

Diplomarbeit

**Neuartige, oral verabreichte niedermolekulare
Verbindungen („Small Molecules“)
in der Therapie der Psoriasis vulgaris**

eingereicht von

Christopher Longitsch

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

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Aitak Farzi, PhD

Graz, am 17.07.2025

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.

Graz, am 17.07.2025

Christopher Longitsch eh.

Danksagung

Ein äußerst lehrreicher Lebensabschnitt neigt sich mit der Einreichung dieser Abschlussarbeit dem Ende zu. Zurückblickend scheinen die Hürden und Sorgen des Studiums vergessen, aber nicht jedoch die zahlreichen Menschen, die mich auf diesem anspruchsvollen Weg begleitet und unterstützt haben. Keine Aufzählung meinerseits könnte alle gutherzigen Menschen, die sich in meinem Leben befinden, vollständig abdecken. Jeder einzelne davon leistete einen Beitrag mich beim Erreichen dieses Ziels zu unterstützen. In tiefster Dankbarkeit möchte ich somit allen danken, die sich beim lesen dieser Zeilen angesprochen fühlen.

Bezugnehmend auf diese Arbeit möchte ich mich bei meiner Betreuerin Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Aitak Farzi, PhD bedanken, welche mir mit ihrer Fachexpertise beim Verfassen dieser Diplomarbeit zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und all meinen Freunden, die mich während der gesamten Zeit meines Studiums und insbesondere in der Phase der Erstellung dieser Abschlussarbeit stets und unermüdlich unterstützt haben.

Euch allen aus tiefstem Herzen ein aufrichtiges
Vergelt's Gott!

Zusammenfassung

Hintergrund

Psoriasis vulgaris stellt ein relativ häufiges, dermatologisches Krankheitsbild dar, das typischerweise durch Ausbildung von entzündlichen Plaques mit Schuppung gekennzeichnet ist. Obwohl die klinische Forschung für die systemische Therapie dieser Erkrankung äußerst wirksame Therapieoptionen hervorbrachte, stammen die meisten Vertreter der Wirkstoffe aus der Gruppe der Biologika, welche einer subkutanen oder intravenösen Administration bedürfen.

Zielsetzung

Small Molecules sind niedermolekulare Verbindungen mit einem geringen molekularen Gewicht von weniger als 1 kDa, welche intrazelluläre Effekte und Abläufe beeinflussen können. Ziel dieser Arbeit ist es die Wirksamkeit und den Stellenwert von neuartigen, oral einnehmbaren Small Molecules bei der Therapie der Psoriasis vulgaris zu erörtern, sowie Vertreter dieser zu identifizieren, welche im Zuge von Phase 3 Studien erforscht wurden.

Methoden

Diese Arbeit stellt ein narratives Review der aktuellen Literatur dar. Hierfür wurde die Datenbank Medline via PubMed nach relevanten Arbeiten der letzten 30 Jahre durchsucht. Ergänzend wurden aktuelle Leitlinien europäischer bzw. US-amerikanischer Fachgesellschaften eingebunden.

Ergebnisse

Als Vertreter der oral einnehmbaren Small Molecules konnten die Wirkstoffe Apremilast, Tofacitinib und Deucravacitinib identifiziert werden, welche im Zuge von Phase 3 Studien für die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris erforscht wurden. Lediglich Apremilast und Deucravacitinib wurden jedoch für diese Therapieindikation durch die FDA bzw. EMA zugelassen und finden somit in den entsprechenden Leitlinien Anwendung.

Schlussfolgerung

Vertreter der oralen Small Molecules spielen derzeit in der Therapie der Psoriasis vulgaris eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. Der Vorteil der oralen Administration wird durch eine deutlich geringere Wirksamkeit im Vergleich zu einigen Vertretern der Biologika überschattet. Weitere Forschung wird benötigt, um konkurrenzfähige orale Therapieoptionen hervorzubringen.

Abstract

Background

Psoriasis vulgaris is a relatively common dermatological condition typically characterized by the formation of inflammatory plaques with scale formation. Although clinical research has yielded highly effective treatment options for systemic therapy of this disease, most of the active ingredients belong to the group of biologics, which require subcutaneous or intravenous administration.

Objective

Small molecules are low-molecular compounds that can influence intracellular effects and processes due to their low molecular weight. The aim of this work is to discuss the efficacy and significance of novel, orally administered small molecules in the treatment of psoriasis vulgaris, as well as to identify representatives of these that have been investigated in phase 3 studies.

Methods

This paper is a narrative review of the current literature. The Medline database was searched via PubMed for relevant papers from the last 30 years. Current guidelines from European and US professional associations were also included.

Results

The active agents apremilast, tofacitinib, and deucravacitinib were identified as representatives of orally administered small molecules, which were investigated in phase 3 studies for the systemic treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. However, only apremilast and deucravacitinib have been approved by the FDA and EMA for this therapeutic indication and are therefore included in the relevant guidelines.

Conclusions

Oral small molecules currently play a relatively minor role in the treatment of psoriasis vulgaris. The advantage of oral administration is outweighed by significantly lower efficacy compared to some biologics. Further research is needed to develop competitive oral treatment options.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Abkürzungen und deren Erklärung.....	VII
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IX
1. Einleitung.....	1
1.1 Psoriasis	1
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.1.2 Klassifikation und klinische Formen der Psoriasis.....	3
1.1.3 Krankheitsquantifizierung und klinische Scores	4
1.1.4 Komorbiditäten.....	8
1.1.5 Therapie der Psoriasis vulgaris.....	10
1.2 Small Molecules.....	15
1.2.1 Definition und Begriffsabgrenzung	15
1.2.2 Wirkmechanismen	16
2. Material und Methoden	19
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Apremilast.....	21
3.1.1 Phase 3 Studien.....	21
3.1.2 Die Rolle von Apremilast in den Leitlinien	30
3.2 Tofacitinib.....	32
3.2.1 Phase 3 Studien.....	32
3.2.2 Die Rolle von Tofacitinib in den Leitlinien	37
3.3 Deucravacitinib	39
3.3.1 Phase 3 Studien.....	39
3.3.2 Die Rolle von Deucravacitinib in den Leitlinien.....	43
3.4 Wirksamkeit der Small Molecules im Vergleich zu Biologika	44
4. Diskussion.....	47
4.1 Limitationen	49
4.2 Conclusio und Ausblick.....	50
5. Literaturverzeichnis.....	51

Abkürzungen und deren Erklärung

95%-KI	95% Konfidenzintervall
AAD	American Academy of Dermatology
AMP	Antimikrobielle Peptide
ATP	Adenosintriphosphat
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index (Dermatologischer Lebensqualitätsindex)
EAIR	Exposure Adjusted Incidence Rate (Expositionsadjustierte Inzidenzrate)
EDF	European Dermatology Forum (Europäisches Forum für Dermatologie)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Öffentlicher europäischer Beurteilungsbericht)
EU	Europäische Union
HRQOL	Health Related Quality Of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IPC	International Psoriasis Council (Internationaler Rat für Psoriasis)
JAK	Januskinase(n)
KST	Konventionelle Systemtherapeutika
KVE	Kardiovaskuläre Erkrankungen
LTE	Long-Term Extension Trial (Langzeit-Verlängerungsstudie)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimale klinisch relevante Differenz)

mDCs	myeloide dendritische Zellen
MES	Metabolisches Syndrom
MESH	Medical Subject Headings (Medizinische Schlagwörter)
NPF	National Psoriasis Foundation (Nationale Psoriasis-Stiftung)
OPT 1	OPT Pivotal 1 Studie
OPT 2	OPT Pivotal 2 Studie
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pDCs	plasmazytoide dendritische Zellen
PDE4	Phosphodiesterase 4
PEP	primärer Endpunkt
PGA	Physician's Global Assessment
PPPGA	Palmoplantar Psoriasis Physician's Global Assessment
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsG	Psoriasis genitalis (genitale Psoriasis)
PsV	Psoriasis vulgaris (Plaques-Psoriasis)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
ScPGA	Scalp Physician's Global Assessment
SEP	Sekundärer Endpunkt
SM	Small Molecules (Niedermolekulare Verbindungen)
STAT Proteine	Signal Transducer and Activator of Transcription Proteine
TNF	Tumornekrosefaktor
TYK2	Tyrosinkinase 2
UE	Unerwünschte(s) Ereigniss(e)
VAS	Visuelle Analogskala
ΔPASI-100	Reduktion des PASI um 100% gegenüber dem Ausgangswert (entspricht Erscheinungsfreiheit)
ΔPASI-50	Reduktion des PASI um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert
ΔPASI-75	Reduktion des PASI um $\geq 75\%$ gegenüber dem Ausgangswert
ΔPASI-90	Reduktion des PASI um $\geq 90\%$ gegenüber dem Ausgangswert

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der systemischen Therapieoptionen.....	14
Abbildung 2: Schematische Abbildung der Wirkmechanismen.....	18
Abbildung 3: Schema des Studiendesigns von ESTEEM 1	23
Abbildung 4: Schema des Studiendesigns von ESTEEM 2.....	24
Abbildung 5: Schema des Studiendesigns von LIBERATE	27
Abbildung 6: Schema des Studiendesigns von OPT 1 und 2.....	33
Abbildung 7: Schema des Studiendesigns von POETYK PSO-2.	40

Tabelle 1: Übersicht Δ PASI-75, Δ PASI-90 und sPGA 0/1 Ansprechraten von Small Molecules zwischen Phase 3 Studien zu Woche 16	46
--	----

1. Einleitung

1.1 Psoriasis

Das Krankheitsbild der Psoriasis (auf Deutsch umgangssprachlich „Schuppenflechte“) stellt eine systemische, entzündliche chronisch-rezidivierende Erkrankung dar, welche sich vor allem an der Haut manifestiert, aber auch Nägel (in 30%) und Gelenke (in 20%) betreffen kann. Die Effloreszenzen stellen typischerweise erhabene, gerötete Plaques mit silbrig-glänzender Schuppung dar (1-3). In Europa und Nordamerika wird die Prävalenz der Psoriasis auf 2% geschätzt (4). Weltweit kann die Lebenszeitprävalenz für die erwachsene Bevölkerung auf 1,12% geschätzt werden, was bedeuten würde, dass weltweit schätzungsweise 55,8 Millionen Menschen betroffen sein könnten (5). Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung zeigt geografische Unterschiede: In einer Übersichtsarbeit wurde in Tansania hierbei die geringste Prävalenz mit 0,09% beobachtet, in den USA die höchste mit 5,10% (6). Eine Arbeit, welche den Zusammenhang zwischen Prävalenz und geografischem Breitengrad untersuchte, konnte jedoch nur eine sehr schwache Korrelation diesbezüglich feststellen (7). Es werden zwei Manifestationsgipfel beschrieben: Der erste zwischen dem 10. & 25. Lebensjahr, und der zweite zwischen dem 40. & 60. Lebensjahr (1).

Die Gesundheitsökonomischen Aspekte dürfen bei dieser relativ häufigen Erkrankung auch nicht außer Acht gelassen werden: Eine US-amerikanische Studie aus dem Jahr 2017 kam zum Ergebnis, dass die Gesamtkosten sich pro Patient und pro Jahr auf durchschnittlich \$12.523 belaufen (8).

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der Psoriasis ist in ihrer Gesamtheit noch unklar. Die Ursache der Krankheit dürfte multifaktorieller Genese sein, welche sich aus einer komplexen Interaktion zwischen angeborener Disposition, angeborenen und erworbenen Immunsystem, und gewissen Triggerfaktoren zusammensetzt (9, 10).

1.1.1.1 Genetik & Triggerfaktoren

Genetische Prädisposition mit polygener & multifaktorieller Vererbung nimmt eine wichtige Stellung hinsichtlich der multifaktoriellen Ätiopathogenese der Psoriasis ein (11).

So weist einerseits die erste Filialgeneration als auch die zweite Filialgeneration von Psoriasis Erkrankten eine höhere Inzidenz für Psoriasis auf als die Allgemeinbevölkerung (12). Ebenfalls lassen hohe Konkordanzraten bei monozygoten (20%-73%) und dizygoten (12%-30%) Zwillingen auf genetische Prädisposition schließen, wobei die Heritabilität auf 66-90% geschätzt wird (12). Unter anderem scheinen Gene, welche Teile des Immunsystems kodieren, eine wichtige Rolle für die Krankheitsanfälligkeit zu spielen. Beispiele hierfür wären Genabschnitte, welche die Antigenpräsentation, die IL-23 – IL-17 Achse, die T-Zell-Entwicklung und Differenzierung, das angeborene Immunsystem und Immunsystem-hemmende Regulationsmechanismen kodieren (13). Genomweite Assoziationsstudien haben gezeigt, dass kodierende Gene der Antigenpräsentation sowie des natürlichen und adaptiven Immunsystems das Risiko für Psoriasis beeinflussen. Daher ist die Psoriasis mit mehreren HLA-Klasse-I Genotypen assoziiert (14). Genetische Kopplungsanalysen konnten 9 verschiedene chromosomale Regionen identifizieren, welche im Verdacht stehen an der Krankheitsentstehung beteiligt zu sein (9). Die Erkrankung entsteht vermutlich durch genetische Risikofaktoren im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren, welche häufig als auslösende Trigger fungieren (15, 16). Diese krankheitsauslösenden Triggerfaktoren können in extrinsische und intrinsische Triggerfaktoren unterteilt werden. Extrinsische Triggerfaktoren sind unter anderem Infektionen, Traumata der Haut, Lifestyle, Medikamente, kaltes und feuchtes Wetter, sowie Luftverschmutzung (16). Unter den intrinsischen Triggerfaktoren fallen Dysbiose des Mikrobioms, Stress, Störungen des Lipidmetabolismus, sowie Dysregulationen der Geschlechtshormone (16). Medikamente, welche mit Krankheitsausbruch- oder Verschlechterung in Verbindung gebracht wurden, sind nichtsteroidale Antirheumatika, ACE-Hemmer, β -Blocker, Lithium und Antimalariamittel (16).

1.1.1.2 Pathophysiologie der Psoriasis

Das pathophysiologische Korrelat der Krankheitsentstehung ergibt sich aus einem komplexen Zusammenspiel zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem (3). Hierbei kann die Pathogenese der Psoriasis in eine durch Triggerfaktoren ausgelöste Initiationsphase und eine Erhaltungsphase gegliedert werden (3). Von entscheidender Bedeutung ist die durch Entzündungsmediatoren bedingte Aktivierung von bestimmten T-

Zellen durch antigenpräsentierende Zellen, was in weiterer Folge Keratinozyten und Endothelzellen beeinflusst und somit eine sich selbst unterhaltende Entzündungsreaktion im Sinne eines „Circulus vitiosus“ entsteht (1). Eine zentrale Rolle bei der Entstehung von psoriatischen Plaques nimmt die Aktivierung von plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) ein (3, 14). Diese Aktivierung wird bedingt durch die Sekretion von antimikrobiellen Peptiden (AMP) durch Keratinozyten (3, 14). Eines der wichtigsten AMP bei der Pathogenese der Psoriasis stellt LL37 dar, welches Komplexe mit körpereigener DNA und RNA bilden kann und in weiterer Folge pDCs aktiviert (3). Diese aktivierten pDCs produzieren nun ihrerseits weitere Zytokine wie Interferon (IFN)- α und IFN- β , was wiederum die Reifung myeloider dendritischer Zellen (mDCs) und die Differenzierung von Th1 und Th17 Zellen bedingt (3). Th1 und Th17 Zellen produzieren ihrerseits IFN- γ beziehungsweise Interleukin (IL)-17 (3). In weiterer Folge wandern aktivierte mDCs in lokale Lymphknoten, wo sie Tumornekrosefaktor (TNF)- α , IL-23 und IL-12 freisetzen (3). IL-23 und IL-12 wiederum beeinflussen die Reifung und Differenzierung von Th17 beziehungsweise Th1 Zellen (3). Die Zytokine IL-12 und IFN- γ begünstigen eine Differenzierung von T-Zellen hin zu Th1, und IL-6 und IL-23 zu Th17-Zellen (1). Die Erhaltungsphase bei Psoriasis wird somit maßgeblich durch die Aktivierung des erworbenen Immunsystems vorangetrieben, wobei Aktivierung und Proliferation von Keratinozyten vor allem durch die von Th17 Zellen produzierten Zytokine IL-17, IL-21 und IL-22 bedingt wird (3). Des Weiteren wird die Proliferation von Keratinozyten durch TNF- α und IFN- γ , aber auch durch LL37-DNA-Komplexe aktiviert (3) Keratinozyten selbst nehmen an dem Entzündungsprozess aktiv teil, indem sie im Zuge ihrer Aktivierung selbst AMP, Chemokine und Zytokine, darunter IL-1, IL-6 und TNF- α , freisetzen und somit an der Aufrechterhaltung der Entzündung selbst beteiligt sind (3). Diese ständige, sich selbst erhaltende Entzündung resultiert in einer unkontrollierten Proliferation der Keratinozyten, was sich makroskopisch bei Psoriasis vulgaris (PsV) als Bildung der psoriatischen Plaques abzeichnet (3). Histologisch weist PsV typischerweise eine Akanthose, Parakeratose und dermale inflammatorische Infiltrate auf (3).

