ist keine Dosisanpassung bei einer Niereninsuffizienz und bei einer reduzierter Leberfunktion erforderlich. Tuberkulose oder andere aktive Infektionen stellen eine Kontraindikation dar. (101)

Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab wurden unter anderem die Studien BE VIVID, BE READY, BE RADIANT und BE SURE durchgeführt.

Die randomisierte doppelblinde multizentrische placebokontrollierte Phase-III Studie BE VIVID beinhaltete 567 Patient\*innen. Die beiden Biologika Bimekizumab und Ustekinumab, sowie Placebo, wurden nach dem Zufallsprinzip verteilt. Nach 16 Wochen wiesen 85% einen PASI-90, sowie 84% ein IGA- Ansprechen auf, die mit Bimekizumab behandelt worden waren. Teilnehmer\*innen der Ustekinumab-Gruppe hingegen nur 50% versus 53%, sowie Placebo 4,5% versus 4,5%.

59% der Patient\*innen mit Bimekizumab erreichten innerhalb von 16 Wochen einen PASI-100, nur 21% mit Ustekinumab und 0% mit Placebo.

Die Studie BE READY (NCT03410992) wurde mit demselben Studiendesign durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 4:1. Die Teilnehmer\*innen erhielten entweder 320mg Bimekizumab alle 4 Wochen oder ein Placebo. Die Anzahl der

Teilnehmer\*innen, welche innerhalb von 16 Wochen einen PASI-90 bzw. IGA 0/1 erreichten, wurde als Ziel dieser Studie festgelegt.

Bei der Behandlung mit Bimekizumab 320mg konnten ab der 16. Woche 91% einen PASI-90 und 93% einen IGA von 0/1 erlangen. In der Placebo-Gruppe im Vergleich nur 1% versus 1%.

In der Studie BE SURE (NCT03412747) wurde Bimekizumab mit Adalimumab verglichen. Die Studiendauer wurde mit 56 Wochen festgesetzt.

86,2% der Bimekizumab-Gruppe sowie 47,2% der Adalimumab-Gruppe konnten in Woche 16 einen PASI-90 erreichen. Im Verlauf erreichten mehr Teilnehmer\*innen in der Bimekizumab-Gruppe einen PASI-90 bzw. PASI-100, als im Vergleich zu der Adalimumab-Gruppe.

In der BE RADIANT Studie, eine multizentrische doppelblinde randomisierte Vergleichsstudie der Phase IIIb wurde Bimekizumab mit Secukinumab miteinander verglichen. Als Ziel dieser Studie wurde ein PASI-100 in Woche 16 festgelegt.

61,7% der Bimekizumab-Gruppe und 48,9% der Secukinumab-Gruppe konnten in Woche 16, einen PASI-100 erreichen.

Im Verlauf der vier Studien zählten Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose und HWI zu den häufigsten Nebenwirkungen. (100)

## **IL-23-Inhibitoren**

### **-Guselkumab**

Guselkumab ist in der Lage selektiv an die p19 - Untereinheit von IL-23 zu binden. IL-23 kommt sowohl bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in der veränderten Magenschleimhaut als auch bei betroffenen Hautarealen der Psoriasis vor. (78) In Folge dessen ist die Interaktion mit dem Zelloberflächenrezeptor nicht möglich und dadurch wird die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen unterbunden. (74)

Der Handelsname von Guselkumab lautet Tremfya®. Erhältlich ist der Wirkstoff, per Fertipen bzw. Fertigspritze zu jeweils 100mg. Die Applikation erfolgt subcutan.

Begonnen wird mit einer Dosis von 100mg in Woche 0 und 4. Im weiteren Verlauf erfolgt die Verabreichung dann alle 8 Wochen. (72) Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung ist ein stabiler Zustand nach ca. 20 Wochen zu erwarten. Die Halbwertszeit liegt in der Regel bei ca. 18 Tagen. (73)

Die klinische Wirksamkeit sowie die Sicherheit wurden durch die zulassungsrelevanten Studien VOYAGE-1, VOYAGE-2 und NAVIGATE untersucht.

In der VOYAGE-1, einer randomisierte Phase-III Studie, wurde Guselkumab (n=329) gegen Placebo (n=174) und Adalimumab (n=334) verglichen. In der 16. Woche konnten 73,3% der Guselkumab-Gruppe einen PASI-90 erreichen. In der Placebo-Gruppe nur 2,9%. In Bezug auf den IGA - Score 0/1 war ebenfalls Guselkumab mit 85,1%, dem Placebo mit 6,9%, in Woche 16 überlegen. Im Vergleich zwischen Guselkumab und Adalimumab, in Hinblick auf den IGA- Score sowie PASI-90, war Guselkumab gegenüber Adalimumab in Woche 16 dominierend (85,1% versus 65,9% / 73,3% versus 49,7%). In den Wochen 24 und 48 konnte Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab bessere Werte erzielen. (75)

Die VOYAGE-2 Studie (ähnliches Studiendesign) wurde von November 2014 bis Mai 2016 an 115 verschiedenen Standorten durchgeführt. In der 16. Woche konnten 70,0% der Guselkumab-Gruppe einen PASI-90 erreichen. In der Placebo-Gruppe nur 2,4%. In Bezug auf den IGA-Score 0/1, war ebenfalls Guselkumab mit 84,1%, dem Placebo mit nur 8,5%, in Woche 16 überlegen. Jene Teilnehmer\*innen die auf Adalimumab nicht angesprochen haben und auf Guselkumab umgestellt wurden, konnten 66,1% in Woche 48 einen PASI-90 erreichen. (76)

In der NAVIGATE Studie wurde bei Nichtansprechen der Therapie mit Ustekinumab die Umstellung auf Guselkumab untersucht. 871 Personen wurden in Woche 0 und 4 mit dem Wirkstoff Ustekinumab mit einer Dosierung von 45 oder 90mg behandelt. Bei 268 Teilnehmer\*innen konnte eine unzureichende Wirkung festgestellt werden. Nach der Randomisierung wurde entweder die Therapie weitergeführt oder auf Guselkumab umgestellt. Als Ziele der Studie wurden die Anzahl der Besuche der Patient\*innen, jene IGA 0/1, PASI 90 oder 100, sowie einen DLQI von 0/1 erreicht haben, festgesetzt.

Die Besuche der Guselkumab-Gruppe, die die Ziele erreicht haben waren signifikant höher, als in der randomisierten Ustekinumab-Gruppe. Bei 64,4% der Guselkumab-Gruppe und 55,6% der Ustekinumab-Gruppe wiesen die Medikamente nach der 16. Woche zumindest eine Nebenwirkung auf. Nebenwirkungen unter laufender Therapie waren Reaktionen an der Einstichstelle und Infekte, die am häufigsten zu beobachten waren. (77) Die Möglichkeit Antikörper gegen den Wirkstoff zu produzieren und die Ausbildung einer daraus resultierender Überempfindlichkeitsreaktion ist gegeben.

Vor der Behandlung sollten Patient\*innen auf das Vorhandensein von Tuberkulose geprüft werden, um einer möglichen Reaktivierung entgegen zu wirken. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen sollte bei aufrechter Behandlung, sowie 12 Wochen nach Beendigung der Therapie, unterlassen werden. (79)

## **-Risankizumab**

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper und besitzt die Fähigkeit, an das Interleukin 23 zu binden und dadurch wird die Interaktion mit dem Rezeptor gehindert. Die Zulassung erfolgte 2019 für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis.

Im Handel ist Risankizumab unter dem Namen Skyrizi® bekannt. Die Verabreichung erfolgt subcutan. 3-4 Tage nach der subcutanen Injektion wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 28 Tage. Die geschätzte Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 89%. (89,91)

Der Wirkstoff für die Behandlung der Psoriasis ist als 75mg Fertigspritze oder als 150mg Fertigpen / Fertigspritze verfügbar. Die Therapie erfolgt mit einer Dosis von 150mg in Woche 0 und 4. Im weiteren Verlauf wird das Intervall der Verabreichung auf 12 Wochen festgelegt. (90)

ULTIMMA-1 und 2 sind Phase-III Studien um die Wirksamkeit von Risankizumab zu untersuchen. In ULTIMMA-1, einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie, durchgeführt zwischen Februar 2016 und August 2016, wurden insgesamt 506 Patient\*innen nach Zufallsprinzip mit Risankizumab 150mg (n=304), Ustekinumab 45 oder 90mg (n=100) oder Placebo (n=102), behandelt. Im Zeitraum von März 2016 bis August 2016 wurde die Studie ULTIMA-2 mit 491 Proband\*innen durchgeführt. Die Teilnehmer\*innen erhielten dieselben Medikamente wie bei ULTIMMA-1. (85) Als primäre Endpunkte wurden sPGA 0/1 und ein PASI-90 in der 16. Woche festgesetzt. In der Risankizumab-Gruppe wurde der sPGA mit 84-88%, in der Ustekinumab-Gruppe mit 62-63% erreicht. PASI-90 wurde unter der Behandlung mit Risankizumab zu 75% versus 42-48% unter Ustekinumab erzielt. (86)

IMMVENT ist eine weitere randomisierte doppelblinde Vergleichspräparat kontrollierte Phase-III Studie, welche im Zeitraum von März 2016 bis August 2017 mit 605 Teilnehmer\*innen stattgefunden hat. (87) Die Teilnehmer\*innen erhielten nach Zufallsprinzip entweder Adalimumab oder Risankizumab. Als primäre Endpunkte wurden

ebenso sPGA 0/1 und PASI-90 festgesetzt. Unter Risankizumab konnten 84% sPGA 0/1 und 60% unter der Gabe von Adalimumab erreichen. Einen PASI-90 konnten 72% der Teilnehmer\*innen in der Risankizumab-Gruppe versus 47% bei der Gabe von Adalimumab erlangen. (86)

IMMERGE, ebenfalls eine Phase-III Studie, verglich die zwei Wirkstoffe Risankizumab 150mg und Secukinumab 300mg (IL-17 Inhibitor) miteinander. Als primärer Endpunkt wurde ein PASI-90 in Woche 16 und in Woche 52 festgesetzt. Insgesamt nahmen 327 Patient\*innen an der Studie teil, wobei 164 Risankizumab und 163 Secukinumab erhielten. 73,8% der Risankizumab-Gruppe und 65,6% in der Secukinumab-Gruppe erlangten in der 16. Woche einen PASI-90. In Woche 52 erreichten 86,6% Risankizumab-Gruppe versus 57,1% in der Secukinumab-Gruppe, einen PASI-90. (88)

## **-Tildrakizumab**

Tildrakizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper und ein weiterer Vertreter der IL-23 Inhibitoren. Dieser Antikörper ist in der Lage, an der p19-Untereinheit selektiv zu binden und dadurch resultiert eine Hemmung der Interaktion von IL-23 mit seinem Rezeptor. Zusätzlich wird auch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen gehemmt. (95) IL-23 kann als Schlüsselzytokin der TH17-Zellen gesehen werden. (98)

Tildrakizumab wurde 2018 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zugelassen. (95)

Im Handel ist der Wirkstoff unter dem Namen Ilumetri® erhältlich. Die Verabreichung erfolgt subcutan. Die empfohlene Dosis beträgt 100mg s.c. in Woche 0 und 4, danach alle 12 Wochen. In Ausnahmefällen, wie bei erhöhtem Körpergewicht (>90 Kg) bzw. bei starker Ausprägung, ist eine Dosis von 200mg indiziert. Die orale Bioverfügbarkeit nach einer s.c. Injektion liegt bei ca. 73-80%. (99)

RESURFACE-1 und 2 sind zwei dreiteilige doppelblinde randomisierte und kontrollierte Parallelgruppenstudien. Diese wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von Tildrakizumab gegen Placebo und Etanercept bei der Behandlung von Plaque-Psoriasis zu überprüfen. In der RESURFACE-1 Studie sind 309 Patient\*innen auf Tildrakizumab 100mg, 308 Patient\*innen auf Tildrakizumab 200mg und 155 Patient\*innen auf Placebo randomisiert worden. Die co-primären Endpunkte waren das Erreichen von PASI-75 in der 12. Woche, sowie eine Veränderung des PGA auf 0/1, bzw. die Abnahme von  $\geq 2$  in Bezug

auf den Ausgangswert. In der 12. Woche konnten 62% (n=192) die Tildrakizumab 200mg, 64% (n=197) die Tildrakizumab 100mg und 6% (n=9) die Placebo erhalten haben, einen PASI-75 aufweisen. Veränderungen in Bezug auf PGA (wie festgesetzt) konnten 59% (n=182) in der 200mg Tildrakizumab-Gruppe, 58% (n=179) in der 100mg Tildrakizumab-Gruppe und 7% (n=11) in der Placebo-Gruppe, erlangen.

Die RESURFACE-2 Studie umfasste 1090 Teilnehmer\*innen. 307 Patient\*innen wurden auf Tildrakizumab 100mg, 314 Patient\*innen auf Tildrakizumab 200mg, 156 Patient\*innen auf Placebo und 313 Patient\*innen auf Etanercept 50mg randomisiert. Die Beurteilung erfolgte wiederum in der 12. Woche. 66% (n=206) in der Tildrakizumab 200mg-Gruppe versus 61% (n=188) in der Tildrakizumab 100mg-Gruppe versus 6% (n=9) in der Placebo-Gruppe versus 48% (n=151) in der Etanercept 50mg-Gruppe, konnten einen PASI-75 erreichen.

Veränderungen in Bezug auf PGA (wie festgesetzt) konnten 59% (n=186) in der 200mg Tildrakizumab-Gruppe, 55% (n=168) in der 100mg Tildrakizumab-Gruppe, sowie 4% (n=7) in der Placebo-Gruppe und 48% (n=149) in der Etanercept 50mg-Gruppe, erlangen. (96)

Häufige Nebenwirkungen wie Hautreaktionen an der Verabreichungsstelle, Müdigkeit, sowie Erkrankungen der oberen Atemwege (Nasopharyngitis) traten in den durchgeführten Phase-III Studien auf. Durch Ausbildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff kann es zu einer reduzierten Wirksamkeit kommen. 6,5% der Teilnehmer\*innen der Studien bildeten Antikörper gegen Tildrakizumab aus. Vor der Behandlung sollte das Vorhandensein einer Tuberkulose ausgeschlossen werden. Von Lebendimpfstoffen sollte während und 17 Wochen nach einer Therapie, Abstand genommen werden. (97)

## **IL-12/23-Inhibitor**

### **-Ustekinumab**

Ustekinumab ist ein weiterer humaner monoklonaler Antikörper, der als Antagonist gegen Interleukin-12 sowie Interleukin-23 wirkt. (125)

Der Wirkstoff ist in der Lage an die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 zu binden. Auf den natürlichen Killerzellen sowie Lymphozyten befinden sich IL-12 Rezeptoren und können dadurch nicht interagieren. Als weitere Folge bleibt die Ausreifung und Expansion von TH1- und TH17-Zellen aus.

Im Handel ist der Wirkstoff unter dem Namen Stelara® erhältlich. Ustekinumab ist zur Behandlung der mittel bis schweren Psoriasis, als Therapie der 2. Wahl, indiziert.

Die empfohlene Dosis von 45mg wird initial und in Woche 4, in weiterer Folge alle 12 Wochen subcutan verabreicht. (50)

Die Halbwertszeit beträgt zwischen 20-39 Tage. (127)

Die Studie PHÖNIX-1, eine parallele doppelblinde Placebo kontrollierte Phase-III Studie, untersuchte die Behandlung mit Ustekinumab bei Psoriasis-Patient\*innen. Insgesamt nahmen 766 Patient\*innen an der Studie teil. Bei 255 Patient\*innen erfolgte die Behandlung mit 45mg, bei 256 Patient\*innen mit 90mg in den Wochen 0 und 4, danach alle 12 Wochen. 255 Teilnehmer\*innen wurde ein Placebo in den Wochen 0 und 4 verabreicht. In Woche 12 erfolgte der Wechsel zu Ustekinumab. Teilnehmer\*innen unter der Therapie mit Ustekinumab, jene die in Woche 28 und 40 einen PASI-75 erreichten, wurden neuerlich zufällig, entweder auf eine Erhaltungstherapie mit Ustekinumab umgeändert oder es wurde die laufende Therapie beendet. Als primärer Endpunkt wurde ein PASI-75 in Woche 12 definiert. 67,1% (n=171) der 45mg-Gruppe, 66,4% (n=170) der 90mg-Gruppe und 3,1% (n=8) in der Placebo-Gruppe, erreichten einen PASI-75 in der 12. Studienwoche. Ein Langzeitansprechen konnten 150 Teilnehmer\*innen in der 45mg-Gruppe und 172 Teilnehmer\*innen in der 90mg-Gruppe in der 40. Woche erzielen. (123)