1.1.2 Klassifikation und klinische Formen der Psoriasis

Je nach Ausprägung können diverse klinische Formen der Psoriasis beschrieben werden, wobei sich das klinische Erscheinungsbild äußerst vielfältig präsentieren kann. Ebenso

vielfältig zeigen sich klinische Klassifikationskriterien: So kann das Krankheitsbild nach dem Alter bei Erstmanifestation (Psoriasis Typ 1, Psoriasis Typ 2), nach dem Verteilungsmuster (Psoriasis Inversa, Psoriasis der Streckseiten, Psoriasis seborrhoica), nach der klinischen Morphologie der Läsionen (PsV, Psoriasis guttata, Psoriasis erythrodermica, Psoriasis pustularis, etc.), nach dem anatomisch betroffenen Gebiet (Kopfhautpsoriasis, Psoriasis palmaris et plantaris, Nagelpsoriasis, Psoriasis im Genital-beziehungsweise Analbereich), oder auch nach dem klinischen Entwicklungsstand (stabile Plaque-Psoriasis, instabile-eruptive Psoriasis) eingeteilt werden (17).

Das International Psoriasis Council (IPC) unterscheidet vier Hauptformen der Psoriasis: PsV, Psoriasis guttata, Psoriasis pustulosa generalisata und Psoriasis erythrodermica, sowie weiteren Subphänotypen, auf welche hier nicht weiter eingegangen wird (18).

Sofern nicht explizit anders angegeben, wird in dieser Arbeit auf PsV (Synonyme: Plaque-type Psoriasis, Plaque Psoriasis bzw. Chronic Plaque Psoriasis) Bezug genommen.

1.1.2.1 Psoriasis vulgaris

Die häufigste klinische Form der Psoriasis stellt die PsV dar, welche ca. 90% der Fälle umfasst (1, 15, 19). Diese zeichnet sich durch scharf begrenzte, erythematöse, erhabene Plaques unterschiedlicher Ausdehnung mit grober, silbriger Schuppung ab (19, 20).

Prädilektionsstellen sind hierbei die Streckseiten von Extremitäten, die Sakralregion mit Rima ani, die behaarte Kopfhaut, sowie die äußeren Gehörgänge und die Bauchnabelregion (1, 11, 15, 19, 20). Die Schuppung wird bedingt durch eine hyperproliferative Epidermis mit Parakeratose und einer erhöhten Mitoserate der basalen Keratinozyten (2).

1.1.3 Krankheitsquantifizierung und klinische Scores

Die Therapieeinleitung, sowie das Monitoring des Therapieeffekts sind bei Psoriasis in besonderem Maße vom Schweregrad der Krankheitsausprägung abhängig, und deshalb ist eine Evaluierung des Ausprägungsbildes der Haut notwendig (21). Die gängigsten Scores hierfür verwenden die Bestimmung der betroffenen Fläche im Verhältnis zur gesamten Körperoberfläche, wie der Body Surface Area (BSA) Score, das Physician Global Assessment (PGA), und der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (21).

1.1.3.1 Body Surface Area

Für die BSA, auf Deutsch Körperoberfläche, gibt es diverse "Faustregeln", die eine praktikable Schätzung der betroffenen Körperoberfläche, und somit der BSA, erlauben. Hierfür kann die sogenannte "Rule of Nines"-Methode, oder die "Handflächenregel" angewandt werden (22). Bei der "Rule of Nines" nach A.B. Wallace (23) nehmen Kopf & Gesicht 9%, Hals & Nacken 1%, der Torso an der Vorderseite 18% und an der Rückseite 18%, die oberen Extremitäten jeweils 9%, die unteren Extremitäten jeweils 18% und der Genitalbereich 1% ein. Bei der Handflächenregel wird die Fläche einer flachen & geschlossenen Hand des Patient*innen als Maß herangezogen, wobei eine Handfläche ca. 1% der gesamten Körperoberfläche darstellt (22). Rhodes et al. (24) stellten aber diesbezüglich fest, dass diese Angaben zu Handflächen in der Literatur uneinheitlich sind und dass oft nicht zwischen gesamter Handfläche (Handinnenfläche plus Finger) und Handinnenfläche unterschieden, und für beide als Wert 1% der gesamten Körperoberfläche angenommen wird. Von Rhodes et al. (24) wurde daher vorgeschlagen, dass für die Handinnenfläche schätzungsweise 0,5% der gesamten Körperoberfläche als Referenzwert angenommen werden sollte und für die gesamte Handfläche bei erwachsenen Männern 0,9% und bei erwachsenen Frauen 0,85% der gesamten Körperoberfläche. Diese Flächenangaben werden aber von Faktoren wie Alter, BMI, Ethnie und Geschlecht beeinflusst (24). Erwähnt werden sollte auch eine mögliche Variabilität, welche zwischen Erhebungen der BSA von verschiedenen Personen auftreten können (25). Für die Feststellung des Schweregrades der PsV ist die BSA alleinstehend jedoch nicht geeignet, da diese das klinische Ausmaß der psoriatischen Läsionen nicht berücksichtigt (22).

1.1.3.2 Psoriasis Area and Severity Index

Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) wurde 1978 von Fredriksson & Pettersson (26) entwickelt, um den Therapieeffekt von Retinoiden bei PsV zu bewerten. Für andere klinische Manifestationen der Psoriasis ist der Score ungeeignet (22). Dieser Score bewertet sowohl die betroffene Körperoberfläche, als auch Stärke der Ausprägung der psoriatischen Plaques (21, 22). Die gesamte Körperoberfläche wird wie folgt auf die anatomischen Regionen aufgeteilt: Kopf: 10%, Körperstamm: 30%, Obere Extremitäten: 20% und untere Extremitäten 40%. Die Ausprägung und die Intensität der psoriatischen Plaques werden separat für die Körperregionen Kopf (A_K), Körperstamm (A_{KS}), Obere

Extremitäten (A_{OE}), und untere Extremitäten (A_{UE}) berechnet. Für prozentuale Beteiligung der oben jeweilig genannten Körperregionen werden wie folgt Punkte vergeben (21, 22):

- Keine Beteiligung → 0 Punkte
- 1-9% → 1 Punkt
- 10-29% → 2 Punkte
- 30-49% → 3 Punkte
- 50-69% → 4 Punkte
- 70-89% → 5 Punkte
- 90-100% → 6 Punkte

Zusätzlich werden für die drei Ausprägungen Erythem (E), Schuppung (S) und Verhärtung (V) jeweils nach Schweregrad zwischen 0-4 Punkte vergeben (21, 22):

- Ausprägung nicht vorhanden → 0 Punkte
- Leichte Ausprägung → 1 Punkt
- Moderate Ausprägung → 2 Punkte
- Schwere Ausprägung → 3 Punkte
- Sehr schwere Ausprägung → 4 Punkte

Um den PASI zu ermitteln, werden anschließend die vier Anatomischen Regionen, wie oben beschrieben, nach Ausdehnung und Ausprägung bewertet, um folglich gemäß folgender Formel berechnet zu werden (21):

$$\text{PASI} = 0,1 * A_K * (E_K + S_K + V_K) + 0,3 * A_{KS} * (E_{KS} + S_{KS} + V_{KS}) + 0,2 * A_{OE} * (E_{OE} + S_{OE} + V_{OE}) + 0,4 * A_{UE} * (E_{UE} + S_{UE} + V_{UE})$$

Der Index bewegt sich in Schritten von 0,1 Punkten zwischen 0 und maximal 72,0 Punkten (21). Der PASI ist der in Europa am meisten genutzte Score, um den Schweregrad von Psoriasis zu bestimmen und wird auch in der Mehrzahl der internationalen klinischen Studien als primärer Endpunkt (PEP), oder als sekundärer Endpunkt (SEP) verwendet (27). Die Reduktion des PASI wird oftmals als Messinstrument für den Therapieerfolg bei Psoriasis-Therapien herangezogen: Beispielsweise wird eine PASI-Reduktion um mindestens 75% als "PASI 75" bezeichnet, eine Reduktion um mindestens 90% als "PASI 90", usw. (21). Ein PASI 100 würde somit einen Rückgang der gesamten Psoriasis-Symptomatik an der Haut widerspiegeln.

Um Kontinuität und Klarheit bezüglich der prozentualen Reduktion des PASI zu wahren, wird in dieser Arbeit eine Reduktion des PASI um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert als

Δ PASI-50 oder Δ PASI-75 Antwort, eine Reduktion um $\geq 75\%$ gegenüber dem Ausgangswert als Δ PASI-75 oder Δ PASI-75 Antwort, usw., bezeichnet, sofern keine anderswertige Erläuterung explizit angeführt ist.

1.1.3.3 Dermatology Life Quality Index

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist ein praktisches, einfaches, weitverbreitetes und Dermatologie-spezifisches Evaluierungsinstrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) bei Patient*innen mit dermatologischen Erkrankungen zu bewerten (22). Dieser wurde von Finlay & Khan (28) 1992 entwickelt, um ein klinisches Routine-Assessment hervorzubringen, welches praktikabel in der Anwendung ist, und patientenzentriert psychologische Effekte bei dermatologischen Erkrankungen standardisiert erheben lässt. Im Zuge der Erhebung werden 10 die Lebensqualität betreffende Fragen, welche sich auf die vorausgegangene Woche beziehen und je zwischen 0-3 Punkte erzielen können, beantwortet (22, 28). Werden die erhobenen Werte des DLQI anschließend aufsummiert, können zwischen 0 und 30 Punkte erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl eine schlechtere Lebensqualität repräsentiert (22, 28). Der DLQI hat sich darüber hinaus als Benchmark-Test bezüglich der Validierung in der Entwicklung anderer Lebensqualität-bezogenen Tests etabliert und wird breit angewendet (29). Weitere Tests um die HRQOL zu bewerten sind der Skindex-29 und -17 (30).

1.1.3.4 Physician's Global Assessment

Das Physician's Global Assessment (PGA), oftmals auch als Investigator's Global Assessment bezeichnet, ist ein relativ einfaches Assessment-Tool, bei welchem ein*e Untersucher*in eine subjektive Gesamteinschätzung des Schweregrades erheben kann (22, 31, 32). Beim PGA wird allgemein eine durchschnittliche Bewertung aller psoriatischen Läsionen hinsichtlich der Schuppung, Rötung und Verhärtung durch den/die Untersucher*in durchgeführt, und es werden hierbei explizit nicht einzelne Läsionen bewertet oder nach der gesamten betroffenen Fläche quantifiziert (33). Es existieren verschiedene Formen des PGA: eine dynamische (dynamischer PGA), die das Ausmaß der Verschlechterung oder Verbesserung auf Basis der Erinnerung des Untersuchers bzw. der Untersucherin beschreibt, und eine statische (statischer PGA), welche das Ausmaß der Psoriasis zu einem einzigen Zeitpunkt bestimmt, ohne sich auf einen vorausgegangenen Ausgangswert zu beziehen (33).

Kritisch sollte hierbei bedacht werden, dass keine allgemeine Einigkeit bezüglich der Skalierung des PGA herrscht, da es Varianten mit 5-, 6-, 7- oder 8-stufiger Skalierung gibt (22). In einigen klinischen Studien, wie beispielsweise bei Paul et al. (34), oder bei Papp et al. (35), werden auch weitere klinische Beurteilungsverfahren angewendet, die auf dem PGA basieren, wie das Scalp Physician's Global Assessment (ScPGA) bei Kopfhautpsoriasis oder das Palmoplantar Psoriasis Physician's Global Assessment (PPPGA) bei palmoplantarer Psoriasis, welche auf Subtypen der Psoriasis angepasst sind.

1.1.3.5 Weitere Beurteilungs-Tools

Der Vollständigkeit halber werden hier noch der Self-Administered PASI (SPASI), welcher dem Patient*innen eine objektive Selbsteinschätzung des Schweregrades erlaubt, und der Salford Psoriasis Index, welcher die drei Komponenten PASI, psychologische Auswirkungen, und Behandlungsgeschichte mitbewertet, erwähnt (22). Um die Beteiligung der Nägel bei Psoriasis zu bewerten kann, parallel zum PASI, auch der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) verwendet werden, wobei bspw. ein Δ NAPSI-50 ebenfalls eine prozentualen Reduktion um 50% im Vergleich zum Ausgangswert darstellt (21). Ergänzend dazu gibt es auch den target nail Nail Psoriasis Severity Index (tnNAPSI), welcher einen vorher definierten Fingernagel zu Bewertung heranzieht (36). In diversen klinischen Studien, wie bei Papp et al. (35) wird zur Evaluierung von Pruritus beziehungsweise unangenehmen/schmerzhaften Hautempfindungen eine angepasste Form der visuellen Analogskala (VAS) verwendet, welche von 0 mm-100 mm reicht, wobei höhere Werte mit einem höherem Pruritus, beziehungsweise einem unangenehmeren Hautempfinden einhergehen.

1.1.4 Komorbiditäten

Das Krankheitsbild der Psoriasis ist mit zahlreichen Begleiterkrankungen assoziiert: Eine groß angelegte Metaanalyse konnte zeigen, dass Psoriasis-Patient*innen eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenz für das **Metabolisches Syndrom** (MES) aufweisen (37). Diese Arbeit mutmaßt ebenfalls eine eventuelle Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Schweregrad von Psoriasis und dem MeS festzustellen (37). Eine kürzlich durchgeführte systematische Übersichtarbeit zeigte, dass die globale Prävalenz von **Adipositas** unter Psoriasis-erkrankten bei 25% liegt (38). Da Fettgewebe auch endokrine Funktionen erfüllt, welche unter anderem an Entzündung und

Immunfunktionen beteiligt sind, wird angenommen, dass durch das Fettgewebe bei Adipositas vermehrt abgegebene entzündungsfördernde Mediatoren die Psoriasis verschlimmern könnten (39). Eine groß-angelegte prospektive Kohortenstudie konnte eine positive Assoziation zwischen Adipositas und dem Risiko für Psoriasis zeigen (40). Studien konnten ebenfalls eine positive Assoziation zwischen Psoriasis und **arterieller Hypertonie** feststellen, sowie eine Assoziation zwischen dem Schweregrad von Psoriasis und **Diabetes mellitus Typ II** (39).

Gisondi et al. (41) stellten fest, dass die **nichtalkoholische Fettlebererkrankung** bei PsV häufig auftritt und diese stark mit dem Schweregrad der Psoriasis assoziiert ist.

Kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) sind eine Gruppe von Erkrankungen, welche sich aus kardialen, sowie vaskulären Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, Vorhofflimmerarrhythmie, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, zusammensetzen (42). Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen konnten mehrheitlich signifikante Assoziationen zwischen KVE und Psoriasis feststellen und verschiedene epidemiologische Studien vermeldeten Psoriasis als einen unabhängigen Risikofaktor für KVE, welche auch Myokardinfarkt, Schlaganfall, und Todesfälle durch KVE beinhalten (39). Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse verzeichnete, dass Patient*innen mit sowohl leichter als auch schwerer Psoriasis ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkt oder Schlaganfall aufzeigten und dass Patient*innen mit schwerer Psoriasis mit einer signifikant erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung gebracht wurden (43).

Fu et al. (44) identifizierten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, welche insgesamt 7.794.087 Studienteilnehmer*innen umfasste, einen Zusammenhang zwischen Psoriasis und **chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)**. Hierbei wurden Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien ausgewertet, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen Psoriasis und Morbus Crohn, sowie zwischen Psoriasis und Colitis ulcerosa beschäftigten. Unter den Fall-Kontroll-Studien konnte für Morbus Crohn eine gepoolte Odds-Ratio (OR) von 1,70 (95%-KI: 1,20-2,40), und für Colitis ulcerosa eine gepoolte OR von 1,75 (95%-KI: 1,49-2,05) festgestellt werden (44). Unter den Kohortenstudien konnte für Morbus Crohn ein gepooltes relatives Risiko (RR) von 2,53 (95%-KI: 1,65-3,89) und für Colitis ulcerosa ein gepooltes RR von 1,71 (95%-KI: 1,55-1,89) aufgezeigt werden (44).

1.1.4.1 Psoriasis-Arthritis

Ursprünglich nach Moll & Wright (45) kann die Psoriasis-Arthritis (PsA) als eine auf Rheumafaktoren seronegative, entzündliche Arthritis definiert werden, welche bei Vorliegen einer Psoriasis auftritt. Diese relativ simplen diagnostischen Kriterien sind die in Studien am häufigsten angewandten Diagnosekriterien für die PsA (46). Die CASPAR-Kriterien sind ebenfalls diagnostische Kriterien für die PsA, welche eine hohe diagnostische Spezifität erlauben (47). Diese Kriterien umfassen mehrere typische Merkmale der PsA, wie vorhandene Psoriasis, Nagelveränderungen, Daktylitis und negative Serologie, welche in Kombination mit der entzündlichen Arthritis auftreten (48). Eine große systematische Übersichtsarbeit stellte eine gepoolte Prävalenz von PsA bei Psoriasis-Patient*innen von 19,7% fest, wobei bei moderater bis schwerer Psoriasis die Prävalenz sogar 24,6% beträgt (49). PsA betrifft Frauen und Männer zirka im gleichen Maße, wobei der Altersgipfel bei Ausbruch zwischen 40 und 50 Jahren liegt (50). Das heterogene Krankheitsbild der PsA, welches mit muskuloskelettaler Beteiligung einhergeht, umfasst Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, axiale Beteiligung und Haut- und Nagelbeteiligung (48). Es werden zwei Typen der PsA unterschieden: einen peripheren Typ, welcher häufiger auftritt und vor allem eins oder mehrere kleine Gelenke betrifft, und einen zentralen (axialen) Typ, welcher klinisch zu einer Versteifung der Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke führt (11).

1.1.4.2 Psychologische und psychiatrische Auswirkungen

Nicht außer Acht gelassen werden darf auch der psychologische Aspekt, welcher auf Psoriasis Erkrankten lastet. Das Krankheitsbild ist mit einer Vielzahl an psychologischen Begleiterscheinungen assoziiert, wie beispielsweise einem geringen Selbstwertgefühl, Angststörungen, Depressionen, sexuellen Dysfunktionen und Suizidgedanken (51). Eine Arbeit gab als häufigste erlebte psychologische Probleme Scham, Kummer, Ärger, sowie Schwierigkeiten bei alltäglichen Aktivitäten und im gesellschaftlichen Leben an (52).

1.1.5 Therapie der Psoriasis vulgaris

Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Angaben zur Therapie PsV, welche auch im Fokus dieser Arbeit steht.

Die Einleitung einer Therapie bei PsV orientiert sich in erster Linie am klinischen Schweregrad. Allerdings spielen auch andere Faktoren, wie Komorbiditäten oder besonders schwere klinische Ausprägung hierbei eine Rolle.

1.1.5.1 Schweregrade der Psoriasis vulgaris

Im Jahr 2010 wurde erstmals eine Expert*innenkonsens basierte Schweregradeinteilung für die PsV publiziert, an welcher 19 europäische Expert*innen beteiligt waren (27). Hierbei fand man Konsens, dass PsV in die zwei Schweregrade leicht und mittelschwer-schwer eingeteilt werden sollte (27). Als Grundlage für diese Einteilung werden die BSA, der PASI, und der DLQI herangezogen: eine leichte PsV wird definiert durch $BSA \leq 10$, plus $PASI \leq 10$, plus $DLQI \leq 10$ und eine mittelschwere-schwere Psoriasis durch $BSA \geq 10$, plus $PASI \geq 10$, plus $DLQI \geq 10$ (27). Ergänzend dazu wurden "Upgrade-Kriterien" festgehalten, die bei berechtigtem Anlass eine Aufstufung von leicht auf mittelschwer-schwer rechtfertigen können, welche aber laut Expert*innenkonsens nicht zur allgemeinen Schweregraddefinition herangezogen werden (27). Zu diesen Upgrade-Kriterien zählen: Krankheitsausprägung an sichtbaren Körperarealen, ausgeprägte Kopfhautbeteiligung, Genitalbeteiligung, Beteiligung von Handflächen oder Fußsohlen, Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens zwei Fingernägeln, Jucken und damit verbundenes Kratzen, und das Vorliegen von therapieresistenten Plaques (27, 30). Diese Expert*innenübereinkunft für die Schweregradgraduierung wurde auch in der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der PsV übernommen (30).

Parallel zur Einteilung des europäischen Expert*innenkonsens wurde auch im Zuge eines Delphi-Konsenses durch das International Psoriasis Council (IPC) vorgeschlagen, dass an Psoriasis leidende Patient*innen in dichotomer Manier in 2 Gruppen eingestuft werden sollten: Die erste beinhaltet Patient*innen, welche für eine topische Therapie in Frage kommen, und die zweite jene, die eine systemische Therapie benötigen (53). Bei Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden Kriterien gelten die Patient*innen als geeignet für eine systemische Therapie: $BSA > 10\%$, Betroffenheit von besonderen Körperstellen, (z.B. Gesicht, Handflächen, Fußsohlen, Genitalbereich, Kopfhaut, oder Nägel) oder Nichtansprechen auf eine topische Therapie (53). Unter den, zu dieser Einteilung gehörenden systemischen Therapien fallen sowohl Biologika als auch systemische Nicht-Biologika, aber auch Phototherapie (53).

Diese Schweregradeinteilung des IPC findet auch in der aktuellen Leitlinie des European Dermatology Forum (EDF) Anwendung (54).

In der Leitlinie der American Academy of Dermatology (AAD) und der National Psoriasis Foundation (NPF) wird die Ausprägung des Schweregrades der Psoriasis folgend nach dem Ausmaß der betroffenen BSA definiert (55):

- BSA >3%: leichte Psoriasis
- BSA 3% bis 10%: mittelschwere Psoriasis
- BSA >10%: schwere Psoriasis

1.1.5.2 Allgemeine Therapieziele bei chronischer Psoriasis vulgaris

In der aktuellen Version der "S3-Leitlinie zur Therapie von Psoriasis vulgaris" der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) (30) wird als generell anzustrebendes Therapieziel eine Abwesenheit von kutanen Symptomen, also eine Erscheinungsfreiheit, festgelegt. Als minimales Therapieziel, welches am Ende der Induktionstherapie erreicht werden sollte, wurde ein Δ PASI-75 mit starkem Konsens vorgeschlagen (30). Es wurde aber ebenfalls bedacht, dass mit neuen Antikörpertherapien bei der Mehrheit der behandelten Personen eine Δ PASI-90-Antwort möglich ist und dass daraus folgend eine Diskussion über höhere Therapieziele geführt werden sollte (30).

In der aktuellen Leitlinie des EDF für die systemische Therapie der PsV, welche zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit die aktuellste aller hier erwähnten Leitlinien darstellt, findet sich die oben erwähnte Zielsetzung bezüglich der Therapieziele wieder: Ein Δ PASI \geq 75% wird als Therapieerfolg deklariert und ein Δ PASI <50% als Therapieversagen (54). Liegt die prozentuale Reduktion des PASI gegenüber dem Ausgangswert zwischen >50% und <75%, wird dies als Therapieerfolg angesehen, wenn der DLQI parallel dazu <5 Punkte beträgt, und als Therapieversagen, wenn der DLQI parallel \geq 5 Punkte beträgt (54). Bei einem Therapieversagen werden laut der EDF Leitlinie folgende Modifikationsoptionen empfohlen: Dosiserhöhung, Verkleinerung des Dosisintervalls, zusätzlich topische Therapeutika, beziehungsweise weitere Systemtherapeutika oder Medikamentenwechsel (54).

1.1.5.3 Therapie von leichter chron. Psoriasis vulgaris

Die Therapieempfehlungen für leichte chronische PsV wurden den zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit aktuellen Leitlinien der DDG entnommen (56).

Die Basistherapie von PsV, welche sowohl bei leichter, als auch bei mittelschwerer bis schwerer PsV angewandt wird, besteht aus topisch verabreichten, wirkstofffreien Salbengrundlagen und topischen Zubereitungen, welche Urea (3-10%), oder Salizylsäure (3-10%) enthalten (57).

Von dieser Basistherapie wird die topische Therapie mit Wirkstoffen der Gruppen der Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus & Pimecrolimus), Kortikoide, Vitamin-D₃-Analoga, Dithranol, Tazaroten, und Steinkohlenteer abgegrenzt, welche ebenfalls bei der Therapie von leichter PsV eingesetzt wird (58). Unter diese topische Therapie fallen auch lokale Laserbehandlungen (58). Für die Induktionstherapie bei leichter bis mittelschwerer PsV werden topische Kortikoide, topische Vitamin D₃ Derivate oder eine Kombination aus beiden empfohlen (58).

1.1.5.4 Systemische Therapie von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris

Da die Leitlinie des EDF (54) die aktuellste, in dieser Arbeit thematisierte Leitlinie zur systemischen Therapie bei PsV darstellt, bezieht sich der folgende Text auf die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie.

Bei mittelschwerer bis schwerer PsV wird die Einleitung eines systemischen Therapeutikums empfohlen (54). Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass eine UV-Therapie eine alternative Induktionstherapie darstellen kann, sofern sie geeignet ist (54). Bei der Auswahl eines geeigneten systemischen Therapeutikums wird empfohlen, dass einige Aspekte, sowohl patientenbezogen als auch wirkstoffbezogen, mitberücksichtigt werden. So sollten die Wirksamkeit, Sicherheit, Dauer bis Wirkungseintritt, lokale Rückerstattungslage aber auch individuelle Aspekte und Wünsche der Patient*innen und Begleiterkrankungen in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden (54). Für die meisten der Patient*innen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, wird in der Leitlinie des EDF empfohlen, dass eine Therapie mit einem Wirkstoff der konventionellen Systemtherapeutika (KST) eingeleitet wird, wobei unter diese Gruppe die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Methotrexat und die Fumarate fallen (54). Sollten KST sich als

unpassend oder ungeeignet für die individuelle Situation der Patient*innen herausstellen, sollten Therapeutika, welche als Erstlinientherapie gelabelt sind, angewandt werden (54). Das Label bezieht sich hierbei auf jenes Label, welches im Zuge der Zulassung durch die EMA dem Therapeutikum entsprechend der Indikation zugeordnet wurde (54). Gründe, dass KST ungeeignet sind, wären, dass ein Therapieerfolg unter jener Therapie a priori nicht erwartbar wäre oder dass eine Unverträglichkeit gegenüber deren Wirkstoffen besteht, diese keinen Therapieerfolg erbrachten oder eine Kontraindikation besteht (54). Alternativ können auch Wirkstoffe mit dem entsprechenden Label für die Zweitlinientherapie, unter individueller Berücksichtigung, für die Therapie herangezogen werden (54). Ein entsprechendes Flussdiagramm ist in Abbildung 1 mit den dazugehörigen Wirkstoffen der KST, Erst- und Zweitlinientherapie zur grafischen Veranschaulichung der therapeutischen Entscheidungsfindung angefügt.

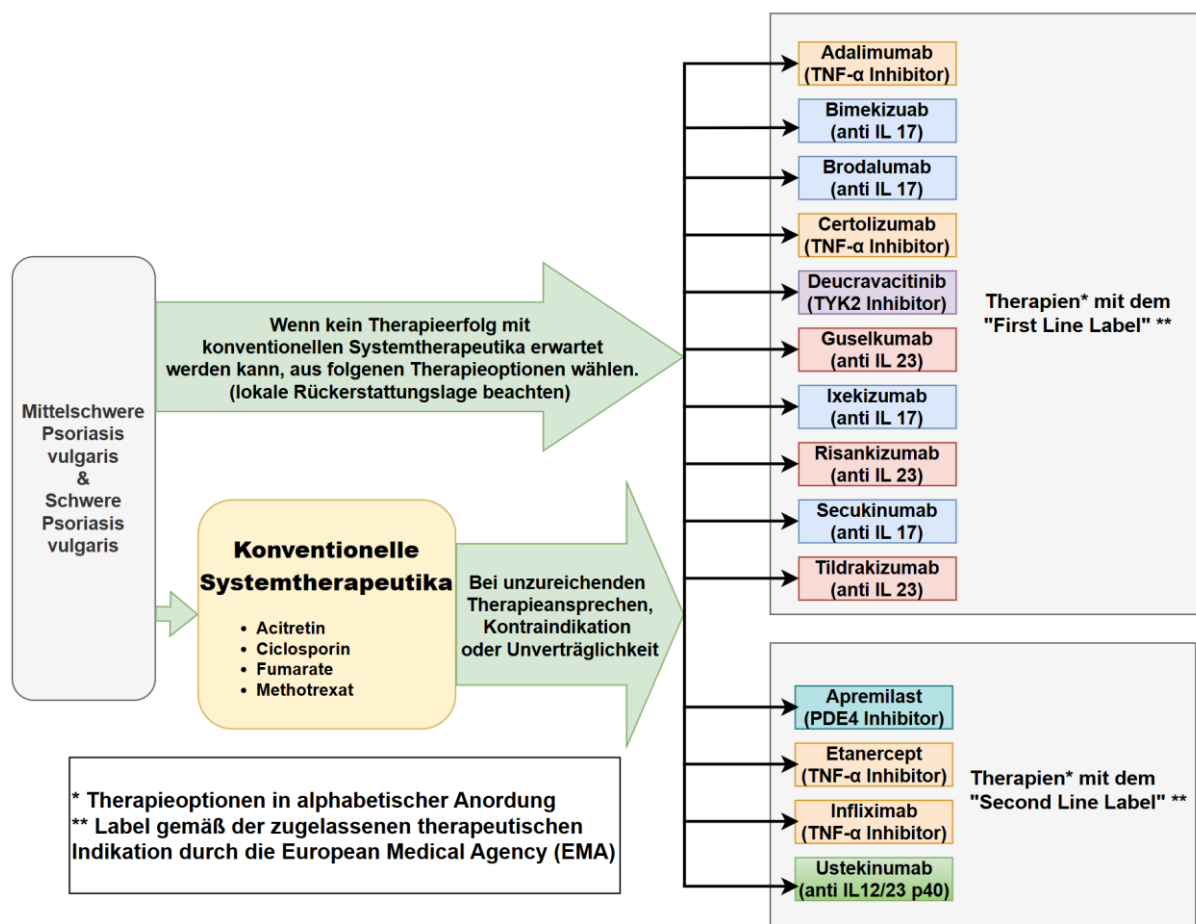


Abbildung 1: Übersicht der systemischen Therapieoptionen
 Adaptiert nach Nast et al. (54)

1.2 Small Molecules

1.2.1 Definition und Begriffsabgrenzung

Der Begriff der Small Molecules (SM), beziehungsweise der Small Molecule Drugs, bezieht sich hauptsächlich auf chemisch-synthetisierte Substanzen beziehungsweise Wirkstoffe mit einem geringen molekularen Gewicht, wobei das molekulare Gewicht häufig unter 500 Dalton beträgt (59). In der Arbeit von Vargason et al. (60) wurde für SM ein molekulares Gewicht von < 900 Dalton angegeben, in weiteren Arbeiten mit < 1 kDa (61, 62). SM stellen organische Verbindungen dar, welche molekulare Signalwege beeinflussen (59). SM sind in der Lage durch Komplexbildung die Funktion von verschiedenen Proteinen und Protein-Protein-Interaktionen ihrer Zielstrukturen zu beeinflussen (59). Aufgrund der geringen molekularen Größe können SM die verschiedenen biologischen Barrieren relativ schnell überwinden und über das Gefäßsystem mit nahezu allen Geweben und Zelltypen interagieren (60). Diese Fähigkeit zur schnellen Diffusion und zum Zugang zum Gefäßsystem setzt aber eine freie Löslichkeit in den verschiedenen biologischen Flüssigkeitsräumen des Körpers voraus (60). SM, welche eine neue Therapieoption für Psoriasis darstellen, wurden aufgrund eines besseren Verständnisses von Zytokinen und ihrer dazugehörigen komplexen Signalwege, die an der Signaltransduktion beteiligt sind, erforscht (61).

Bezugnehmend auf die systemische Therapie von PsV werden SM als organische Verbindungen verstanden, welche Immunzellen in ihrer Funktion beeinflussen (63). Neben den SM werden noch zwei weitere Arten systemischer Therapien bei PsV unterschieden: einerseits Biologika, welche als Proteine im Sinne von Antikörper zumeist auf Interleukine oder Zytokine abzielen, und andererseits noch „Nicht-Biologika“ beziehungsweise „konventionelle Systemtherapeutika“, unter die auch Methotrexat, Ciclosporin und Retinoide fallen, welche schon seit langer Zeit für die Therapie der PsV verwendet wurden (63). Da Biologika relativ große Moleküle sind, welche extrazellulär wirken, und auch einige Limitationen bezüglich ihres Sicherheitsprofils, Kosten, und Applikationsform aufweisen, sind SM eine aufstrebende Therapieoption mit Vorteilen gegenüber Biologika, wie beispielsweise der Möglichkeit von oraler und topischer Verabreichung (61). Auch die potentielle Immunogenität mit daraus folgenden Wirksamkeitsverlusten der Biologika sei

hierbei erwähnt (61, 64). Hierbei können sich Antikörper gegen das Biologikum bilden, welche den Wirksamkeitsverlust bedingen (65).

1.2.2 Wirkmechanismen

Im folgenden Kapitel wird der Wirkmechanismus jener Wirkstoffe aus der Gruppe der SM thematisiert, die im Zuge der Ergebnisse in dieser Arbeit identifiziert und behandelt wurden.

1.2.2.1 Wirkmechanismus von Apremilast

Apremilast, als ein Vertreter der Phosphodiesterase 4 (PDE4) Hemmer, verhindert selektiv den PDE4 bedingten Abbau von zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) (61, 66, 67). PDE4 ist eine cAMP-spezifische Hydrolase welche von Immunzellen, wie beispielsweise in dendritischen Zellen, T-Zellen, Makrophagen und Monozyten, aber auch von Epithelzellen exprimiert wird (66, 67). Weitere PDE4 exprimierende Zellen sind Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Keratinozyten, Chondrozyten, aber auch Neuronen der Area postrema, welche beim emetischen Reflex beteiligt sind (67). Die intrazelluläre Menge von cAMP wird vor allem durch die Adenylatcyclase, welche die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu cAMP katalysiert, und PDE4, welche cAMP wieder spaltet und somit den cAMP-Spiegel senkt, reguliert (66). cAMP spielt eine wichtige Rolle als Second-Messenger bei der intrazellulären Signaltransduktion und ist an der Steuerung wichtiger zellulärer Prozesse wie Zellmigration, Freisetzung von Entzündungsmediatoren und der Proliferation von Immunzellen beteiligt (66). Eine Senkung des cAMP-Spiegels bewirkt dabei eine Aktivierung von Immunzellen (66). Außerdem bewirkt ein niedriger cAMP-Spiegel eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Mediatoren und eine reduzierte Transkription anti-inflammatorischer Mediatoren (66, 67). So kann über eine Inhibierung der PDE4 eine erhöhte cAMP Konzentration intrazellulär erreicht werden, wobei bevorzugt die Produktion proinflammatorischer Entzündungsmediatoren durch periphere mononukleäre Blutzellen, wie TNF- α , IFN- γ und IL-2 gesenkt, und die Produktion von antiinflammatorischen Entzündungsmediatoren, wie IL-10, gesteigert werden (67).