Die PHÖNIX-2 Studie war ebenfalls eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie, wo erneut die Wirksamkeit und Sicherheit unter Behandlung mit Ustekinumab untersucht wurde. Zusätzlich wurde die Erhöhung der Dosis bei einem partiellen Ansprechen untersucht. Insgesamt nahmen 1230 Patient\*innen an der Studie teil. Bei 409 Patient\*innen erfolgte die Behandlung mit Ustekinumab 45mg, bei 411 Patient\*innen mit Ustekinumab 90mg in den Wochen 0 und 4, danach alle 12 Wochen. 410 Patient\*innen bekamen ein Placebo verabreicht. Bei Teilnehmer\*innen die in der 28. Woche nur teilweise das Ziel erreicht haben, wurde bei einer Gruppe das Intervall von 12 Wochen beibehalten, bei der anderen Gruppe wurde die Verabreichung auf 8 Wochen gesteigert. 66,7% (n=273) der 45mg-Gruppe, 75,7% (n=311) der 90mg-Gruppe und 3,7% (n=15) der Placebo-Gruppe erreichten einen PASI-75. Es konnten eine größere Anzahl an Teilnehmer\*innen einen PASI-75 in Woche 52 erreichen, die nur teilweise auf die Therapie angesprochen haben und eine Intervallreduktion auf 8 Wochen erhielten, gegenüber der Gruppe mit einem Therapieintervall von 12 Wochen. (124)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten unter anderem Kopfschmerzen, Ermüdung, Erythem an der Injektionsstelle und Nasopharyngitis. In den klinischen Studien zeigten sich die Nebenwirkungen eher im leichtgradigen Bereich.

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen aktive Infektionen, eine aktive Tuberkulose oder eine mögliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. deren Bestandteile. (50)

## **PDE-4 Hemmer**

### **-Apremilast**

Apremilast ist ein Vertreter der Phosphodiesterase-4-Inhibitoren und ist als einziger Vertreter dieser Gruppe für die Psoriasis zugelassen. Phosphodiesterase-4 ist ein Enzym, welches bei Entzündungsreaktionen sowie bei der Pathogenese der Psoriasis beteiligt ist. (102)

PDE ist in der Lage den bedeutenden Botenstoff cAMP abzubauen. (103) cAMP wird in allen Zellen exprimiert und ist daher an einigen Reaktionen innerhalb der Zellen beteiligt. Aufgrund der hemmenden Wirkung von Apremilast auf die PDE-4 kommt es zum intrazellulären Anstieg von cAMP. Aktiviert wird cAMP durch G-Protein gekoppelte Rezeptorliganden. Durch die erhöhte Konzentration von cAMP folgt die Aktivierung von der Proteinkinase A. Die intrazelluläre Vermittlung der cAMP Konzentration erfolgt über die Adenylylcyclasen sowie der Phosphodiesterasen. (102)

Es resultiert die Phosphorylierung von den Transkriptionsfaktoren CREB und NF- $\kappa$ B. Dadurch wird CREB aktiviert und daraus resultiert die Erhöhung von entzündungshemmenden Zytokinen wie IL-10. Die Phosphorylierung von NF- $\kappa$ B führt zur Hemmung der Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-23, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ . (105)

Der Wirkstoff Apremilast ist unter dem Handelsnamen Otezla<sup>®</sup> erhältlich.

Bei Therapiebeginn sollte eine schrittweise Dosiserhöhung erfolgen. Die Erhaltungsdosis beträgt danach zweimal täglich 30mg. (50,106)

In den PALACE Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Verwendung von Apremilast mit einer Dosierung von zweimal täglich 20mg untersucht. Es zeigte sich, dass diese Dosierung gleich wirksam war, wie die zweimalige tägliche Gabe von 30mg.

Bei Patient\*innen mit einer eingeschränkter Nierenfunktion, mit einer GFR von <30ml/min, ist die Dosis anzupassen. (104)

Apremilast ist für die schwere chronische Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, welche auf andere systemischen Therapien nicht angesprochen haben, indiziert. (106)

Vor Therapiebeginn sollte eine Laborkontrolle mit folgenden Parametern durchgeführt werden:

Blutbild, Transaminasen (ALT, AST), Serumkreatin / GFR und ein Schwangerschaftstest im Urin oder Blut. Bei anamnestischen Hinweisen auf Hepatitis B, C, sowie auf HIV, sollte eine Serologie erwogen werden. (107)

Die Metabolisierung von Apremilast erfolgt über CYP3A4, CYP1A2 sowie CYP2A6. Die Metabolisierung kann auch unabhängig von CYP erfolgen. (50) Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampin und Johanneskraut können somit die Wirksamkeit herabsetzen. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Methotrexat oder oralen Kontrazeptiva konnten keine signifikanten Interaktionen festgestellt werden. Die Halbwertszeit beträgt ungefähr 6-9 Stunden. (105)

Als absolute Kontraindikationen können eine Schwangerschaft / Stillzeit und auch schwere akute Infektionen genannt werden. Als relative Kontraindikationen werden in der S3 - Leitlinie schwere Depressionen mit Suizidgedanken, eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer eGFR <30ml/min, Anorexie, Galaktose Intoleranz, Laktosemangel sowie eine Glukose-Galaktose-Malabsorption angeführt. (107)

In einer Langzeit-Sicherheitsanalyse mit 1250 Proband\*innen (832 Patient\*innen wurden mit Apremilast behandelt, 418 Patient\*innen mit Placebo) wurden in den ESTEEM-Studien über einen Zeitraum von über 156 Wochen auf mögliche unerwünschten Nebenwirkungen unter Einnahme von Apremilast überwacht. Mangelnde Wirksamkeit mit 34,7%, sowie der Rückzug der Teilnehmer\*innen mit 18,7%, waren die häufigsten Gründe für das Beenden der Studie.

Am häufigsten klagten die Patient\*innen über Durchfall, insgesamt 221 von 1250 Proband\*innen. In den meisten Fällen traten die Beschwerden zwischen Woche 0 und 52 auf.

Über Übelkeit, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege wurde ebenfalls mit einer Häufigkeit zwischen 17-19,2% berichtet.

Durch Hemmung der Phosphodiesterase kann es zu Gewichtsverlust kommen. Während der ESTEEM Studien begann eine Person innerhalb des ersten Behandlungsjahres einen Suizidversuch, sowie eine weitere Person, die ein Placebo erhalten hat. (105)

## **TYK2-Inhibitor**

Der Wirkstoff Deucravacitinib ist ein Tyrosinkinase-2-Inhibitor, der oral eingenommen wird und kürzlich von der FDA für die Behandlung von mittel bis schwerer Psoriasis zugelassen wurde. (167,168) TYK 2 ist ein Vertreter der JAK-Familie. Die Signalübertragung von IL-23 und IL-12 Rezeptoren, die bei der Pathogenese der Psoriasis eine Rolle spielen, können durch die Bindung von TYK2 an JAK2 vermittelt werden. Ebenfalls ist TYK2 in der Lage an JAK 1 zu binden und Interferon- $\alpha$  und  $\beta$  Rezeptoren zu beeinflussen. Diese beiden Rezeptoren werden zu den Typ-I Interferonen gezählt und stehen mit der Pathogenese der Psoriasis im Zusammenhang.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast und Placebo, wurden die zwei Phase-III Studien (POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2) mit einer Dauer von 52 Wochen durchgeführt. Insgesamt nahmen 1686 Patient\*innen an der Studie teil. Nach der Randomisierung wurde einmal täglich 6mg Deucravacitinib, oder zweimal täglich Apremilast 30mg, oder Placebo im Verhältnis 2:2:1 verabreicht. In beiden Studien war Deucravacitinib dem Placebo sowie Apremilast überlegen. 58,7% (POETYK PSO-1) bzw. 53,6% (POETYK PSO-2) der Deucravacitinib-Gruppe konnten in der 16. Woche einen PASI-75 erreichen. Durch die Verabreichung von Apremilast konnten nur 35,1% / 40,2% versus 12,7% / 9,7% in der Placebo-Gruppe, einen PASI-75 erreichen. In Bezug auf die sPGA-Reaktion 0/1 war Deucravacitinib im Vergleich zu Apremilast und Placebo überlegen. Als häufigste Nebenwirkungen zeigten sich während der Studien Infektionen der oberen Atemwege und Pharyngitis. Seltener traten Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe mit ähnlicher Häufigkeit unter Deucravacitinib und Placebo auf. Die Anzahl der Nebenwirkungen war unter der Gabe von Apremilast höher. Es wurden keine signifikanten laborchemische Veränderungen erkannt. (167) Deucravacitinib ist im österreichischen Arzneimittelspezialitätenregister unter dem Namen Sotyktu als 6mg Filmtabletten<sup>®</sup> gelistet. (175)