1.2.2.2 Wirkmechanismus von Tofacitinib

Der JAK-STAT Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion der psoriatischen Entzündungskaskade (68). Zum besseren Verständnis wird deshalb die Signaltransduktion mithilfe dieses Signalwegs kurz erläutert: Ein extrazellulärer Ligand, welcher an den dazugehörigen Rezeptor bindet, führt zu einer Dimerisierung des Rezeptors (68). An der zytosolischen Seite des dimerisierten Rezeptors befinden sich paarweise Januskinasen (JAK), welche als Folge der Rezeptordimerisierung den Rezeptor phosphorylieren (68). An den phosphorylierten Rezeptor können nun sogenannte „Signal Transducer and Activator of Transcription Proteine“ (STAT Proteine) binden, welche ebenfalls durch die JAK phosphoryliert werden (68). Die phosphorylierten STAT Proteine lösen sich in weiterer Folge vom Rezeptor und bilden Dimere, welche schließlich in den Zellkern wandern, um dort die Aktivierung und Transkription bestimmter Gene zu beeinflussen (68, 69). Die Familie der JAK setzt sich aus insgesamt vier Mitgliedern zusammen: JAK1, JAK2, JAK3 und der Tyrosinkinase 2 (TYK2) (68, 69). Die Familie der STAT Proteine, welche eine maßgebliche Funktion bezüglich der Differenzierung, des Überlebens und der Apoptose von Zellen einnimmt, umfasst 7 Mitglieder (69). Durch Kombination verschiedener JAK-Paare können auch verschiedene STAT Proteine aktiviert werden, was sich auf die nachgeschaltete Funktion der Signaltransduktion auswirkt und so unterschiedliche Effekte realisiert werden können (68). Tofacitinib stellt einen Vertreter der JAK Inhibitoren dar, wobei Tofacitinib vor allem mit JAK1 und JAK3 interagiert und diese inhibiert, indem er reversibel und kompetitiv innerhalb der Kinasedomäne an ATP bindet (68, 69). In geringerem Ausmaß interagiert Tofacitinib aber auch mit JAK2 und TYK2, wobei aber bei niedriger Dosierung, wie zwei Mal täglich 5 mg, vor allem die JAK1 und JAK3 vermittelte Signalweitergabe inhibiert wird (69). Jedoch ist unter höherer Dosierung eine JAK2 vermittelte Inhibierung von hämatopoetisch wichtigen Zytokinen und Hormonen möglich (69). Die Zytokine IL-12 und IL-23 sind elementare Mediatoren bei der Pathogenese von PsV, welche an den JAK-STAT Signalweg gekoppelt sind (70). Da IL-23 Th17 Zellen zur Produktion von IL-17 stimuliert, das bei PsV eine zentrale Rolle spielt, resultiert eine Inhibierung der Signalkaskade durch Tofacitinib unter anderem in einer verringerten Produktion von IL-17 (70). In Mausmodellen konnte bei T-Zellen, welche mit den proinflammatorischen Zytokinen IL-6 und IL-23 stimuliert wurden, durch Tofacitinib die Expression von IL-23 Rezeptoren, IL-17A, IL-17F und IL-22 unterdrückt

werden (68). In weiterer Folge wird durch die Unterdrückung der Expression von IL-23 Rezeptoren die Differenzierung von Th-17 Zellen, welche bei PsV durch ihre IL-17 Produktion pathophysiologisch eine Schlüsselrolle einnehmen, gehemmt (68).

1.2.2.3 Wirkmechanismus von Deucravacitinib

Deucravacitinib ist ein selektiver, allosterischer Inhibitor der TYK2, welche ebenfalls zur Familie der JAK zählt (71). Im ruhenden Zustand des assoziierten Rezeptors kann die TYK2 kein ATP binden. Bindet nun ein Ligand an den dazugehörigen Rezeptor, geschieht bei der TYK2 eine Konformationsänderung, die Bindungsstelle für ATP wird freigegeben und der Phosphorylierungsprozess, und die damit verbundene weitere Signaltransduktion, kann fortgesetzt werden (71). Deucravacitinib bindet an die für die TYK2 spezifische, regulatorische Pseudokinasedomäne, was in weiterer Folge eine Konformationsänderung der katalytischen Domäne verhindert und als Konsequenz ATP nicht mehr an TYK2 binden kann (71). Somit wird der weitere Phosphorylierungsprozess und somit die Signaltransduktion unterbunden (71). TYK2 spielt hierbei eine zentrale Rolle bei der nachgeschalteten Signaltransduktion der Rezeptoren der Zytokine IL-12, IL-23, IFN- α und IFN- β (71). IL-12 spielt eine Rolle in der Entwicklung von TNF- α und TNF- γ produzierenden Th1-Zellen, und IL-23 in Th17 und Th22 Zellen, welche jeweils IL-17 und IL-22 produzieren (71). Somit unterbricht Deucravacitinib als TYK2 Inhibitor unter anderem die Signalweitergabe zwischen IL-23 und IL-17 (71).

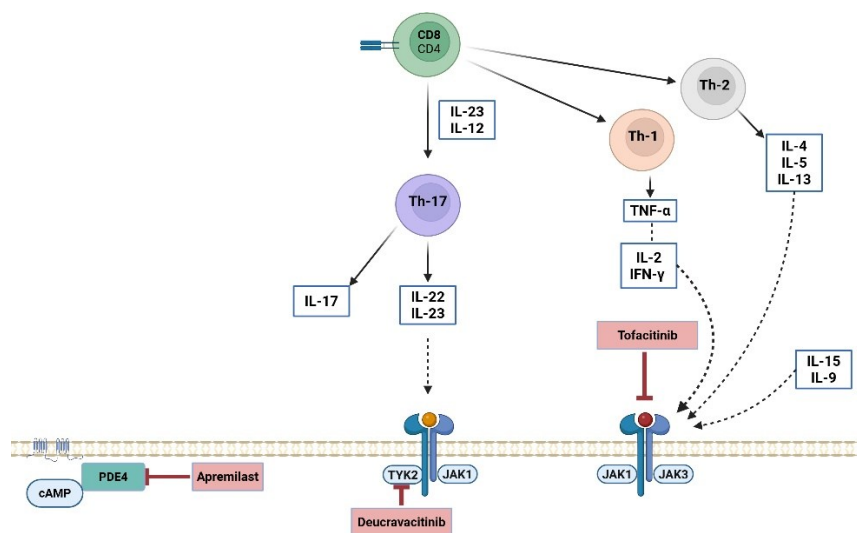


Abbildung 2: Schematische Abbildung der Wirkmechanismen

Adaptiert nach Azuaga et al. (72)

2. Material und Methoden

Es wurde eine systematische Literatursuche der Datenbank Medline via PubMed durchgeführt. Hierfür wurden zielgerichtet relevante Suchphrasen und Medical Subject Headings (MESH), also definierte Schlagwörter aus dem systematischen Schlagwortkatalog für medizinische Fachbegriffe der U.S. National Library of Medicine, systematisch über eine Suchsyntax in Beziehung zueinander gestellt, sodass eine möglichst hohe Anzahl relevanter Literatur gefunden wird.

Im Zuge dessen wurde versucht relevante klinische Studien, mit Fokus auf Phase III und - IV Studien, zu oral einnehmbaren Wirkstoffen für die Therapie der PsV zu ermitteln. Anschließend wurden für die gefundene Wirkstoffe der aktuelle Zulassungsstatus durch die EMA und FDA ermittelt und deren Stellenwert in aktuellen Leitlinien untersucht. Folgender Suchterminus wurde erstmals am 15.02.2025 und erneut am 24.03.2025 verwendet, um aktuelle und relevante Publikationen innerhalb der Literaturdatenbank PubMed zu identifizieren:

```
("psoriasis"[MeSH Terms] OR "Psoriasis vulgaris"[Title/Abstract] OR "plaque psoriasis"[Title/Abstract] OR "plaque type psoriasis"[Title/Abstract] OR "chronic plaque psoriasis"[Title/Abstract] OR "chronic plaque type psoriasis"[Title/Abstract] OR "chronic psoriasis"[Title/Abstract] OR "chronic stationary psoriasis"[Title/Abstract] OR "plaque like psoriasis"[Title/Abstract] OR "common psoriasis"[Title/Abstract]) AND ("administration, oral"[MeSH Terms] OR "oral*"[Title/Abstract] OR "oral treatment*"[Title/Abstract] OR "oral medication*"[Title/Abstract] OR "oral therap*"[Title/Abstract] OR "oral drug*"[Title/Abstract]) AND ("clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms] OR "phase 3*"[Title/Abstract] OR "phase iii*"[Title/Abstract] OR "phase 3 clinical trial*"[Title/Abstract] OR "phase 3 stud*"[Title/Abstract] OR "phase 3 trial*"[Title/Abstract] OR "head-to-head"[Title/Abstract] OR "phase 3 pivotal*"[Title/Abstract] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms] OR "phase 4*"[Title/Abstract] OR "phase iv*"[Title/Abstract] OR "phase 4 clinical trial*"[Title/Abstract] OR "phase 4 stud*"[Title/Abstract] OR "phase 4 trial*"[Title/Abstract])
```

Dieser Suchterminus brachte initial 172 Artikel hervor. Nachfolgend wurde der Zeitraum auf 1995 bis 2025 begrenzt und es verblieben 171 Treffer. Anschließend wurde ein Filter gesetzt, um nach verfügbaren Volltexten zu selektieren, was 169 Treffer aufzeigte. Diese

Texte wurden anhand ihres Titels und Abstracts weiter auf ihre Relevanz für die zentrale Fragestellung dieser Arbeit begutachtet. Nach Durchsicht von Titel und Abstract erwiesen sich 31 als für diese Arbeit relevant und wurden anhand ihres Volltextes analysiert.

Ergänzend wurde die Leitlinie der DDG für die Therapie der Psoriasis vulgaris (56), die Leitlinie des EDF für die systemische Therapie der PsV (54), sowie die Leitlinie der AAD zur Behandlung von Psoriasis mit systemischen, nicht biologischen Therapien (55) herangezogen, um den aktuellen anwendungsbezogenen klinischen Stellenwert der SM in der Therapie der PsV im europäischen und US-amerikanischen Raum zu beurteilen.

Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Arbeiten auf weitere, für diese Arbeit relevante Arbeiten durchforstet und gegebenenfalls miteinbezogen.

Für die Literaturverwaltung dieser Arbeit wurde seitens der IT-Serviceline der Medizinische Universität Graz das Literaturverwaltungsprogramm "EndNote 21" unentgeltlich zur Verfügung gestellt.

3. Ergebnisse

Als relevante neuartige, orale SM für die Therapie der PsV konnten im Zuge der Suche die Wirkstoffe Apremilast, Tofacitinib, und Deucravacitinib identifiziert werden. Die Ergebnisse zu diesen Wirkstoffen werden unten angeführt beschrieben:

3.1 Apremilast

3.1.1 Phase 3 Studien

Für den oral einnehmbaren PDE4 Hemmer Apremilast wurden folgende Phase-3 Studien im Zuge der systematischen Literatursuche in den gefundenen Arbeiten identifiziert: ESTEEM 1 (35, 36, 73, 74) ESTEEM 2 (34, 73, 74), LIBERATE (75, 76), STYLE (77), und DISCREET (78).

3.1.1.1 ESTEEM 1

3.1.1.1.1 Studiendesign

ESTEEM 1 ist eine groß angelegte multizentrische, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis erforschen sollte. Die Studie wurde von September 2010 bis Dezember 2012 an 72 verschiedenen Standorten durchgeführt und es wurden initial insgesamt 844 Proband*innen randomisiert: 282 wurden dem Placebo- und 562 dem Apremilast Studienarm zugeteilt (35). Patient*innen waren zur Teilnahme an dieser Studie unter folgenden Bedingungen geeignet: Alter ≥ 18 Jahre, PASI-Score ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$, sPGA Score ≥ 3 , Kandidaten für systemische Therapie oder Phototherapie (35). Die Studie umfasste 3 Phasen: **Phase A** (Woche 0-16) stellte die placebokontrollierte Phase dar, wobei am Anfang die Studienteilnehmer*innen im Verhältnis 2:1 je einem Studienarm (Apremilast 30 mg 2x tgl., beziehungsweise Placebo) zugeteilt wurden (35). In **Phase B** (Woche 16-32) wurde Proband*innen, welche in Phase A ein Placebo einnahmen, ebenfalls Apremilast 30 mg 2x tgl. verabreicht (35). In **Phase C** (Wochen 32-52) wurden Proband*innen, welche in der placebokontrollierten Phase A dem Apremilast-Arm zugeteilt wurden, und zu Woche 32 einen Δ PASI-75 erreichten, im Verhältnis 1:1 und blind re-randomisiert, sodass ein Teil wieder ein Placebo erhielt, und der andere Apremilast 30 mg 2x tgl. fortführte (35). Wenn die Proband*innen

in Phase C unter Placebo die Δ PASI-75 Antwort wieder verloren, dann wurde Apremilast 30 mg 2x tgl. wieder eingeleitet (35). Patient*innen aus beiden Studienarmen (Apremilast-Arm & Placebo-Arm), welche keine Δ PASI-75 Antwort bis zu Woche 32 erreichten, konnten zusätzlich zu Apremilast 30 mg 2x tgl. nach Ermessen des behandelnden Arztes Topika oder UVB-Phototherapie erhalten (35). Der schematische Aufbau des Studiendesigns der ESTEEM 1 Studie wurde in Abbildung 3 zum besseren Verständnis grafisch dargestellt. Am Ende der Erhebung von Woche 52 waren die Patient*innen berechtigt die Therapie mit Apremilast für 4 weitere Jahre fortzusetzen (35, 74).

3.1.1.1.2 Wirksamkeit

PEP der ESTEEM 1 Studie war das Erreichen eines Δ PASI-75 bis zu Ende der Phase A (Woche 16). Signifikant mehr Proband*innen des Apremilast-Armes erreichten den PEP im Vergleich zum Placebo-Arm (33,1% der Patient*innen mit Apremilast und 5,3% der Patient*innen mit Placebo) (35). Der wichtigste SEP der Studie war der Anteil von Patient*innen, die einen sPGA Score von 0 oder 1, in Kombination mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte, bis zu Woche 16 erreichten (35). Die Graduierung des sPGA erfolgte mit 6 Stufen, die in Schritten von 0 ("clear") bis 5 ("very severe") erfolgte (35). Dieser sekundäre Endpunkt wurde ebenfalls von signifikant mehr Patient*innen aus der Apremilast-Gruppe (21,7%), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (3,9%) erreicht (35). Die meisten der Patient*innen (61%), die zu Beginn der Studie der Apremilast-Gruppe zugeteilt wurden, in Woche 32 einen Δ PASI-75 erreichten, und anschließend erneut in die Apremilast-Gruppe randomisiert wurden, konnten zu Woche 52 den Δ PASI-75 aufrechterhalten (35). Im Vergleich dazu erreichten nur 11,7% der Proband*innen, welche in Woche 32 in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, eine Δ PASI-75 Antwort zu Woche 52 (35).

3.1.1.1.3 Unerwünschte Ereignisse und Sicherheit

Bei ESTEEM 1 zeigten sich bei 55,7% in der Placebo-Gruppe, und bei 69,3% der Teilnehmenden in der Interventionsgruppe bis Woche 16 mindestens ein bis mehrere unerwünschte Ereignisse (UE), wobei die meisten sich als leichte bis mittelschwere UE äußerten (35). Die häufigsten UE, welche in der Placebo-Gruppe und in der Apremilast-Gruppe in Phase A in $>5\%$ auftraten waren: Diarrhoe, Übelkeit, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Spannungskopfschmerzen (35).
Unter den Studienteilnehmer*innen, welche mit Apremilast behandelt wurden, und die

Diarrhoe beziehungsweise Übelkeit entwickelten, traten beim überwiegenden Teil (72,4% bei Diarrhoe und 77,4% bei Übelkeit) innerhalb der ersten zwei Wochen nach der initialen Verabreichung von Apremilast auf und verschwanden zum Großteil innerhalb eines Monats (61,0% bei Diarrhoe, 65,6% bei Übelkeit) (35). Die meisten UE waren bezüglich des Schweregrades leicht bis mittelschwer und es traten bis Woche 52 keine neuen signifikanten UE unter bestehender Apremilast-Einnahme im Vergleich zur placebokontrollierten Phase A auf (35). Es zeigten sich zudem keine Änderungen von Laborwerten mit klinischer Bedeutung (35).

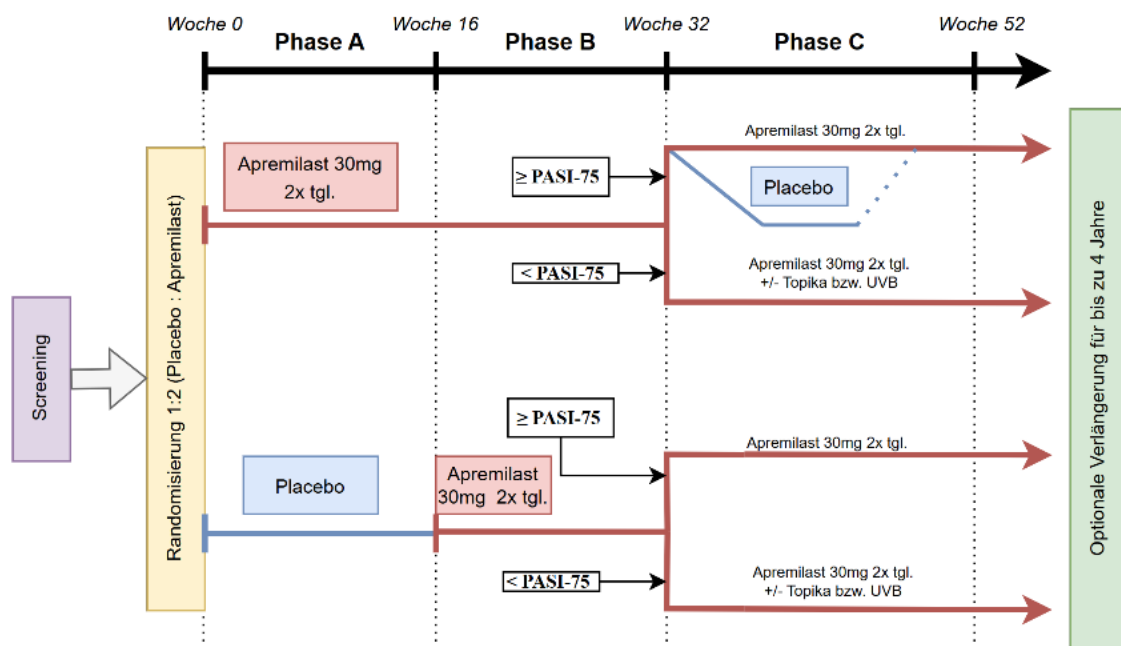


Abbildung 3: Schema des Studiendesigns von ESTEEM 1
Adaptiert nach Papp et al. (35)

3.1.1.2 ESTEEM 2

3.1.1.2.1 Studiendesign

ESTEEM 2 wies ein fast identisches Studiendesign wie ESTEEM 1 auf: Die einzigen Unterschiede bestanden lediglich darin, dass bei ESTEEM 2 die Proband*innen der beiden Interventionsgruppen (Apremilast 30 mg 2x tgl. vs. Placebo) zu Anfang der Phase C (Woche 32- 52) nicht nach dem Δ PASI-75 Erfolg, sondern nach dem Δ PASI-50 Erfolg beurteilt wurden (34). Zu Beginn von Phase C wurden parallel zu ESTEEM 1 jene

Patient*innen, die initial zu Studienbeginn der Interventionsgruppe zugeordnet wurden und einen Δ PASI-50 erreichten, erneut 1:1 in eine Interventionsgruppe (Apremilast 30 mg 2x tgl.), oder in eine Placebo-Gruppe randomisiert (34). Bei jenen Patient*innen, die in Woche 32 in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, und im Verlauf von Phase C (Woche 32-52) den Δ PASI-50 Erfolg wieder verloren, wurde bei Verlust von ebendiesen wieder Apremilast 30 mg 2x tgl. verabreicht (34). In Abbildung 4 wird zum besseren Verständnis auch das Studiendesign von ESTEEM 2 grafisch veranschaulicht. Es wurden bei ESTEEM 2 initial 844 Patient*innen randomisiert (562 in die Apremilast-Gruppe, 282 in die Placebo-Gruppe), und die Verblindung blieb sowohl in ESTEEM 1, als auch in ESTEEM 2 aufrecht, bis die Proband*innen Woche 52 erreichten, oder vorher abbrachen (34, 35). Wie in ESTEEM 1 waren auch die Ein- und Ausschlusskriterien gleich, und es war ebenfalls möglich nach Beendigung von Woche 52 optional die Therapie mit Apremilast 30 mg 2x tgl. für weitere 4 Jahre zu erhalten (34, 35).

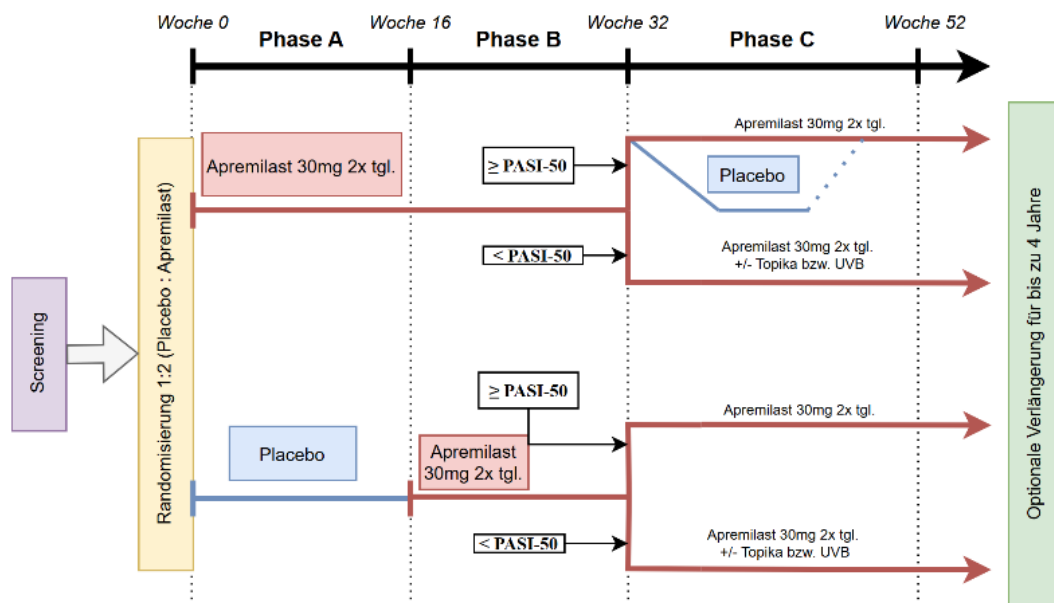


Abbildung 4: Schema des Studiendesigns von ESTEEM 2
Adaptiert nach Paul et al. (34)

3.1.1.2.2 Wirksamkeit

PEP war ebenfalls das Erreichen eines Δ PASI-75 am Ende von Phase A (Woche 16), welcher von signifikant ($P < 0,001$) mehr Patient*innen der Apremilast-Gruppe (28,8%), als von der Placebo-Gruppe (5,8%) erreicht wurde (34).

Weiters zeigten sich an Ende von **Phase A** folgende erwähnenswerte, statistisch signifikante Ergebnisse (Angaben in Klammern beziehen sich auf Apremilast 30 mg 2x tgl. vs. Placebo): sPGA-Score von ≤ 1 (20,4% vs. 4,4%), Δ PASI-50 (55,5% vs. 19,7%), Δ PASI-90 (8,8% vs. 1,5%), durchschnittliche Änderung des DLQI (-6,7 Punkte vs. -2,8 Punkte), durchschnittliche Änderung der Pruritus-VAS (-33,5mm vs. 12,2mm) (34). Eine Δ PASI-50 Antwort in Kombination mit einer DLQI-Antwort wurde ebenfalls mit statistischer Signifikanz von mehr Patient*innen der Apremilast-Gruppe erreicht (49,1% vs. 13,4%) (34). Apremilast zeigte sich in dieser Studie im Vergleich mit Placebo auch in Patient*innen mit Nagelpsoriasis, Kopfhautpsoriasis, und Palmoplantarer Psoriasis signifikant wirksam: 44,6% erreichten eine Δ NAPSI-50-Antwort, 40,9% erreichten einen ScPGA Score von ≤ 1 , und 65,4% erreichten einen PPPGA Score von ≤ 1 (34).

3.1.1.2.3 Unerwünschte Ereignisse und Sicherheit

Bei **ESTEEM 2** präsentierten sich ebenfalls als häufigste UE Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Nasopharyngitis und obere Atemwegsinfektionen, wobei die drei Erstgenannten dazu tendierten, innerhalb der ersten 2 Wochen nach Apremilasteinnahme aufzutreten (34). Die Expositionsadjustierte Inzidenzrate (EAIR) erhöhte sich bezogen auf UE unter längerer Apremilasteinnahme für insgesamt bis zu 52 Wochen im Vergleich zur placebokontrollierten Phase A nicht und es traten keine neuen UE bei längere Apremilasteinnahme bis Woche 52 in Erscheinung (34). Insgesamt präsentierte sich Apremilast in der ESTEEM 2 Studie mit einem günstigen Nutzen-Risikoprofil (34).

3.1.1.3 Weitere Arbeiten zu ESTEEM 1 und -2

Die Arbeit von Crowley et al. (74) beschreibt die Langzeitverträglichkeit und -sicherheit unter Apremilasttherapie bei Patient*innen, welche an ESTEEM 1 und 2 teilgenommen haben und im Anschluss nach Woche 52 die Therapie mit Apremilast 30 mg 2x tgl. zusätzlich für bis zu 4 weitere Jahre verlängerten. Somit konnten Daten über die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Apremilast 30 mg 2x tgl. über eine Zeitspanne von 0 bis ≥ 156 Wochen erhoben werden (74). Zusätzlich zu den oben genannten UE aus

ESTEEM 1 und 2 traten keine neuen UE unter Langzeitexposition (Woche 0 bis ≥ 156) auf, welche $\geq 5\%$ der Proband*innen betrafen (74). Apremilast zeigte im Allgemeinen ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und wurde über den Zeitraum für ≥ 156 Wochen gut vertragen (74).

Thaçi et al. (73) beschäftigten sich mit der HRQOL bei Patient*innen, die an ESTEEM 1 und ESTEEM 2 teilgenommen haben. Im Zuge der beiden ESTEEM Studien wurden bezüglich der HRQOL Daten erhoben, welche durch die Einschätzung der Teilnehmenden in Form von verschiedenen Erhebungsinstrumenten, beispielsweise durch standardisierte Scores, wie der DLQI oder der Work Limitations Questionnaire-25, berichtet wurden (73). Diese Ergebnisse zeigten in Woche 16 Verbesserungen bezüglich der HRQOL in fast allen Scores bei Patient*innen, welche in den placebokontrollierten Phasen A in die Apremilast-Gruppe randomisiert wurden (73).

Die Arbeit von Rich et al. (36) berichtet über die Studienteilnehmer*innen, die an ESTEEM 1 und -2 teilgenommen haben und an mittelschwerer bis schwerer Kopfhautpsoriasis oder an Nagelpsoriasis leiden. Apremilast 30 mg 2x tgl. reduzierte statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo das Ausmaß von Nagel- und Kopfhautpsoriasis (36).

3.1.1.4 LIBERATE

Die globale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3b-Studie LIBERATE untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast in Biologika-naiven Patient*innen mit moderater bis schwerer Plaque Psoriasis (75). Im Unterschied dazu beinhalteten ESTEEM 1 und ESTEEM 2 auch Proband*innen, welche zuvor mit Biologika therapiert wurden (29,1% von 1184 Proband*innen) (74).

3.1.1.4.1 Studiendesign

Geeignete Proband*innen wurden 1:1:1 in eine Interventionsgruppe (Apremilast 30 mg 2x tgl.), und zwei Kontrollgruppen randomisiert (75). Die erste Kontrollgruppe nahm ein Placebo ein und die zweite Kontrollgruppe (aktiver Arm) erhielt den TNF- α Inhibitor Etanercept 25 mg 1x/Woche, einen TNF- α Inhibitor (75). Die Studie umfasste, abgesehen von der Screening-Periode (Woche -5 bis 0), zwei Phasen: eine placebokontrollierte Phase (Woche 0-16), und eine Apremilast-Extensionsphase (Woche 16 – Woche 104) (75). Zu Studienbeginn wurden 250 Proband*innen randomisiert

(Placebo: 84, Apremilast: 83, Etanercept: 83) und 233 davon schlossen die placebokontrollierte Phase ab (75). PEP der Studie war das Erreichen einer Δ PASI-75 Antwort am Ende der placebokontrollierten Phase (75). Nach Erlangung des PEP erhielten die Proband*innen der beiden Kontrollgruppen ab Woche 16 Apremilast 30 mg 2x tgl., wobei bei jener Gruppe, die initial Etanercept 25 mg subkutan (s.c.) 1x/Wochen erhielt, eine Titration über eine Woche durchgeführt wurde, und bei der Placebo-Gruppe nicht (75). Studienteilnehmer*innen, die zu Woche 32 keine Δ PASI-50 Antwort aufwiesen, konnten ab diesem Zeitpunkt, nach Ermessen des Untersuchenden auch Topika mit definierten Inhaltsstoffen oder UVB-Phototherapie zusätzlich verwenden (75). Abbildung 5 zeigt grafisch das Studiendesign von LIBERATE. Wichtig ist auch hierbei zu erwähnen, dass die Studie nicht für direkte Vergleiche zwischen Etanercept und Apremilast konzipiert wurde (75).

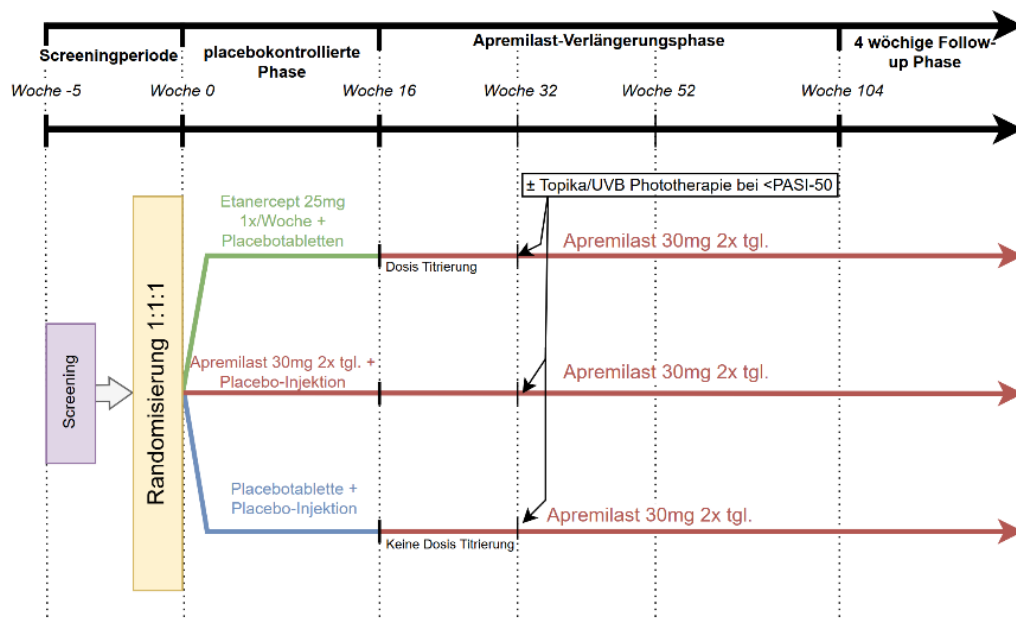


Abbildung 5: Schema des Studiendesigns von LIBERATE

Adaptiert nach Reich et al. (75)

3.1.1.2.2. Wirksamkeit

Der PEP, eine Δ PASI-75 Antwort zu Woche 16, wurde bei LIBERATE von signifikant mehr Teilnehmer*innen unter Apremilast 30 mg 2x tgl. (39,8%), beziehungsweise Etanercept 25 mg s.c. 1x/Woche (48,2%) erreicht, als unter der Gabe von Placebo (11,9%) (75). Eine durchgeführte post-hoc Analyse zeigte diesbezüglich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen Etanercept und Apremilast. Innerhalb der Apremilast-

Extensionsphase erreichten 52,7% der initialen Apremilast-Gruppe, 57,0% der initialen Etanercept-Gruppe und 53,4 % der initialen Placebo-Gruppe unter Apremilast-Einnahme einen Δ PASI-75 zu Woche 52 (75). Am Ende der Apremilast-Extensionsphase (Woche 104) erreichten 45,9 % aus der initialen Apremilast-Gruppe, 51,9% der initialen Etanercept-Gruppe, und 50,7% aus der initialen Placebo-Gruppe einen Δ PASI-75 (76). Ebenfalls zeigten sich unter Apremilast bezüglich anderer SEP, wie dem Erreichen eines sPGA ≤ 1 , oder der Δ PASI-50 Antwort signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo am Ende von Woche 16 (75). Auch verbesserten sich einige definierte Symptome der Psoriasis, wie Pruritus, sowie Kopfhaut- und Nagelbeteiligung unter Apremilast signifikant im Vergleich zu Placebo (76). Auf den DLQI bezugnehmend, erreichten in der placebokontrollierten Phase signifikant mehr Patient*innen der Apremilast-Gruppe (65,1%) eine sogenannte Minimale klinisch-relevante Differenz (MCID) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (41,7%) (75). Die MCID entspricht hierbei einer Reduktion des DLQI Score um ≥ 5 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert (75).

3.1.1.2.3. Unerwünschte Ereignisse und Sicherheit

Insgesamt zeigte sich in der LIBERATE-Studie das Sicherheitsprofil von Apremilast während der Extensionsphase (Woche 16-104) stimmig mit den vorbekannten UE, welche bereits aus den zuvor durchgeführten klinischen Phase 3 Studien ESTEEM 1 & 2, und den PALACE-Studien, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast bei Patient*innen mit PsA erforschten, vorbekannt waren (76). UE, welche in $\geq 5\%$ unter Apremilast-Exposition auftraten, glichen denen von ESTEEM 1&2 (Diarrhoe, Übelkeit, obere Atemwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Kopfschmerz und Spannungskopfschmerz) und erhöhten sich nicht unter fortlaufender Apremilast-Einnahme (76). Die Patient*innen, die am Anfang der Extensionsphase von Placebo auf Apremilast 30 mg 2x tgl., ohne eine anfängliche Dosistitration, wechselten, hatten öfters Diarrhoe (16,4%), als jene der Etanercept-Gruppe (7,6%), bei denen eine anfängliche Dosistitration bei der Umstellung auf Apremilast durchgeführt wurde (75). Diesbezüglich sollte erwähnt werden, dass bei der durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassene Arzneimittelspezialität Otezla® (Apremilast 30 mg, empfohlene Dosis: 2x/d) ein zu Therapiebeginn erforderliches Dosistitrationsschema in der Fachinformation aufgeführt ist (79). Man nimmt an, dass die Diarrhoe, welche durch PDE-4 Inhibitoren bedingt wird, aufgrund einer intrazellulären

Erhöhung der cAMP-Konzentration in Zellen der Dünndarmkrypten mit einer daraus resultierender vermehrter Sekretion von Chloridionen verursacht wird (74). Der Wechsel von Etanercept auf Apremilast zeigte keine neuen oder klinisch-bedeutsamen Sicherheitsbedenken auf und die Wirksamkeit blieb bis zum Ende der Apremilast-Extensionsphase aufrecht (76).