Die Behandlung sollte mit einer Dosierung von 6mg täglich erfolgen. (169)

## Phototherapie

In der Dermatologie stellt die Phototherapie eine wichtige Behandlungsmethode dar und wird bei diversen Dermatosen eingesetzt. Verschiedenste Spektren der UV-Strahlung können verwendet werden. Zu den Subtypen der Phototherapie zählen der Laser, Bade-PUVA, photodynamische Therapie sowie die Photochemotherapie. (153)

Zur Behandlung der Psoriasis wurde unter anderem UV-B Licht mit einer Wellenlänge zwischen 290-320nm (breitbandig) verwendet. Zurzeit wird jedoch ein schmalband UV-B Licht (311nm) aufgrund der besseren Wirkung verwendet. Eine weitere Möglichkeit die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden kann, ist der Excimerlaser bzw. Lampe. Laut Studien soll die Excimerlampe bzw. der Excimerlaser dieselbe Wirksamkeit aufweisen. (155) Wenn weniger als 10% der Körperoberfläche betroffen ist, ist die Behandlung mittels dieser Methode eine gute Wahl. (152)

Als Zweitlinientherapie kommt die PUVA zum Einsatz. (155) Ein mögliches krebserregendes Potential sollte berücksichtigt werden. (154) Diese Therapieform ist bei mittel bis schwerer Psoriasis indiziert. Bei der PUVA Therapie kommen Psoralen zum Einsatz. Diese photoaktiven Furocumarin-Derivate sind Bestandteile zahlreicher Pflanzen. Diese Psoralen können lokal oder systemisch appliziert werden und im Anschluss erfolgt die Bestrahlung mit UV-A Licht. Es resultiert eine Reduktion der epidermalen Hyperproliferation in der Epidermis. Methoxsalen kann entweder als Creme oder als Badezusatz (0,4mg/l) vor der Bestrahlung angewendet werden. Bei einem großflächigen Befall der Haut ist eine orale Einnahme mit einer Dosierung von 0,6mg/kg möglich. In der Regel sollten die Hautveränderungen nach ca. 4-8 Wochen, bei einer Durchführung von zwei- bis viermal pro Woche, abklingen. Durch Kombination mit Dithranol, Acitretin oder Glucocorticoide kann die Ansprechrage möglicherweise erhöht werden. (50)

Photo- sowie Lasertherapien sind während der Schwangerschaft möglich. Bei der PUVA-Therapie, bei Einnahme eines Psoralen wie z.B. Methoxsalen, sollte jedoch 24 Stunden auf das Stillen verzichtet werden. (157)

Schwindel, Übelkeit, Haarausfall, Erytheme und Juckreiz sind bekannte Nebenwirkungen bei der Durchführung einer PUVA-Therapie. (158) Bei langfristiger Behandlung ist das Risiko für eine Ausbildung eines Katarakt, Hautkrebs und Alterung der Haut, erhöht. (159) Vor der Behandlung sollten mögliche Kontraindikationen wie Personen mit einer sehr hellen Hautfarbe (Hauttyp I), dysplastische NAVI, Hauttumore in der Vorgeschichte,

Xeroderma pigmentosum von dieser Therapieform ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Amiodaron ist aufgrund der photosensiblen Wirkung zu unterlassen. (50)

## Diskussion

Die Therapie der Akne richtet sich nach dem Schweregrad und Art der Läsionen. Grundsätzlich ist eine akute Intervention von einer darauffolgenden Erhaltungstherapie zu unterscheiden. (173)

Bei leichten Formen der Akne ist eine topische Therapie indiziert.

Innerhalb der Wirkstoffgruppe der topischen Retinoide besitzt laut der S3-Leitlinie zur Behandlung von Akne (Update 2016), Adapalen gegenüber von topischen Isotretinoin bzw. Tretinoin, einen höheren Empfehlungsgrad. (34) Trifaroten, ein Retinoid der 4. Generation, wurde 2019 zugelassen und wird als Monotherapie bei mittelschwerer Akne im Gesicht bzw. am Rumpf eingesetzt. Bei schweren Verlaufsformen der Akne kann Trifaroten mit einem oralen Doxycyclin kombiniert werden. (38) 2020 wurde Clascoterone, ein neuer topischer Androgenrezeptor-Inhibitor von der FDA zugelassen, der die Produktion von Lipiden und Zytokinen verringert. Als Resultat ergeben sich eine Reduktion der Talgproduktion sowie die Verringerung der Entzündung in der Talgdrüseneinheit. (40) Aufgrund der Resistenzentwicklung sollte eine topische Monotherapie mit Antibiotika nicht erfolgen. Erythromycin sowie Clindamycin werden häufig in der topischen Therapie verwendet. (4) Die Kombination mit einem topischen Retinoid, BPO oder Azelainsäure, wird empfohlen. (3) Klinische Studien belegten, dass die Kombination von BPO mit Clindamycin, im Vergleich zu der topischen Therapie mit Azelainsäure, überlegen war.

Bei mittelschweren bis schweren Formen der Akne werden häufig systemische Tetracycline eingesetzt. Um den Antibiotikaresistenzen entgegenzuwirken, werden Antibiotika nicht als Monotherapie angewendet, sondern es sollte eine Kombination mit BPO oder anderen topischen Therapien erfolgen. (172) Doxycyclin ist im Vergleich zu anderen Vertretern der Tetracycline lipophiler und ist daher in der Lage, besser in die Talgdrüse einzudringen und die Wirkung gegen *C.acnes* zu entfalten. (7) Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen weist Sarecyclin (2018 von der FDA zugelassen), im Vergleich zu anderen Vertreter der Tetracycline, Vorteile auf. Aufgrund des schmalen Wirkspektrums kann die Veränderung am Darmmikrobiom reduziert werden. (6) Bei weiblichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Akne, welche zusätzlich eine Kontrazeption durchführen wollen, können kombinierte orale Kontrazeptiva eingesetzt werden. (49,50)

Unterschieden wird bei Psoriasis Patient\*innen grundsätzlich zwischen leichten und mittelschweren bis schweren Verlaufsformen. Anhand verschiedener standardisierten Beurteilungsverfahren, wie den BSA, PASI und den DLQI, wird die Schwere der Erkrankung festgestellt.

Zur Behandlung der Psoriasis stehen derzeit eine Vielzahl an Biologika aus verschiedensten Medikamentenklassen zur Verfügung. Im Allgemeinen sind Biologika gut verträglich und sollten bei mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis zeitnahe eingesetzt werden. Aufgrund dessen, dass sich die Psoriasis als eine komplexe chronische Erkrankung darstellt und sich auch mit einigen Komorbiditäten präsentiert, ist es schwierig eine adäquate Therapie für die jeweilige Person zu finden. (170) Eine Entscheidungshilfe stellt die S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis dar, die sich zurzeit in Überarbeitung befindet. (Stand 7.11.2024).

Es zeigte sich, dass konventionelle Therapeutika öfters eine nicht ausreichende Wirksamkeit besitzen und ebenfalls in Bezug auf die Nebenwirkungen, im Vergleich zu Biologika, Defizite aufweisen.

Die Gruppe der IL-23 sowie der IL-17 Inhibitoren zählen zurzeit zu den aktuellsten Biologika und zeichnet sich durch hohe Wirksamkeit, schnellem Wirkungseintritt und einem günstigen Sicherheitsprofil aus und lösen die anti-TNF- $\alpha$  Therapien als Mittel der ersten Wahl weitgehend ab. Ein weiteres Kriterium stellt auch die Häufigkeit der Applikation bei der Wirkstoffauswahl dar. Bei Adalimumab, ein Vertreter der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, erfolgt nach einer Induktionsphase die Applikation in einem Intervall von 2 Wochen. Im Vergleich wird Risankizumab, ein Vertreter der IL-23 Inhibitoren, nach einer Induktionsphase nur alle 12 Wochen verabreicht. (170,171).