3.1.1.3 Weitere Phase 3 Studien

STYLE ist eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase 3b-Studie, die sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Kopfhautpsoriasis beschäftigte, welche auf mindestens eine die Kopfhaut betreffende topische Therapie nur unzureichend ansprachen beziehungsweise eine Unverträglichkeit diesbezüglich aufwiesen (77). Die Studie umfasste 303 Patient*innen, welche im Verhältnis 2:1 (Apremilast : Placebo) in eine Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert wurden, und wurde an 41 verschiedenen Standorten in Nordamerika (USA und Kanada) durchgeführt (77). Das Studiendesign bestand aus einer placebokontrollierten Phase (Woche 0-16, doppelblind) und einer offenen, nicht-verblindeten Apremilast-Extensionsphase (Woche 16-32), in der die Proband*innen aus der initialen Kontrollgruppe ebenfalls Apremilast 30 mg 2x tgl. (bei Beginn der Apremilast-Gabe stets mit initialer Dosisfindung) verabreicht bekamen (77). Der Extensionsphase folgte eine vierwöchige Follow-up Phase (Woche 32-36) ohne Apremilast-Gabe (77). PEP dieser Arbeit war eine ScPGA-Antwort, der am Ende der placebokontrollierten Phase von signifikant mehr Patient*innen der Apremilast-Gruppe erreicht wurde, als in der Placebo-Gruppe (43,3% beziehungsweise 13,7%) (77). Eine ScPGA-Antwort entspricht einer Reduktion des ScPGA Score um ≥ 2 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert (77). Die am häufigsten beobachteten UE, welche in $\geq 5\%$ der mit Apremilast behandelten Patient*innen in der placebokontrollierten Phase auftraten, waren: Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen, und Erbrechen, wobei diese mild bis moderat verliefen (77).

DISCREET, eine Phase 3, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer genitaler Psoriasis (PsG) (78). Die 289 Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 in eine Interventionsgruppe (Apremilast 30 mg 2x tgl., n=143), und eine Kontrollgruppe

(Placebo, n=145) randomisiert (78). Der Studienablauf selbst bestand aus einer placebokontrollierten Phase (Woche 0 – 16), und einer Apremilast-Extensionsphase (Woche 16-32), in der alle Proband*innen nicht-verblindet und offen mit Apremilast 30 mg 2x tgl. bis zu Woche 32 behandelt wurden (78). Der Extensionsphase folgte ein vierwöchiges Follow-up (78). PEP dieser Studie war das Erlangen eines "modified static Physician Global Assessment of Genitalia" von 0 oder 1, in Kombination mit einer Reduktion von ≥ 2 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert, bis zu Woche 16 (78). Dieses Assessmentinstrument dehnt sich über eine fünfstufige Skala von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwerwiegend) aus (78). Dieser PEP wurde von signifikant mehr Patient*innen aus dem Apremilast-Arm, als aus dem Kontrollarm (39,6% vs. 19,5%) erreicht. Die häufigsten UE, die in $\geq 5\%$ der Proband*innen auftraten, waren Diarrhoe, Kopfschmerzen, Übelkeit, und Nasopharyngitis, was sich mit dem vorbekannten Profil der UE von Apremilast deckt (78). Hierbei zeigten sich die meisten auch von geringem beziehungsweise moderatem Ausmaß (78).

3.1.2 Die Rolle von Apremilast in den Leitlinien

Apremilast wurde in den USA erstmals am 21.03.2014 für die Therapie der PsA unter dem Handelsnamen Otezla[®] durch die FDA zugelassen (80). Kurze Zeit später wurde Otezla[®] im September 2014 durch die FDA auch für die Therapie von mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie infrage kommen, bewilligt (81).

In der Europäischen Union (EU) wurde für Otezla[®] erstmals am 15.01.2015 für die Therapie der PsA und PsV eine Marktzulassung erteilt (82, 83). Die Indikationsstellung im Kontext von Psoriasis wurde im European Public Assessment Report (EPAR), dem öffentlichen Beurteilungsbericht der EMA, wie folgt wörtlich übersetzt, bezeichnet: „Mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die auf andere systemische Therapien wie Cyclosporin, Methotrexat oder Psoralen-UV-A (PUVA) Therapie nicht angesprochen haben, für die diese kontraindiziert sind oder die diese nicht vertragen“ (83).

In der zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit aktuellen Leitlinie der DDG wird Apremilast bei chronischer mittelschwerer bis schwerer PsV unter folgenden Umständen empfohlen: Mittelschwere bis schwere PsV, wenn konventionelle systemische

Therapeutika keinen Therapieerfolg brachten, beziehungsweise unverträglich oder kontraindiziert sind, und der Wunsch nach einer oralen Therapie besteht (30).

In der gemeinsamen Leitlinie der AAD und NPF (55) wird Apremilast ebenfalls für Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, gemäß der Schweregraddefinition der AAD und NPF (siehe Kapitel 1.1.5.1), empfohlen. Eine Differenzierung zwischen Erstlinien-, oder Zweitlinientherapie, wie es in der Leitlinie der DDG (30) stattfindet, wird in der Leitlinie der AAD und NPF (55) allerdings nicht beschrieben.

In der Leitlinie des EDF, welche die zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit aktuellste Leitlinie darstellt, findet Apremilast nach Ungeeignetheit der KST und nach individueller Begutachtung der Gesamtsituation als eine der Optionen der Zweitlinientherapie bei mittelschwerer bis schwerer PsV Erwähnung (54).

3.2 Tofacitinib

3.2.1 Phase 3 Studien

3.2.1.1 OPT Pivotal 1 und OPT Pivotal 2

Die beiden Studien OPT Pivotal 1 (OPT 1) und OPT Pivotal 2 (OPT 2) waren zwei randomisierte, placebokontrollierte, Phase 3 Studien, welche die Wirkung von oralem Tofacitinib bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer PsV untersuchten (84). Diese multizentrischen Studien fanden in 74 (OPT 1) und 94 (OPT 2) verschiedenen Zentren aus diversen Ländern statt (84).

3.2.1.1.1 Studiendesign

Das Studiendesign von OPT 1 und OPT 2 war identisch: Die geeigneten Patient*innen wurden anfangs zu Tofacitinib 10 mg 2x tgl., Tofacitinib 5 mg 2x tgl., und Placebo im Verhältnis 2:2:1 randomisiert (84). Einschlusskriterien waren: Alter ≥ 18 Jahre, PsV-Diagnose seit ≥ 12 Monaten, PASI-Score ≥ 12 , betroffene BSA $\geq 10\%$, und einen PGA-Score von 3 oder 4 (entspricht mittelschwer oder schwer auf der fünfstufigen Skala, wobei 0 erscheinungsfrei, und 4 schwere Psoriasis bedeuten) (84). PEP dieser Studien waren das Erlangen eines PGA von 0 oder 1 (entspricht „erscheinungsfrei“ beziehungsweise „fast erscheinungsfrei“) und das Erlangen eines Δ PASI-75 bis zu Woche 16 (84). Nach Woche 16 wurden jene Patient*innen, die Placebo erhielten, erneut in zwei Gruppen randomisiert: Die eine erhielt ab diesem Zeitpunkt Tofacitinib 10 mg 2x tgl., und die andere Tofacitinib 5 mg 2x tgl. bis zu Woche 52 (84). Jene Patient*innen, die bis zu Woche 28 keinen Δ PASI-75, beziehungsweise keine PGA-Antwort (PGA von 0 oder 1), erreichten, wurden ausgeschlossen (84). Jene Patient*innen, welche das Ende der Studien (Woche 52) erreichten, konnten bei entsprechender Eignung entweder an einer open-label Verlängerungsstudie (LTE) mit Tofacitinib oder an dem zwei- bis vierwöchigen Follow-Up teilnehmen (84). In Abbildung 6 ist das Studiendesign von OPT 1 und OPT 2 grafisch veranschaulicht.

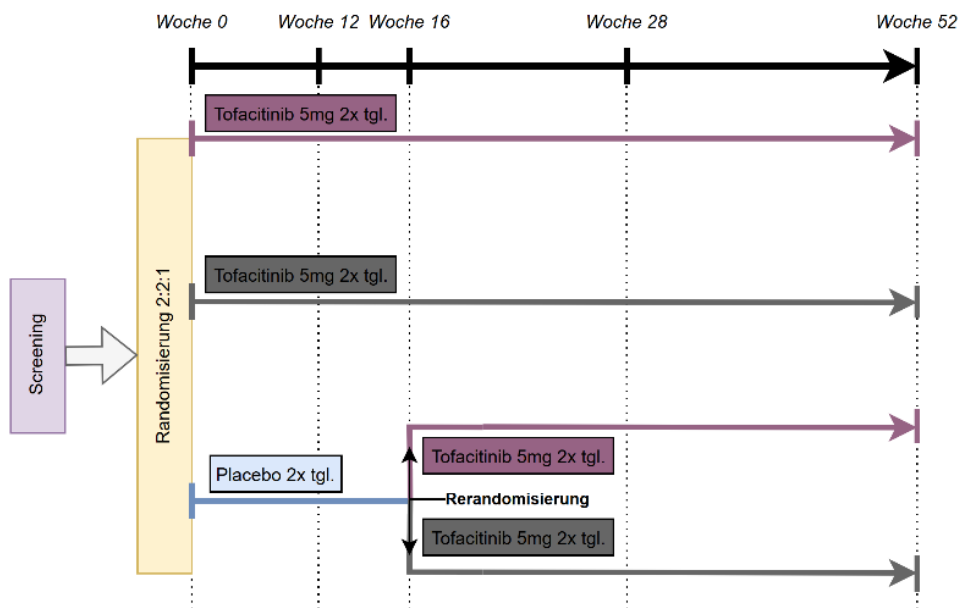


Abbildung 6: Schema des Studiendesigns von OPT 1 und 2.

Adaptiert nach Papp et al. (85)

3.2.1.1.2 Wirksamkeit

Bezugnehmend auf die beiden PEP von OPT 1 und 2, wurden folgende Ergebnisse erzielt: Insgesamt wurden in OPT 1 und OPT 2 bis zu Woche 16 745 Patient*innen mit Tofacitinib 5 mg 2x tgl., 741 mit Tofacitinib 10 mg 2x tgl., und 373 mit Placebo behandelt (84).

In **OPT 1** erreichten signifikant mehr Patient*innen bis zu Woche 16 eine PGA-Antwort, oder einen Δ PASI-75, welche mit Tofacitinib 5 mg 2x tgl. (PGA-Antwort : 41,9%; Δ PASI-75: 39,9%) oder Tofacitinib 10 mg 2x tgl. (PGA-Antwort: 59,2%; Δ PASI-75: 59,2%) behandelt wurden, im Vergleich mit jenen unter Placebo (PGA-Antwort: 9,0%; Δ PASI-75: 6,2%) (84).

In **OPT 2** zeichneten sich vergleichbare Ergebnisse ab, wobei ebenfalls signifikant mehr Patient*innen bis Woche 16 eine PGA-Antwort oder einen Δ PASI-75 erreichten, welche mit Tofacitinib 5 mg 2x tgl. (PGA-Antwort : 46,0%; Δ PASI-75: 46,0%) oder Tofacitinib 10 mg 2x tgl. (PGA-Antwort: 59,1%; Δ PASI-75: 59,6%) behandelt wurden, im Vergleich mit jenen, die mit Placebo (PGA-Antwort: 10,9%; Δ PASI-75: 11,4%) behandelt wurden (84).

Eine Δ PASI-90 Antwort bis Woche 16, was einen SEP von OPT 1 beziehungsweise OPT 2 darstellt, wurde von 39,4% beziehungsweise 38,8% (Tofacitinib 10 mg 2x tgl.), und von

19,8% beziehungsweise 24,8% (Tofacitinib 5 mg 2x tgl.) der Patient*innen unter Tofacitinib erreicht, im Vergleich zu 0,6% beziehungsweise 5,2% unter Placebo, wobei die Unterschiede zu Placebo ebenfalls in beiden Studien statistisch signifikant waren (84).

Merola et al. (86) untersuchten im Zuge einer Post-hoc Analyse die Wirksamkeit von Tofacitinib bei Patient*innen mit Nagelpsoriasis, welche bei OPT 1 und OPT 2 teilnahmen. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo in allen Gruppen, die mit Tofacitinib (5 mg 2x tgl. oder 10 mg 2x tgl.) behandelt wurden, im bezüglichen einer Δ NAPSI-50, Δ NAPSI-75, und Δ NAPSI-100 Antwort bis zu Woche 16 (86). Beispielsweise erreichten 16,9% und 28,1% einen Δ NAPSI-75 unter Tofacitinib 5mg 2x tgl. beziehungsweise Tofacitinib 10mg 2x tgl., als unter Placebo (6,8%) (86).

Papp et al. (85) berichten über die Langzeitwirkung und Sicherheit von Patient*innen, die mit Tofacitinib im Zuge von OPT 1 und 2 behandelt wurden und an der LTE teilnahmen. Alle Patient*innen, die ≥ 12 Wochen an OPT 1 oder OPT 2 teilnahmen, konnten an dieser nicht verblindeten, offenen LTE teilnehmen (85). Patient*innen, die in OPT 1 oder -2 bis zu Woche 18 keine Δ PASI-75 Antwort oder PGA-Antwort erreichten, wurden zwar aus OPT 1, beziehungsweise OPT 2 abgezogen, hatten aber die Option bei dieser LTE teilzunehmen (85). Jene Proband*innen, die an der LTE teilnahmen, bekamen innerhalb der ersten drei Monate der LTE Tofacitinib 10 mg 2x tgl. verabreicht (85). Anschließend konnten die Studienärzte bei jedem Kontrollbesuch, der alle 3 Monate stattfand, die Dosis (Tofacitinib 5 mg 2x tgl., oder Tofacitinib 10 mg 2x tgl.), nach Ermessen und auf Basis der Einschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit, ändern (85). Die Wirksamkeit wurde über eine Dauer von bis zu 2 Jahren im Zuge der geplanten Kontrollbesuche bewertet (85).

Insgesamt nahmen 1859 Patient*innen an OPT 1 und 2 teil, 1021 davon erreichten Woche 52, und 1409 Patient*innen nahmen an der LTE teil (85). Zum Zeitpunkt des Stichtags der Datenerhebung der Arbeit von Papp et al. (85) wurden noch 990 im Zuge der LTE mit Tofacitinib behandelt (85). Von jenen Patient*innen, welche in OPT 1 und 2 unter Tofacitinib bis Woche 16 eine Δ PASI75-Antwort erreichten, konnten 74,1% (Tofacitinib 5 mg 2x tgl.), beziehungsweise 79,4% (Tofacitinib 10 mg 2x tgl.) die Δ PASI-75 Antwort bis zu Woche 52 beibehalten (85). Die Δ PASI-75 Antwort wurde weiters von dem meisten Patient*innen über 24 Monate hinweg aufrechterhalten (85). Ähnliche Ergebnisse konnten bezüglich der PGA-Antwort beobachtet werden: Von denjenigen, welche in Woche 16 eine

PGA- Antwort erreichten, konnten 62,0% (Tofacitinib 5 mg 2x tgl.) beziehungsweise 71,6% (Tofacitinib 10 mg 2x tgl.) die PGA-Antwort bis Woche 52 aufrechterhalten (85). Auch hier wurde von den meisten die PGA-Antwort über 24 Monate beibehalten (85).

3.2.1.1.3 Unerwünschte Ereignisse und Sicherheit

Insgesamt wurden beide Dosierungen von Tofacitinib über in der placebokontrollierten Phase (Woche 0-16) beider Studien gut vertragen (84). Das häufigste UE in OPT 1 und -2 stellte hierbei Nasopharyngitis dar, welches in OPT 1 unter Placebo geringgradig häufiger auftrat als in den Interventionsgruppen (84). In OPT 2 hingegen trat Nasopharyngitis geringgradig häufiger in den Interventionsgruppen auf (84). Unter den am häufigsten aufgetretenen UE (Woche 0-16) waren weiters: obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, erhöhte Blutwerte der Kreatininkinase und Hypercholesterinämie (84). Insgesamt über beide Studien betrachtet war der Anteil an schwerwiegenden UE, Infektionen, bösartigen Krebserkrankungen, und Abbrüche aufgrund von UE gering (84). Erwähnenswert hierbei ist aber, dass in beiden Studien Herpes Zoster deutlich häufiger in jenen Gruppen auftrat (insgesamt 12 Fälle), welche mit Tofacitinib behandelt wurden, im Gegensatz zu jenen mit Placebo (keine Fälle) (84). Alle Fälle von Herpes Zoster verliefen jedoch leicht oder mittelschwer, und heilten allesamt aus (84).

Ähnliche, die Sicherheit betreffende Ergebnisse, konnte die bereits oben erläuterte Arbeit von Papp et al. (85) zeigen: Als häufigste UE wurden in dieser Arbeit Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfektionen, Erhöhung der Blutwerte von Kreatininkinase, Kopfschmerzen, Hypercholesterinämie, Arthralgie, Harnwegsinfektionen, Diarrhoe, Hyperlipidämie, Hypertension, und Grippe angeführt (85). Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 33 Monaten traten bei 10,1 % der Patient*innen schwerwiegende UE auf, und 10,7 % der Proband*innen brachen die Studie infolge von UE vorzeitig ab (85).

3.2.1.2 OPT Compare

3.2.1.2.1 Studiendesign

OPT Compare ist eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase 3 Studie, welche orales Tofacitinib in zwei verschiedenen Dosen (5 mg und 10 mg 2x tgl.) mit hochdosiertem Etanercept und Placebo über 12 Wochen hinweg verglich (87). Ziel dieser Studie war das Aufzeigen einer Nichtunterlegenheit von Tofacitinib gegenüber Etanercept, aber auch der Nachweis von Wirksamkeit gegenüber Placebo bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis (87). 1106 geeignete Proband*innen wurden 3:3:3:1 in die vier Gruppen: Tofacitinib 5 mg 2x tgl. (330 Proband*innen), Tofacitinib 10 mg 2x tgl. (332 Proband*innen), Etanercept 50 mg s.c. 2x/Woche (335 Proband*innen), und Placebo (108 Proband*innen) randomisiert (87). Die Studiendauer betrug 12 Wochen und die beidem PEP stellten das Erreichen einer Δ PASI-75 Antwort, oder das Erreichen eines PGA von 0 („erscheinungsfrei“) oder 1 („fast erscheinungsfrei“) auf der 5-stufigen PGA-Skala dar (87).

3.2.1.2.2 Wirksamkeit

Eine Δ PASI-75 Antwort bis zu Woche 12 wurde von 39,5% (Tofacitinib 5 mg 2x tgl.), 63,6% (Tofacitinib 10 mg 2x tgl.), 58,8% (Etanercept 50 mg s.c. 2x/Woche), und 5,6% (Placebo) der Patient*innen in den jeweiligen Gruppen erreicht (87). Ein PGA Score von 0 oder 1 wurde von 47,1% (Tofacitinib 5 mg 2x tgl.), 68,2% (Tofacitinib 10 mg 2x tgl.), 66,3% (Etanercept 50mg s.c. 2x/Woche), und 15,0% (Placebo) Patient*innen der jeweiligen Gruppe bis zu Woche 12 erreicht (87). Eine Nichtunterlegenheit gegenüber Etanercept und eine Überlegenheit gegenüber Placebo konnte für die Gruppe, die Tofacitinib 10 mg 2x tgl. erhielt, in beiden PEP betätigt werden (87). Bei jener Gruppe, die Tofacitinib 5 mg 2x tgl. erhielt, konnte bezüglich der beiden PEP jedoch nur die Überlegenheit gegenüber Placebo, aber nicht die Nichtunterlegenheit gegenüber Etanercept 50 mg s.c. 2x/Woche belegt werden (87).

Valenzuela et al. (88) untersuchten die HRQOL innerhalb der OPT Compare Studie. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante durchschnittliche (nach der Methode der kleinsten Quadrate) Besserung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert zu Studienanfang unter Tofacitinib (5 mg 2x tgl. und 10 mg 2x tgl.) oder Etanercept, im Vergleich zu

Placebo (88). Außerdem erreichten im Vergleich zu Placebo (7,8%) signifikant mehr Patient*innen in den Gruppen mit Tofacitinib 5 mg 2x tgl. (30,9%), Tofacitinib 10 mg 2x tgl. (47,3%), und Etanercept 50mg s.c. 2x/Woche (43,6%) einen DLQI Score von 0 oder 1 (88).

3.2.1.2.3 Unerwünschte Ereignisse und Sicherheit

Es gab insgesamt wenige Abbrüche aufgrund von UE und die kleine Anzahl an Patient*innen, die abbrachen, war vergleichbar unter den Studiengruppen (87). Die häufigsten UE waren Infektionen, und darunter vor allem Nasopharyngitis und obere Atemwegsinfektionen (87). Erhöhte Blutwerte bezüglich der Cholesterinwerte (LDL und HDL) und erhöhte Werte der Kreatininkinase, welche aber nicht mit Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht wurden, zeigten sich häufiger bei Patient*innen der beiden Tofacitinib Gruppen (87). Geringgradige durchschnittliche Erniedrigungen des Hämoglobinwertes zeigten sich ebenfalls in den mit Tofacitinib behandelten Gruppen (87).

3.2.2 Die Rolle von Tofacitinib in den Leitlinien

Tofacitinib wurde unter dem Handelsnamen Xeljanz® erstmals am 22.03.2017 durch die EMA zugelassen (89), jedoch nur für die Therapie von mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis (90). Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit besteht ebenfalls eine Zulassung durch die EMA für PsA, ankylosierende Spondylitis, Colitis ulcerosa und für juvenile idiopathische Arthritis, jedoch nicht für PsV (91).

Die FDA erteilte erstmals die Zulassung für Xeljanz® am 11.06.2012 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis (92). Die Zulassung wurde hier ebenfalls auf folgende Indikationen erweitert: PsA, ankylosierende Spondylitis, Colitis ulcerosa, und juvenile idiopathische Arthritis, jedoch ebenfalls nicht für PsV (93). Die FDA lehnte die Genehmigung von Tofacitinib (Xeljanz®) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren PsV im Oktober 2015 ab (94, 95). In der Stellungnahme von Pfizer, dem Hersteller von Xeljanz®, bezüglich des Antwortschreibens der FDA, das auf die angefragte Zulassungserweiterung für PsV folgte, wurde auf zusätzlich notwendige Sicherheitsanalysen verwiesen, ohne dabei näher ins Detail zu gehen (95).

In der zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit aktuellen Leitlinie der DDG (30) findet Tofacitinib keine Erwähnung im Sinne einer Therapieempfehlung. Dies dürfte dem oben beschriebenen Umstand geschuldet sein, dass Tofacitinib (Xeljanz®) bis zum aktuellen

Zeitpunkt keine offizielle Zulassung für die Therapie von PsV, weder durch die EMA noch durch die FDA, besitzt (91, 93).

In der Leitlinie der AAD und NPF (55) wird angegeben, dass Tofacitinib als therapeutische Option bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis erwogen werden kann, allerdings mit dem Hinweis darauf, dass keine Zulassung seitens der FDA für diese Indikation erteilt wurde (55).

In der aktuellen Leitlinie des EDF (54) findet sich bezüglich Tofacitinib keine explizite Empfehlung für die Therapie bei PsV, jedoch eine kurze Erwähnung, dass dieser Wirkstoff für PsA zugelassen ist und auch bei PsV einen Nutzen aufzeigen könnte.

3.3 Deucravacitinib

3.3.1 Phase 3 Studien

3.3.1.1 POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2

3.3.1.1.1 Studiendesign

POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2 sind zwei randomisierte, doppelblinde, durch Placebo- und aktiven Wirkstoff kontrollierte Phase 3 Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis untersuchten (96, 97). Diese beiden Studien umfassten eine Studiendauer von je 52 Wochen (96, 97). Nach Abschluss der 52 Wochen bestand bei beiden Studien die Möglichkeit an einer Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE) teilzunehmen (98). Geeignet waren Patient*innen ≥ 18 Jahre, welche vor dem Screening seit 6 Monaten oder länger an mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis (sPGA ≥ 3 , PASI > 12 , betroffene BSA $\geq 10\%$) leiden (96, 97). Vor Studienbeginn wurden die Proband*innen der beiden Studien im Verhältnis 2:1:1 zu Deucravacitinib 6 mg 1x tgl., Placebo, oder Apremilast 30 mg 2x tgl. randomisiert (96, 97). Die beiden primären Endpunkte der beiden Studien waren eine Δ PASI-75 Antwort und ein sPGA ≤ 1 unter Deucravacitinib im Vergleich zu Placebo bis zu Woche 16 (96, 97). Nach der Placebo- und Apremilast-kontrollierten Phase (Woche 0-16) unterscheiden sich beide Studien bezüglich des weiteren Studiendesigns:

Bei **POETYK PSO-1** wurde bei den Patient*innen, die initial zu Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. randomisiert wurden, die Therapie bis zu Woche 52 fortgesetzt (96). Jene Patient*innen, die initial bei der Randomisierung zu Placebo zugeteilt wurden, erhielten ab Woche 16 Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. bis zu Woche 52 (96). Jene, die zu Beginn zu Apremilast 30 mg 2x tgl. randomisiert wurden, und bis zu Woche 24 keinen Δ PASI-50 erreichten, wechselten bis zu Woche 52 auf Deucravacitinib 6 mg 1x tgl., und jene, die einen Δ PASI-50 bis Woche 24 unter Apremilast 30 mg 2x tgl. erreichten, nahmen Apremilast weiter bis zu Woche 52 ein (96).

Bei **POETYK PSO-2** war das weitere Vorgehen wie folgt: Die Patient*innen, die initial zu Placebo randomisiert wurden, wechselten ebenfalls in Woche 16 auf Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. bis zu Woche 52 (97). Jene, die initial zu Deucravacitinib randomisiert wurden, und bis zu Woche 24 einen Δ PASI-75 oder größer aufzeigten, wurden erneut im Verhältnis

1:1 randomisiert, wobei die eine Hälfte ab diesem Zeitpunkt ein Placebo (Deucravacitinib wurde abgesetzt), und die andere Hälfte weiter Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. bis zu Woche 52 einnahm (97). Diejenigen Patient*innen, die initial zu Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. randomisiert wurden, und zu Woche 24 keinen Δ PASI-75 aufwiesen, nahmen Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. weiter bis zu Woche 52 ein (97). Diejenigen Patient*innen, welche initial zu Apremilast randomisiert wurden, und keinen Δ PASI-75 aufzeigten, wechselten ebenfalls auf Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. (97). Jene der initialen Apremilast-Gruppe, die zu Woche 24 einen Δ PASI-75 erreichten, wechselten in Woche 24 auf Placebo (97). Bei allen Patient*innen aus allen Gruppen von POETYK PSO-2, die in Woche 24 auf Placebo wechselten, aber im weiteren Verlauf unter Placebo einen Rückfall verzeichneten, wurde Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. eingeleitet (97). Unter einem Rückfall wurde diesbezüglich ein Verlust von $\geq 50\%$ von derjenigen Verbesserung des PASI verstanden, welche bis zu Woche 24 erreicht wurde (97). Zur einfacheren Nachvollziehbarkeit wurde das Studiendesign von POETYK PSO-2 in Abbildung 7 grafisch dargestellt.

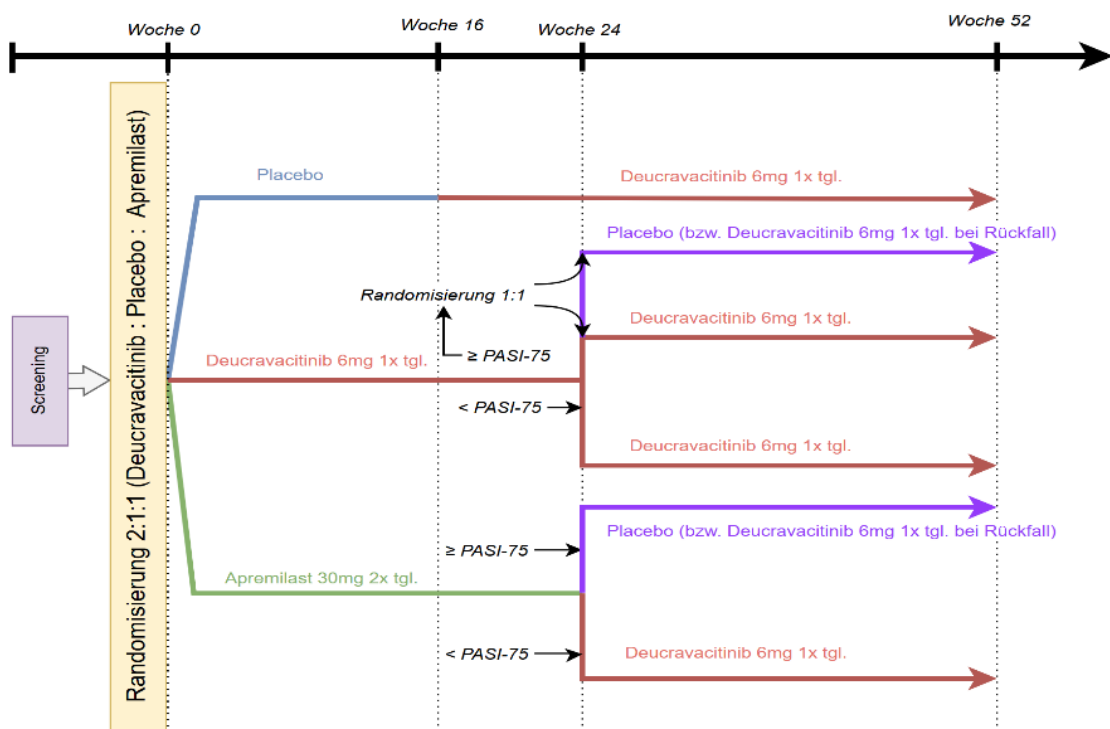


Abbildung 7: Schema des Studiendesigns von POETYK PSO-2.
Adaptiert nach Strober et al. (97)

3.3.1.1.2 Wirksamkeit

Bei **POETYK PSO-1** wurden anfangs insgesamt 666 Patient*innen zu Deucravacitinib (332 Proband*innen), Placebo (166 Proband*innen) oder Apremilast (168 Proband*innen) randomisiert (96).

Ein Δ PASI-75 bis zu Woche 16 konnte von signifikant mehr Patient*innen unter Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. erreicht werden (58,4%) als unter Placebo (12,7%), oder Apremilast 30 mg 2x tgl. (35,1%) (96). Ebenfalls konnte von signifikant mehr Proband*innen ein sPGA von ≤ 1 unter Deucravacitinib (53,6%) erreicht werden, als unter Placebo (7,2%) oder Apremilast (32,1%) (96). Unter kontinuierlicher Deucravacitinib Therapie konnten diese Ansprechraten bis Woche 52 aufrechterhalten werden (96). Darüber hinaus wurde unter Deucravacitinib häufiger ein Δ PASI-90 und ein Δ PASI-100 erreicht, als unter Apremilast oder Placebo (96).

Bei **POETYK PSO-2** wurden initial 1020 Proband*innen randomisiert, wobei 255 Proband*innen zu Deucravacitinib 6 mg 1x tgl., 255 zu Placebo und 254 zu Apremilast 30 mg 2x tgl. randomisiert wurden (97). Bezüglich der beiden PEP erreichten auch hier signifikant mehr Patient*innen einen Δ PASI-75 unter Deucravacitinib (53%) als unter Placebo (9,4%), und ebenfalls signifikant mehr Patient*innen einen sPGA von ≤ 1 unter Deucravacitinib (49,5%) als unter Placebo (8,6%) bis zu Woche 16 (97). 80,4% derjenigen Patient*innen, die zu Woche 24 eine Δ PASI-75 Antwort aufzeigten, und anschließend weiter bis Woche 52 Deucravacitinib verabreicht bekamen, konnten den Δ PASI-75 auch bis zu Woche 52 aufrecht erhalten (97). Im Vergleich dazu hielten nur 31,3% der Patient*innen, welche unter Deucravacitinib in Woche 24 einen Δ PASI-75 aufzeigten, und anschließend wieder ein Placebo verabreicht bekamen, bis zu Woche 52 die Δ PASI-75 Antwort aufrecht (97). Ebenfalls wurde Deucravacitinib mit höheren Δ PASI-90 und Δ PASI-100 Ansprechraten assoziiert, als Apremilast oder Placebo (97).

3.3.1.1.3 Unerwünschte Ereignisse und Sicherheit

POETYK PSO-1:

Insgesamt zeigte sich das Auftreten von UE ähnlich zwischen den drei Behandlungsgruppen (96). Häufigste UE unter Deucravacitinib waren hierbei Nasopharyngitis und obere Atemwegsinfektionen, sowie Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe, wobei die drei zuletzt genannten deutlich häufiger unter Apremilast, als unter

Deucravacitinib auftraten (96). Die expositionsadjustierte Inzidenzrate schwerwiegender UE war zwischen den Gruppen innerhalb Woche 0 bis 52 vergleichbar und Abbrüche aufgrund von UE zeigten sich unter Deucravacitinib seltener, als unter Apremilast oder Placebo (96). Zudem zeigten sich keine klinisch relevanten Auffälligkeiten bezüglich der Laborparameter (96).

POETYK PSO-2:

Insgesamt betrachtet zeigten sich die Häufigkeiten von UE ebenfalls vergleichbar zwischen den Gruppen (97). Parallel zu POETYK PSO-1 zeigten sich auch hier in der placebokontrollierten Phase (Woche 0-16) als häufigste UE Nasopharyngitis und obere Atemwegsinfektionen bei den mit Deucravacitinib behandelten Patient*innen, und Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe vor allem bei mit Apremilast behandelten Patient*innen (97). Gleichfalls zeigten sich schwerwiegende UE ausgeglichen zwischen den Gruppen und verblieben gleichsam insgesamt selten (97). Bei den Laborparametern zeigten sich keine klinisch relevanten Änderungen (97). Auffällige Laborbefunde zeigten sich flüchtig und resultierten nicht in einer Unterbrechung oder Abbruch der Medikamenteneinnahme (97).