Deucravacitinib, ein selektiver TYK2-Inhibitor, wurde unlängst von der FDA für die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis als ein orales Präparat zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in den beiden Phasen-III Studien POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2 untersucht. Der neue Wirkstoff konnte in beiden Studien, im Vergleich zu Placebo und dem Wirkstoff Apremilast, dominieren. (167) Der Wirkstoff ist zurzeit in der S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis noch nicht gelistet. (107)

Für eine Vielzahl an Menschen mit sichtbaren Hautveränderungen besteht die Gefahr, komorbide psychische Erkrankungen zu entwickeln. Depressionen, Angststörungen, Scham, Stigmatisierung und eine erhöhte Selbstmordrate sind die Folgen. (178)

Einer, von fünf Psoriasis-Patient\*innen leidet an einer Depression, die nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen selbst, sondern auch die der Partner beeinflusst. Es resultieren häufig Zustände mit Sorgen, Ängsten und Depressionen.

Die Psoriasis assoziierte Depression ist nicht nur auf die Hautveränderungen sondern auch auf die Entzündungsreaktionen im Körper zurückzuführen. Der Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , sowie die Interleukine IL-2, IL-6, IL-1 $\beta$  sind in der Lage, die Indolamin-2,3-Dioxygenase zu aktivieren. Es resultiert ein Abbau von Tryptophan (Serotoninvorläufer) zu Kynurenin und dadurch wird die Produktion von Serotonin gesenkt.

Es konnte gezeigt werden, dass Psoriasis-Patienten\*innen mit zusätzlicher Depression, schlechter auf eine Therapie mit Biologika ansprechen. Ein Screening auf eine mögliche Depression sollte vor Therapiebeginn erfolgen und zusätzlich eine Psychotherapie sowie eine antidepressive Medikation eingeleitet werden.

Biologika wie die TNF- $\alpha$  Inhibitoren, IL-17 bzw. IL-23 Inhibitoren können eingesetzt werden um nicht nur Hautsymptome zu lindern, sondern auch um einen positiven Effekt auf die Psyche auszuüben.

Studien zeigten, dass es bei der Verwendung von Risankizumab oder Guselkumab, beides IL-23 Inhibitoren, zu einer Verbesserung der HADS-Werte gekommen ist. Die Hospital Anxiety and Depression Scale wird zur Evaluierung von Depressionen bzw. Angststörungen verwendet. Bei den IL-17 Inhibitoren Secukinumab und Ixekinumab, sowie bei der Verwendung von den IL-12/23 Inhibitor Ustekinumab und den TNF- $\alpha$  Inhibitoren Etanercept bzw. Adalimumab, zeigten sich ebenfalls positive Auswirkungen auf die Psyche. (177)

## Literaturverzeichnis

1. Farzam K, Nessel TA, Quick J. Erythromycin. 2022 Dec 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30335282.
2. Ochsendorf FR, Degitz K. Medikamentöse Therapie der Akne [Drug therapy of acne]. *Hautarzt*. 2008 Jul;59(7):579-89; quiz 590. German. doi: 10.1007/s00105-008-1498-y. PMID: 18535811.
3. Zouboulis CC. Acne vulgaris [Acne vulgaris]. *Hautarzt*. 2014 Aug;65(8):733-47; quiz 748-9. German. doi: 10.1007/s00105-014-2853-9. PMID: 25113333.
4. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016 Aug 13;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063. PMID: 27529209; PMCID: PMC6273829.
5. Armstrong AW, Hekmatjah J, Kircik LH. Oral Tetracyclines and Acne: A Systematic Review for Dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 2020 Nov 1;19(11):s6-s13. PMID: 33196746.
6. Mohsin N, Hernandez LE, Martin MR, Does AV, Nouri K. Acne treatment review and future perspectives. *Dermatol Ther*. 2022 Sep;35(9):e15719. doi: 10.1111/dth.15719. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35841269.
7. Baldwin H. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Sep;13(9):26-32. Epub 2020 Sep 1. PMID: 33133338; PMCID: PMC7577330.
8. Karoglan A, Gollnick HPM. Akne [Acne]. *Hautarzt*. 2021 Sep;72(9):815-827. German. doi: 10.1007/s00105-021-04856-8. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374820.
9. Arnold, A. W., & Itin, P. (2006, June). Therapie der Acne vulgaris. In *Swiss Medical Forum* (Vol. 6, No. 24, pp. 576-582). EMH Media.
10. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Esteban JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1261-8. doi: 10.1111/jdv.13776. PMID: 27514932.

11. Pile HD, Sadiq NM. Isotretinoin. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30247824.
12. Oon HH, Wong SN, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jul;12(7):34-50. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31531161; PMCID: PMC6715335.
13. Stangeland KZ, Huldt-Nyström T, Li X, Danielsen K. Behandling av akne [Treatment of acne]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019 Sep 9;139(12). Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.18.0946. Erratum in: *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019 Sep 17;139(14): PMID: 31502795.
14. Abeck, D., Häufige Hautkrankheiten in der Allgemeinmedizin: Klinik- Diagnose - Therapie. 3. Auflage. Deutschland: Springer – Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020: S.7-12
15. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Fachinformation Ciscutan 10 mg - Kapseln Available at: [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24652&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24652&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed July, 28, 2023.
16. Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, Fluhr J, Gieler U, Hartwig R, Meigel EM, Möller S, Ochsendorf F, Podda M, Rabe T, Rzany B, Sammain A, Schink S, Zouboulis CC, Gollnick H; German Society of Dermatology (DDG) and the Association of German Dermatologists (BVDD). S2k-leitlinie zur therapie der akne [S2k-guideline for therapy of acne]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Jul;8 Suppl 2:s1-59. German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07466.x. PMID: 20579226.
17. Niesert AC, Guertler A, Reinholz M. Short contact therapy with adapalen 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel for maintenance after systemic isotretinoin treatment. *Dermatol Ther*. 2022 Apr;35(4):e15318. doi: 10.1111/dth.15318. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35019193.
18. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Fachinformation Differin-Gel. Available at: [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-21420&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-21420&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed July, 28, 2023.
19. Yoham AL, Casadesus D. Tretinoin. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32491410.

20. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Fachinformation Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g Gel. Available at: [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-31861&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-31861&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed July, 28, 2023
21. Stangeland KZ, Huldt-Nystrøm T, Li X, Danielsen K. Behandlung av akne [Treatment of acne]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019 Sep 9;139(12). Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.18.0946. Erratum in: *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019 Sep 17;139(14): PMID: 31502795.
22. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019 Jul;311(5):337-349. doi: 10.1007/s00403-019-01908-x. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30859308.
23. Worret WI, Fluhr JW. Topische Therapie mit Benzoylperoxid, Antibiotika und Azelainsäure bei der Akne [Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006 Apr;4(4):293-300. German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.05931.x. PMID: 16638058.
24. Mrowietz U, Morrison PJ, Suhrkamp I, Kumanova M, Clement B. The Pharmacokinetics of Fumaric Acid Esters Reveal Their In Vivo Effects. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 Jan;39(1):1-12. doi: 10.1016/j.tips.2017.11.002. Epub 2017 Nov 25. PMID: 29183628.
25. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Fachinformation Benzaknen-Gel. Available at: [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-20509&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-20509&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed July, 28, 2023
26. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2022 Mar;33(2):722-732. doi: 10.1080/09546634.2020.1800579. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32730109.
27. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. *J Drugs Dermatol*. 2015 Sep;14(9):964-8. PMID: 26355614.
28. Hoc S., Azealinsäure-Minocyclin: Mit Dreierkombination gegen die Akne. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98(44): A-2902 / B-2466 / C-2310
29. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Fachinformation Skinoren. Available at:

- [https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18823&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18823&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed July, 31, 2023
30. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat.* 2021 May;32(3):277-285. doi: 10.1080/09546634.2019.1654075. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31393195.
  31. Li L, Wu Y, Li L, Cai YF, Geng L, Gao XH, Chen HD. The tumour necrosis factor- $\alpha$  308G>A genetic polymorphism may contribute to the pathogenesis of acne: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Aug;40(6):682-7. doi: 10.1111/ced.12660. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25917572.
  32. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Oct 15;100(8):475-484. PMID: 31613567.
  33. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Jun;20(3):335-344. doi: 10.1007/s40257-018-00417-3. PMID: 30632097; PMCID: PMC6534434.
  34. Degitz K, Ochsendorf F. Acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Jul;15(7):709-722. doi: 10.1111/ddg.13278. PMID: 28677199.
  35. Trifarotene for acne. *Aust Prescr.* 2021 Aug;44(4):140-141. doi: 10.18773/austprescr.2021.033. Epub 2021 Jun 24. Erratum in: *Aust Prescr.* 2022 Oct;45(5):183. PMID: 34421181; PMCID: PMC8377295.
  36. Naik PP. Trifarotene: A Novel Therapeutic Option for Acne. *Dermatol Res Pract.* 2022 May 27;2022:1504303. doi: 10.1155/2022/1504303. PMID: 35668721; PMCID: PMC9166940.
  37. Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, Del Rosso J, Weiss J, Blume-Peytavi U, Weglovská J, Johnson S, Parish L, Witkowska D, Sanchez Colon N, Alió Saenz A, Ahmad F, Graeber M, Stein Gold L. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50  $\mu$ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jun;80(6):1691-1699. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.044. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30802558.
  38. Tan J, Chavda R, Baldwin H, Dreno B. Management of Acne Vulgaris With Trifarotene. *J Cutan Med Surg.* 2023 Mar 16:12034754231163542. doi: 10.1177/12034754231163542. Epub ahead of print. PMID: 36927117.
  39. Han JJ, Faletsky A, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review. *Dermatol Ther*

- (Heidelb). 2021 Feb;11(1):79-91. doi: 10.1007/s13555-020-00481-w. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409936; PMCID: PMC7859022.
40. Burma NE, Woo TE, Parsons L. Topical Clascoterone for Acne Vulgaris. *Skin Therapy Lett.* 2022 Jan;27(1):1-3. PMID: 35081302.
41. Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, Cartwright M, Gerloni M, Fragasso E, Mazzetti A. Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2020 Jun 1;156(6):621-630. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0465. PMID: 32320027; PMCID: PMC7177662.
42. Murphy PB, Bistas KG, Le JK. Clindamycin. 2023 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30137858.
43. Facharztmagazine, R. (2022). Fixkombination zur Aknebehandlung. *ästhetische dermatologie & kosmetologie*, 14(2), 52-52.
44. Deutsche Apotheker Zeitung. Acnatac® - Neue Fixkombination gegen Akne Topisches Aknetherapeutikum ohne Bleicheffekt 2014; Available at: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-4-2014/acnatac-r-neue-fixkombination-gegen-akne>. Accessed August, 05,2023
45. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arneispezialitätenregister. Fachinformation Minostad 50mg - Kapseln. Available at: [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-22027&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-22027&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed August, 01, 2023
46. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Apr 25;111(17):301-12. doi: 10.3238/arztebl.2014.0301. PMID: 24828100; PMCID: PMC4098044.
47. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020 Apr 1;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3. PMID: 32238884; PMCID: PMC7113252.
48. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin.* 2012 Jan;30(1):99-106, viii-ix. doi: 10.1016/j.det.2011.09.001. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22117871.

49. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):361-72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8. Epub 2011 Aug 29. Erratum in: *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):314. PMID: 21880356.
50. Geisslinger G., Menzel S., Gudermann T., Hinz B, Ruth P., Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie. 11. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. S.776,796, 800, 938, 940, 942-945, 957,958
51. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arneispezialitätenregister. Fachinformation Diane mite – Dragees. Available at: [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18338&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18338&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed August, 3, 2023.
52. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arneispezialitätenregister. Fachinformation Dienorette 0,03 mg/2 mg Filmtabletten. Available at: [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=137994&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=137994&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed August, 03, 2023
53. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arneispezialitätenregister. Fachinforamtion Belara 0,03 mg/2 mg – Filmtabletten. Available at:
54. [https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-26297&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-26297&type=DOTC_FACH_INFO). Accessed August, 03, 2023.
55. Ellis CR, Azmat CE. Adalimumab. 2022 Dec 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32491812.
56. Burness CB, McKeage K. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2015 Dec;75(18):2119-30. doi: 10.1007/s40265-015-0503-x. PMID: 26586242.
57. Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biologics*. 2007 Jun;1(2):93-103. PMID: 19707319; PMCID: PMC2721299.
58. European Medicines Agency. Humira, INN-adalimumab. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf). Accessed July, 25, 2023
59. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate

- vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18047523.
60. Golbari NM, Basehore BM, Zito PM. Brodalumab. 2023 Mar 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29261896.
61. Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Feb;17(1):33-47. doi: 10.1007/s40257-015-0162-4. PMID: 26649440.
62. European Medicines Agency. Kyntheum, INN-brodalumab. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_en.pdf). Accessed July, 23, 2023
63. Papp K, Menter A, Leonardi C, Soung J, Weiss S, Pillai R, Jacobson A. Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):1037-1048. doi: 10.1111/bjd.19132. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32286683; PMCID: PMC7754427.
64. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, Papp K, Spelman L, Toth D, Kerdel F, Armstrong AW, Stingl G, Kimball AB, Bachelez H, Wu JJ, Crowley J, Langley RG, Blicharski T, Paul C, Lacour JP, Tying S, Kircik L, Chimenti S, Callis Duffin K, Bagel J, Koo J, Aras G, Li J, Song W, Milmont CE, Shi Y, Erondur N, Klekotka P, Kotzin B, Nirula A. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1318-28. doi: 10.1056/NEJMoa1503824. PMID: 26422722.
65. Ten Bergen LL, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis-Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scand J Immunol*. 2020 Oct;92(4):e12946. doi: 10.1111/sji.12946. PMID: 32697374.
66. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of

- two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25007392.
67. Vender RB, Lynde CW. Certolizumab Pegol Use in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Real-World Data From Two Canadian Centers. *J Cutan Med Surg.* 2022 May-Jun;26(3):267-273. doi: 10.1177/12034754221078203. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35134313; PMCID: PMC9125136.
68. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs.* 2020 Apr;34(2):235-244. doi: 10.1007/s40259-020-00416-z. PMID: 32207094.
69. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, Peterson L, Arendt C, Burge D, Reich K. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018 Aug;79(2):302-314.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.012. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29660421.
70. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguet V, Burge D, Roller R, Drew J, Peterson L, Augustin M. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018 Aug;79(2):266-276.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.013. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29660425.
71. European Medicines Agency. Cimzia, INN-certolizumab. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf). Accessed July, 21, 2023
72. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Certolizumab. 2017 Feb 10. PMID: 31643785.
73. European Medicines Agency. Tremfya, INN-guselkumab. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_en.pdf) Accessed July, 14, 2023
74. Guselkumab for plaque psoriasis. *Aust Prescr.* 2019 Jun;42(3):105-106. doi: 10.18773/austprescr.2019.031. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31363311; PMCID: PMC6594837.

75. Al-Salama ZT, Scott LJ. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec;19(6):907-918. doi: 10.1007/s40257-018-0406-1. PMID: 30467781.
76. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041. Epub 2017 Jan 2. PMID: 28057360.
77. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042. Epub 2017 Jan 2. PMID: 28057361.
78. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, Jiang J, Li S, Puig L. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):114-123. doi: 10.1111/bjd.15750. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28635018.
79. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Guselkumab. 2018 Jun 26. PMID: 31643594.
80. Guselkumab for plaque psoriasis. *Aust Prescr*. 2019 Jun;42(3):105-106. doi: 10.18773/austprescr.2019.031. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31363311; PMCID: PMC6594837.
81. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ixekizumab. 2017 May 25. PMID: 31644231.

82. Pharmacoeconomic Review Report: Ixekizumab (Taltz) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep. PMID: 30457785.
83. European Medicines Agency. Taltz, INN-ixekizumab. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf). Accessed July, 18, 2023
84. Preuss CV, Quick J. Ixekizumab. 2023 Mar 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28613740.
85. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26072109.
86. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, Papp KA, Sofen H, Puig L, Foley P, Ohtsuki M, Flack M, Geng Z, Gu Y, Valdes JM, Thompson EH, Bachelez H. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30097359.
87. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):173-192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0. PMID: 33301128; PMCID: PMC7727454.
88. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, Tsai TF, Flack M, Gu Y, Williams DA, Thompson EH, Paul C. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):576-586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3. Epub 2019 Jul 4. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jul 16;; PMID: 31280967.

89. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, Geng Z, Paul C. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):50-59. doi: 10.1111/bjd.19341. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32594522; PMCID: PMC7983954.
90. Risankizumab for psoriasis. *Aust Prescr*. 2020 Apr;43(2):70-71. doi: 10.18773/austprescr.2020.015. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32346218; PMCID: PMC7186275.
91. European Medicines Agency. Skyrizi, INN-risankizumab. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_en.pdf). Accessed July, 18, 2023
92. Pang Y, Khatri A, Suleiman AA, Othman AA. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risankizumab in Psoriasis Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Mar;59(3):311-326. doi: 10.1007/s40262-019-00842-5. PMID: 31758502; PMCID: PMC7051925.
93. Aboobacker S, Kurn H, Al Aboud AM. Secukinumab. 2023 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30725776.
94. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 Jan;9(1):5-21. doi: 10.1177/2040622317738910. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29344327; PMCID: PMC5761942.
95. European Medicines Agency. Cosentyx, INN-secukinumab. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_en.pdf) Accessed July, 16, 2023
96. Banaszczyk K. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis - literature review. *Reumatologia*. 2019;57(4):234-238. doi: 10.5114/reum.2019.87620. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31548750; PMCID: PMC6753595.
97. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, Nograles K, Mehta A, Cichanowitz N, Li Q, Liu K, La Rosa C, Green S, Kimball AB. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*.

- 2017 Jul 15;390(10091):276-288. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):230. PMID: 28596043.
98. Tildrakizumab for psoriasis. Aust Prescr. 2019 Feb;42(1):40-41. doi: 10.18773/austprescr.2018.075. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30765912; PMCID: PMC6370602
99. Bangert C, Kopp T. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. Immunotherapy. 2018 Sep;10(13):1105-1122. doi: 10.2217/imt-2018-0028. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30081696.
100. Frampton JE. Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2019 Apr;20(2):295-306. doi: 10.1007/s40257-019-00435-9. PMID: 30924030.
101. Freitas E, Blauvelt A, Torres T. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis. Drugs. 2021 Oct;81(15):1751-1762. doi: 10.1007/s40265-021-01612-z. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623614.
102. Chaplin, S. (2022). Bimekizumab for the treatment of plaque psoriasis. *Prescriber*, 33(7), 31-33.
103. Milakovic M, Gooderham MJ. Phosphodiesterase-4 Inhibition in Psoriasis. Psoriasis (Auckl). 2021 Mar 17;11:21-29. doi: 10.2147/PTT.S303634. PMID: 33763335; PMCID: PMC7982714.
104. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Am J Clin Dermatol. 2018 Feb;19(1):23-32. doi: 10.1007/s40257-017-0302-0. PMID: 28597182.
105. Rajagopalan M, Dogra S, Saraswat A, Varma S, Banodkar P. The Use of Apremilast in Psoriasis: An Indian Perspective on Real-World Scenarios. Psoriasis (Auckl). 2021 Aug 14;11:109-122. doi: 10.2147/PTT.S320810. PMID: 34430450; PMCID: PMC8375310.
106. Gao JC, Wu AG, Contento MN, Maher JM, Cline A. Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Mar 8;15:395-402. doi: 10.2147/CCID.S266036. PMID: 35300435; PMCID: PMC8921676.
107. Aktories K., Flockerzi V., Förstermann U., Hofmann F.(Hrsg): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.13. Auflage. Urban & Fischer Verlag. Elsevier GmbH, München 2022. S.385

108. S3-Leitlinie: Therapie der Psoriasis Vulgaris (Stand 19/02/2021); Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0011\\_S3\\_Therapie-Psoriasis-vulgaris\\_2021-07-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0011_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07-verlaengert.pdf). Accessed July, 27, 2023.
109. Colquhoun M, Kemp AK. Ustekinumab. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 34033407.
110. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics*. 2014 Apr 17;8:169-82. doi: 10.2147/BTT.S41481. PMID: 24790410; PMCID: PMC4000175.
111. Pan A, Gerriets V. Etanercept. 2023 Feb 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31424836.
112. Philipp, S., Ludwig, N., Sterry, W., & Sabat, R. (2006). Biologics as New Treatment Options in the Treatment of Psoriasis and Psoriasis-Arthritis. *Aktuelle Dermatologie*, 32(5), 201-210.
113. Prinz JC, Puig L, Girolomoni G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30(7):1092-9. doi: 10.1111/jdv.13662. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27073046.
114. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Nov-Dec;79(6):759-71. doi: 10.4103/0378-6323.120721. PMID: 24177607.
115. Azevedo, V. F., Galli, N., Kleinfelder, A., D'Ippolito, J., & Urbano, P. C. (2015). Etanercept biosimilars. *Rheumatology international*, 35, 197-209.
116. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2014-22. doi: 10.1056/NEJMoa030409. PMID: 14627786.
117. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06688.x. PMID: 15948997.
118. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group.

- Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2286. PMID: 28502609.
119. Kim H, Alten R, Avedano L, Dignass A, Gomollón F, Greveson K, Halfvarson J, Irving PM, Jahnsen J, Lakatos PL, Lee J, Makri S, Parker B, Peyrin-Biroulet L, Schreiber S, Simoens S, Westhovens R, Danese S, Jeong JH. The Future of Biosimilars: Maximizing Benefits Across Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Drugs*. 2020 Feb;80(2):99-113. doi: 10.1007/s40265-020-01256-5. Erratum in: *Drugs*. 2020 Jul;80(10):1039-1040. PMID: 32002851; PMCID: PMC7007415.
120. Aboobacker S, Al Aboud AM. Infliximab-abda. 2023 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30725744.
121. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jul 23;13:2491-2502. doi: 10.2147/DDDT.S200147. PMID: 31413544; PMCID: PMC6661374.
122. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kavanaugh A, Kiselica M, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Rupani RN, Siegel M, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmets CA. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30772098.
123. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):31.e1-15. doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.017. Epub 2006 Sep 6. PMID: 17097378.

124. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1665-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4. Erratum in: *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1838. PMID: 18486739.
125. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6. PMID: 18486740.
126. Colquhoun M, Kemp AK. Ustekinumab. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 34033407.
127. Update on Dermatologic Uses of Methotrexate. *Skin Therapy Lett*. 2019 Nov;24(6):5-8. PMID: 31801013.
128. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 Sep;3(5):321-8. doi: 10.1177/1756283X10374216. PMID: 21180612; PMCID: PMC3002587.
129. Ramic, L., & Sator, P. (2023). Lokaltherapie der Psoriasis vulgaris. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 21(6), 631-643.
130. Thaçi D, Augustin M, Krutmann J, Luger T. Importance of basic therapy in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 May;13(5):415-8. doi: 10.1111/ddg.12615. PMID: 25918082.
131. Amiri D, Schwarz CW, Gether L, Skov L. Safety and Efficacy of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Facial and Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2023 Mar 14;103:adv00890. doi: 10.2340/actadv.v103.6525. PMID: 36916954; PMCID: PMC10026016.

132. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017 Jul-Aug;8(4):235-245. doi: 10.4103/2229-5178.209622. PMID: 28761838; PMCID: PMC5518573.
133. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020 May 15;101(10):590-598. PMID: 32412211.
134. Elsner P, Schliemann S. Behandlung nach Stufenschema. *Dtsch Dermatolog.* 2023;71(1):44–55. German. doi: 10.1007/s15011-022-5700-9. Epub 2023 Jan 19. PMCID: PMC9848705
135. Kadian V, Kumar S, Saini K, Kakkar V, Rao R. Dithranol: An Insight into its Novel Delivery Cargos for Psoriasis Management. *Curr Drug Res Rev.* 2020;12(2):82-96. doi: 10.2174/2589977512666200525154954. PMID: 32484107.
136. Endspurt Klinik Urologie, Dermatologie Skript 11. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014. S.88
137. Wehling M. *Klinische Pharmakologie.* 2. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2012. S.607
138. Zito PM, Mazzoni T. Acitretin. 2022 Sep 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30137855.
139. Körber A, Wilsmann-Theis D, Augustin M, von Kiedrowski R, Mrowietz U, Rosenbach T, Meller S, Pinter A, Sticherling M, Gerdes S; PsoNet Förderverein. Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris - ein Behandlungspfad. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 May;17 Suppl 4:3-14. doi: 10.1111/ddg.13810. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883011.
140. Nast, A., Boehncke, W.-H., Mrowietz, U., Ockenfels, H.-M., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Sammain, A., Schlaeger, M., Sebastian, M., Sterry, W., Streit, V., Augustin, M., Erdmann, R., Klaus, J., Koza, J., Müller, S., Orzechowski, H.-D., Rosumeck, S., Schmid-Ott, G., Weberschock, T. and Rzany, B. (2011), S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9: S1-S104. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0379.2011.07680.x>
141. Psoriasis: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Sep 1. PMID: 32049470.

142. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475. PMID: 30909615; PMCID: PMC6471628.
143. Th. Dirschka, C. Oster – Schmidt, L. Schmitz, Unter Mitarbeit von K. Dicke und C. Falckenberg, *Klinikleitfaden Dermatologie*. 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag. Elsevier GmbH, München 2021. S.506-507
144. Fath R., *Psoriasis Vulgaris: Die Last der Begleiterkrankungen*. *Deutsches Ärzteblatt* 2016; 113 (27-28): A-1326.
145. Elsner P., Norgauer J. *Psoriasis Diagnostisches und therapeutisches Management* Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2009. S.3-4
146. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00030. doi: 10.2340/00015555-3384. PMID: 31971603; PMCID: PMC9128944.
147. Romiti R, Hirayama ALDS, Arnone M, Magalhães RF. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). *An Bras Dermatol*. 2022 Jan-Feb;97(1):63-74. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.011. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838431; PMCID: PMC8799844.
148. Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2003 Apr-May;8(4):1-3, 7. PMID: 12858231.
149. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489.
150. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7. Epub 2015 May 27. PMID: 26025581.
151. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475. PMID: 30909615; PMCID: PMC6471628.
152. Herster F, Bittner Z, Archer NK, Dickhöfer S, Eisel D, Eigenbrod T, Knorpp T, Schneiderhan-Marra N, Löffler MW, Kalbacher H, Vierbuchen T, Heine H, Miller LS, Hartl D, Freund L, Schäkel K, Heister M, Ghoreschi K, Weber ANR. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis. *Nat Commun*. 2020 Jan 8;11(1):105. doi: 10.1038/s41467-019-13756-4. PMID: 31913271; PMCID: PMC6949246.

153. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Nov;15(11):1205-1214. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672537. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31575297.
154. Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy. 2023 Feb 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 33085287.
155. Barros NM, Sbroglio LL, Buffara MO, Baka JLCES, Pessoa AS, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2021 Jul-Aug;96(4):397-407. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.001. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33849754; PMCID: PMC8245715.
156. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018 Jan;33(1):173-180. doi: 10.1007/s10103-017-2360-1. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067616; PMCID: PMC5756569.
157. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, Ralandison S, Gasque P. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 10;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023. PMID: 31658782; PMCID: PMC6834162.
158. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Phototherapy. 2021 Aug 16. PMID: 29999939.
159. Dayal S; Mayanka; Jain VK. Comparative evaluation of NBUVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Sep-Oct;76(5):533-7. doi: 10.4103/0378-6323.69081. PMID: 20826993.
160. Farahnik B, Nakamura M, Singh RK, Abrouk M, Zhu TH, Lee KM, Jose MV, DaLovich R, Koo J, Bhutani T, Liao W. The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 2: PUVA Phototherapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 Sep;6(3):315-24. doi: 10.1007/s13555-016-0130-9. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27474030; PMCID: PMC4972736.
161. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N.

- Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan;303(1):1-10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20857129; PMCID: PMC3016217.
162. Zink A. (Hrsg.), *Therapie-Handbuch - Dermatologie und Allergologie – DAS WICHTIGSTE FÜR KLINIK UND PRAXIS* 1. Auflage. Urban & Fischer Verlag. Elsevier GmbH, München 2023. S.72
163. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke WH, Härle P, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T, Dressler C. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Jun;19(6):934-951. German. doi: 10.1111/ddg.14508\_g. PMID: 34139080.
164. Falkvoll S, Gerdes S, Mrowietz U. Switch of psoriasis therapy from a fumaric acid ester mixture to dimethyl fumarate monotherapy: Results of a prospective study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Sep;17(9):906-912. doi: 10.1111/ddg.13749. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30644638; PMCID: PMC6850296.
165. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexat. [Aktualisiert am 16. Januar 2023]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/> Accessed July, 10, 2023
166. Drake L, Reyes-Hadsall S, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Developments in Topical Acne Therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2022 Mar;23(2):125-136. doi: 10.1007/s40257-021-00666-9. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041198.
167. Paul C; Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. Ciclosporine [Ciclosporin]. *Ann Dermatol Venereol.* 2019 Jun-Jul;146(6-7):466-469. French. doi: 10.1016/j.annder.2019.04.011. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31204125.
168. Estevinho T, Lé AM, Torres T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2023 Dec;34(1):2154122. doi: 10.1080/09546634.2022.2154122. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36453809.

169. Hoy SM. Deucravacitinib: First Approval. *Drugs*. 2022 Nov;82(17):1671-1679. doi: 10.1007/s40265-022-01796-y. PMID: 36401743; PMCID: PMC9676857.
170. European Medicines Agency. Humira, INN-deucravacitinib. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sotyktu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sotyktu-epar-product-information_en.pdf) Accessed 05. 11. 2024
171. Ärzteblatt DÄGRD. Psoriasis-Therapie: Die Qual der Wahl bei Biologika [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 2023. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/231295/Psoriasis-Therapie-Die-Qual-der-Wahl-bei-Biologika> Accessed December, 3, 2024
172. Neumayer DrMedD, Hadshiew PDrMedIM, Sommer DrR, CME-Verlag. Moderne immuntherapie der Psoriasis [Internet]. CME-Verlag. 2022. Available at: [https://www.cme-kurs.de/cdn2/pdf/Handout\\_Immuntherapie-Psoriasis.pdf](https://www.cme-kurs.de/cdn2/pdf/Handout_Immuntherapie-Psoriasis.pdf) Accessed December, 2, 2024
173. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, Freeman EE, Keri JE, Stein Gold LF, Tan JKL, Tollefson MM, Weiss JS, Wu PA, Zaenglein AL, Han JM, Barbieri JS. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024 May;90(5):1006.e1-1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38300170.
174. Karoglan A, Gollnick HPM. Akne [Acne]. *Hautarzt*. 2021 Sep;72(9):815-827. German. doi: 10.1007/s00105-021-04856-8. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374820.
175. Neumeister C, Bödeker RH, Schwantes U, Borelli C. Impact of Parallel Topical Treatment with Nadifloxacin and Adapalene on Acne Vulgaris Severity and Quality of Life: A Prospective, Uncontrolled, Multicentric, Noninterventional Study. *Biomed Hub*. 2021 Dec 20;6(3):158-171. doi: 10.1159/000520447. PMID: 35223871; PMCID: PMC8832211.
176. Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister. 2024; Available at: <https://aspregister.basg.gv.at/> Accessed December, 6, 2024
177. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Fachinformation Curatoderm – Salbe. Available at:

- [https://aspregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-21906&type=DOTC\\_FACH\\_INFO](https://aspregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-21906&type=DOTC_FACH_INFO) Accessed December 3, 2024
178. Winterhagen I. Psoriasis – eine Krankheit kommt selten allein [Internet]. DAZ.online. 2024. Available at: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2024/04/19/eine-krankheit-kommt-selten-allein> Accessed: November, 29, 2024
179. Fink-Lamotte, J., Stierle, C. Scham und Stigmatisierung bei Hauterkrankungen. *hautnah dermatologie* 38, 34–39 (2022). Available at: <https://doi.org/10.1007/s15012-021-6824-4> Accessed. December, 2, 2024
180. Keam SJ. Tapinarof Cream 1%: First Approval. *Drugs*. 2022 Jul;82(11):1221-1228. doi: 10.1007/s40265-022-01748-6. Erratum in: *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1345. doi: 10.1007/s40265-022-01768-2. Erratum in: *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1433. doi: 10.1007/s40265-022-01771-7. PMID: 35939180; PMCID: PMC9427914.
181. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T. Tapinarof zur Behandlung von Psoriasis. *Dermatol Ther*. 2022 Dez; 35(12):e15931. DOI: 10.1111/dth.15931. Epub 21. Oktober 2022. PMID: 36226669; PMCID: PMC10078538.
182. Lebwohl MG, Stein Gold L, Strober B, Papp KA, Armstrong AW, Bagel J, Kircik L, Ehst B, Hong HC, Soung J, Fromowitz J, Guenther S, Piscitelli SC, Rubenstein DS, Brown PM, Tallman AM, Bissonnette R. Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2103629. PMID: 348794