POETYK LTE:

Patient*innen konnten, nachdem sie die Studiendauer von 52 Wochen in POETYK PSO-1 oder -2 abgeschlossen hatten, an der vorab festgelegten, open-label Verlängerungsstudie „POETYK LTE“ teilnehmen (98). Jeder Proband, der mindestens eine Dosis Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. im Zuge von POETYK PSO-1, -2, oder der LTE verabreicht bekam, wurde in die Bewertung der Sicherheit miteinbezogen (98). Die Wirksamkeit wurde anhand der gepoolten Daten jener Patient*innen ermittelt, welche in POETYK PSO-1 oder -2 vom ersten Tag an Deucravacitinib 6 mg 1x tgl. erhielten, und anschließend an der LTE teilnahmen (98). Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Langzeitanwendung von Deucravacitinib die klinische Ansprechrate, welche zu Beginn von POETYK LTE vorhanden war, für bis zu insgesamt drei Jahren aufrechterhalten werden konnte (98). Ohne Berücksichtigung von COVID-19, da diese Erkrankung pandemiebedingt vermehrt in dieser Zeit auftrat, zeigte sich eine vergleichbare oder sogar erniedrigte Rate bezüglich der zuvor beobachteten, häufigsten UE Nasopharyngitis und obere Atemwegsinfektionen (98). Die Rate an schwerwiegenden UE und UE von besonderem Interesse (bspw.

Malignome, Herpes zoster, etc.) verblieb niedrig und zeigte sich vergleichbar zwischen dem einjährigen und dreijährigen Zeitraum (98).

3.3.1.2 Weitere Arbeiten

Armstrong et al. (99) thematisierten die Wirksamkeit im Hinblick auf HRQOL, wie dem DLQI, und dem Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) unter Patient*innen, welche bei POETYK PSO-1 und -2 teilnahmen. In beiden Studien zeigten Patient*innen unter Deucravacitinib deutliche, durchschnittliche Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des gesamt Scores des DLQI und des PSSD bis zu Woche 16 (99). Diese Verbesserungen konnten unter fortlaufender Einnahme von Deucravacitinib bis zu Woche 52 aufrecht erhalten werden (99).

Eine Metaanalyse von Armstrong et al. (100), welche Deucravacitinib mit anderen systemischen Therapien bei mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis verglich, zeigte, dass Deucravacitinib unter den nicht-Biologika die höchsten Δ PASI-75 Ansprechraten verzeichnen konnte, und dass das Langzeit-Ansprechen (44 - 60 Wochen Therapiedauer) in Bezug auf den Δ PASI-75 mit den Biologika der ersten Generation (Adalimumab, Ustekinumab) vergleichbar ist (100). Im Vergleich zu den anderen, oral verfügbaren, systemischen Therapeutika Methotrexat und Apremilast zeigte Deucravacitinib die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Δ PASI-75 Antwort über alle Zeitpunkte (Kurzzeitwirksamkeit: 10-16 Wochen, Mittelfristige Wirksamkeit: 24-28 Wochen, Langzeitwirksamkeit: 44 - 60 Wochen) hinweg (100).

Balauvelt et al. (101) beschäftigten sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Kopfhautpsoriasis, die bei POETYK PSO-1 und -2 teilgenommen hatten, welche insgesamt 64% der Gesamtzahl der Proband*innen dieser beiden Studien ausmachten (101). Auch hierbei zeigte sich Deucravacitinib über mehrere, die Kopfhaut betreffende Evaluierungsinstrumente signifikant wirksamer als Placebo oder Apremilast (101).

3.3.2 Die Rolle von Deucravacitinib in den Leitlinien

Deucravacitinib wurde erstmals am 09.09.2022 durch die FDA unter dem Produktnamen SOTYKTU[®] für die Therapie vom mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis bei Erwachsenen, welche für eine systemische Therapie oder Phototherapie infrage kommen, zugelassen (102, 103). Gleichfalls wurde SOTYKTU[®] am 24.03.2023 durch die EMA

ebenfalls für Patient*innen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, genehmigt (104, 105).

Zum Zeitpunkt des Verfassens der Arbeit findet Deucravacitinib weder eine Erwähnung in der aktuellen Leitlinie der DDG (30), noch in der aktuellen, gemeinsamen Leitlinie der AAD und NPF (55). Dies dürfte dem geschuldet sein, dass diese beiden Leitlinien vor der erstmaligen Zulassung von Deucravacitinib publiziert worden sind. In der Leitlinie des EDF für die systemische Therapie der PsV findet Deucravacitinib als eines der Erstlinientherapeutika bei Versagen beziehungsweise Ungeeignetheit von KST Anwendung (54). Diese Empfehlung dürfte sich in naher Zukunft ebenfalls in der zukünftigen Leitlinie der DDG wiederfinden, da diese eine nationale Adaption der Leitlinie des EDF darstellt.

3.4 Wirksamkeit der Small Molecules im Vergleich zu Biologika

Diverse systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen beschäftigten sich bereits mit der Wirksamkeit der unterschiedlichen systemischen Therapieoptionen bei PsV.

Armstrong et al. (106) zeigten, dass die Biologika Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, und Risankizumab-rzaa die höchsten Δ PASI-75, Δ PASI-90 und Δ PASI-100 Ansprechraten bezüglich der Kurzzeit- und Langzeitwirksamkeit erreichen konnten (106). Zur

Verdeutlichung: Die Therapie mit Risankizumab-rzaa erreichte eine geschätzte Δ PASI-75 Ansprechraten von 89,2% (95%-KI: 86,9-91,3) bezogen auf die Kurzzeit-Wirksamkeit (entspricht der Δ PASI-Reduktion innerhalb von 10 bis 16 Wochen), wohingegen mit Apremilast lediglich 30,8% (95%-KI: 26,8-35,0) erreicht werden konnten (106).

Ähnliche Ergebnisse konnte Sbidian et al. (63) in deren großangelegten Cochrane Metaanalyse für die systemischen Therapien bei chronischer Plaque Psoriasis berichten, wo sich Biologika im Vergleich zu Placebo als die wirksamsten Therapieoptionen für das Erreichen einer Δ PASI-90 Antwort zeigten, allen voran die Wirkstoffe Infliximab, Bimekizumab, Ixekizumab und Risankizumab. Vergleichbare Ergebnisse wurden bezüglich anderer, die Wirksamkeit betreffender Parameter, wie der Δ PASI-75 Antwort, erzielt (63).

Stein Gold et al. (107) verglichen im Zuge der IMMpulse Studie, einer randomisierten, open-label Phase 4 Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast und

Risankizumab bei Patient*innen mit mittelschwerer PsV. Die beiden PEP bis zu Woche 16, ein Δ PASI-90 und ein sPGA ≤ 1 , wurde unter Risankizumab (150 mg s.c. 1x an Tag 0 und 1x an Tag 28) von 55,9% bzw. 75,4%, und unter Apremilast (30 mg 2x tgl.) von 5,1% bzw. 18,4 der Patient*innen, erreicht (107). Parallel dazu erlangten 84,7% unter Risankizumab, und 18,8% unter Apremilast einen Δ PASI-75 bis zu Woche 16 (107). Wie schon erwähnt, konnten Armstrong et al. (100) in ihrer Netzwerk-Metaanalyse zeigen, dass Deucravacitinib vergleichbare Langzeit-Ansprechraten wie Biologika der ersten Generation verzeichnen konnte (siehe Kapitel 3.3.1.2). Jedoch zeigte sich in der gleichen Arbeit, dass die Anti-IL-23 Biologika Guselkumab und Risankizumab, sowie die meisten anti-IL17 Biologika bezogen auf den gleichen Zeitraum der Langzeitwirksamkeit (44-60 Wochen Therapiedauer) deutlich besser abschnitten als Deucravacitinib (100). In Tabelle 1 wurde eine Übersicht bezüglich der Δ PASI-75, Δ PASI-90 und sPGA 0/1 Ansprechraten der in dieser Arbeit thematisierten Phase 3 Studien, welche sich mit SM beschäftigten, angefügt.

Studie (n)	Wirkstoff (Dosierung)	ΔPASI-75 in Woche 16 (Placebo)	ΔPASI-90 in Woche 16 (Placebo)	sPGA 0/1 in Woche 16 (Placebo)
LIBERATE (75) (n=250)	Apremilast (30 mg 2x tgl.)	39,8% (11,9%)	14,5% (3,6%)	21,7% (3,6%)
ESTEEM 1 (35) (n=844)	Apremilast (30 mg 2x tgl.)	33,1% (5,3%)	9,8% (0,4%)	21,7% (3,9%)
ESTEEM 2 (34) (n=411)	Apremilast (30 mg 2x tgl.)	28,8% (5,8%)	8,8% (1,5%)	20,4% (4,4%)
OPT Pivotal 1 (84) (n=901)	Tofacitinib (5 mg 2x tgl.)	39,9% (6,2%)	19,8% (0,6%)	41,9% (9,0%)
OPT Pivotal 1 (84) (n=901)	Tofacitinib (10 mg 2x tgl.)	59,2% (6,2%)	39,4% (0,6%)	59,2% (9,0%)
OPT Pivotal 2 (84) (n=960)	Tofacitinib (5 mg 2x tgl.)	46,0% (11,4%)	24,5% (5,2%)	46,0% (10,9%)
OPT Pivotal 2 (84) (n=960)	Tofacitinib (10 mg 2x tgl.)	59,6% (11,4%)	38,8% (5,2%)	59,1% (10,9%)
POETYK PSO 1 (96) (n=666)	Deucravacitinib (6 mg 1x tgl.)	58,4% (12,7%)	35,5% (4,2%)	53,6% (7,2%)
POETYK PSO 2 (97) (n=1020)	Deucravacitinib (6 mg 1x tgl.)	53,0% (9,4%)	27,0% (2,7%)	49,5% (8,6%)
POETYK PSO 1 (96) (n=666)	Apremilast (30 mg 2x tgl.)	35,1% (12,7%)	19,6% (4,2%)	32,1% (7,2%)
POETYK PSO 2 (97) (n=1020)	Apremilast (30 mg 2x tgl.)	39,8% (9,4%)	18,1% (2,7%)	33,9% (8,6%)

Tabelle 1: Übersicht ΔPASI-75, ΔPASI-90 und sPGA 0/1 Ansprechraten von Small Molecules zwischen Phase 3 Studien zu Woche 16

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Erörterung der Rolle von oralen SM bei der Therapie der PsV. Diese Kernfrage konnte im Zuge dieser Arbeit klar beantwortet werden. Eine systemische Therapie, unter die eine orale Therapie mit SM fällt, wird leitlinienübergreifend bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, welche nach ähnlichen Kriterien definiert ist, empfohlen (54-56). Im direkten Vergleich zu der relativ großen Anzahl an Biologika scheint die Anzahl an zugelassenen und in Leitlinien Erwähnung findenden oralen SM gering. Beispielsweise finden in der Leitlinie des EDF (54) zwölf Vertreter der Biologika Anwendung und nur zwei der SM (Apremilast und Deucravacitinib). Die Recherche zeigte, dass in den letzten 30 Jahren lediglich 3 Wirkstoffe, welche unter die Kategorie der oralen SM fallen, intensiv für die Therapie von mittelschwerer bis schwerer PsV im Zuge von Phase 3 Studien untersucht wurden. Diese 3 Wirkstoffe sind Apremilast, Tofacitinib und Deucravacitinib, wobei lediglich Apremilast und Deucravacitinib durch die EMA und FDA für die Therapie der mittelschweren bis schweren PsV zugelassen wurden (80, 83, 102, 105). Tofacitinib wurde zwar in klinischen Phase 3 Studien zur Behandlung von PsV erforscht, aber weder von der EMA, noch von der FDA für die systemische Behandlung von PsV zugelassen (91, 93-95). Somit stehen, abgesehen von einigen wenigen KST, nur zwei offiziell zugelassene orale Therapieoptionen für die systemische Therapie der mittelschweren bis schweren PsV im europäischen beziehungsweise US-amerikanischen Raum zur Verfügung. Diese Tatsache spiegelt sich in den zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit aktuellen Leitlinien der DDG (56), des EDF (54) und der gemeinsamen Leitlinie der AAD und der NPF (55) wieder: In der Leitlinie des EDF werden Apremilast und Deucravacitinib als Vertreter der SM angeführt, in der Leitlinie der DDG nur Apremilast. Dies ist vermutlich dem Umstand geschuldet, dass die aktuelle Leitlinie der DDG den Aktualitätsstand von 2021 aufweist, welcher aber mit dem Verweis der Gültigkeit bis 30.06.2025 versehen ist (56). Da diese Leitlinie aber eine nationale Adaption der Leitlinie des EDF darstellt, dürften sich die Therapievorschlüsse in Hinblick auf die Verwendung von Deucravacitinib voraussichtlich in der zukünftigen aktualisierten Version der Leitlinie der DDG widerspiegeln. Ein ähnliches Bild besteht bei der gemeinsamen Leitlinie der AAD und der NPF: Da die aktuelle Version dieser Leitlinie aus dem Jahr 2020 stammt, ist hier zwar Apremilast als

Therapieoption berücksichtigt, jedoch nicht Deucravacitinib, welches erst 2022 durch die FDA, beziehungsweise 2023 durch die EMA zugelassen wurde (102, 105).

Unter den thematisierten Vertretern der SM in dieser Arbeit stellte sich Deucravacitinib als die vielversprechendste orale Therapieoption dar. Zur Verdeutlichung: Bei den beiden Studien POETYK PSO-1 beziehungsweise POETYK PSO-2 erreichten unter Deucravacitinib 58,4% beziehungsweise 53,0% einen Δ PASI-75 bis zu Woche 16 und unter Apremilast lediglich 35,1% beziehungsweise 39,8% (96, 97). Diese wirksamkeitsbezogenen Unterschiede zwischen Deucravacitinib und Apremilast zeigten sich hierbei in beiden Studien statistisch signifikant (96, 97). Ähnlich zeigte sich die Wirksamkeit von Apremilast auch in den anderen Phase 3 Studien, welche in dieser Arbeit behandelt wurden (siehe Tabelle 1) und ebenfalls in diversen Metaanalysen (63, 100, 106). Im Übrigen setzen Biologika hohe Standards bezüglich der Wirksamkeit im Sinne einer PASI-Reduktion, welche zumeist höher ausfällt als bei einer Therapie mit oralen SM (63, 100, 106, 107). Diesem potentiellen Vorteil ist aber die Notwendigkeit einer subkutanen oder intravenösen Verabreichung bei Biologika gegenüberzustellen. Dieser scheinbare Nachteil bezüglich der invasiven Applikation sollte aber in Relation zur Häufigkeit der Applikation gesehen werden. Beispielsweise muss bei der Therapie mit Skyrizi[®] (Wirkstoff: Risankizumab) nach zwei Injektionen zu Woche 0 und Woche 4 nur alle 12 Wochen die subkutane Injektion wiederholt werden (108). Verglichen mit der Notwendigkeit einer täglichen Einnahme unter SOTYKTU[®] (Wirkstoff: Deucravacitinib) scheint die subkutane Applikation alle 12 Wochen vernachlässigbar (109). Alcusky et al. (110) konnten im Zuge deren diskreten Entscheidungsexperiment, einer quantitativen Methode der Präferenzforschung, mit Psoriasispatient*innen zeigen, dass mit Annahme einer schweren Psoriasis die Wirksamkeit für die Therapiewahl wichtiger ist, als der Applikationsweg. Somit stellt sich ferner die Frage, inwieweit SM relevant bei schwerer Krankheitsausprägung sind, wenn kein expliziter Wunsch nach oraler Einnahme besteht. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die Studie von Armstrong et al. (111), wo Patient*innen mit Psoriasis die Wirksamkeit als wichtiger einordneten, als andere Therapieeigenschaften, obwohl die Applikationsart ebenfalls als wichtige Therapieeigenschaft identifiziert wurde. SM könnten daher vor allem bei Psoriasispatient*innen mit Trypanophobie in Frage kommen, welche jegliche Art von Injektionen ablehnen.

Manche Biologika stehen aber mit Wirksamkeitsverlust über längere Zeit, möglicher Immunogenität und relativ hohen Kosten in Verbindung (71). Bezüglich der Immunogenität, welche mit einer verminderten Wirkung, beziehungsweise mit einem Wirksamkeitsverlust verbunden sein kann, gibt es jedoch teils große Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den verschiedenen Biologika (65).

Bezugnehmend auf die Nebenwirkungen der beiden für die PsV zugelassenen Wirkstoffe (Deucravacitinib und Apremilast) scheint das Nebenwirkungsprofil von Deucravacitinib im Vergleich mit Apremilast günstiger: Unter Deucravacitinib stehen vor allem Infektionen im Vordergrund, allen voran obere Atemwegsinfektionen, aber auch Infektionen mit Herpes Simplex oder Herpes Zoster) (112). Apremilast verursacht hingegen vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen) und Kopfschmerzen, aber auch weitere ungünstige Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Depression Fatigue und Gewichtsverlust, um einige davon zu nennen (79). In Anbetracht des geringer ausgeprägten Nebenwirkungsprofils präsentiert sich Deucravacitinib somit in der Anwendung vorteilhafter als Apremilast.

Bei dem nicht für die PsV zugelassenen Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz[®]) zeigen sich ähnliche häufige Nebenwirkungen wie unter Apremilast, wie beispielsweise obere Atemwegsinfektionen, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen (79, 84). In den Phase III Studien war jedoch eine im Vergleich zu Placebo häufigere Herpes Zoster Reaktivierung auffallend, aber auch erhöhte Cholesterin- und Kreatinkinasewerte im Labor (84). Zudem veröffentlichte die EMA im Januar 2020 ein Schreiben, in dem darauf verwiesen wurde, dass Tofacitinib bei Patient*innen mit einem erhöhten Thromboserisiko aufgrund eines dosisabhängigen gesteigerten Risikos für Thrombosen und thromboembolischen Ereignissen mit Vorsicht anzuwenden sei (113).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass orale SM einen begrenzten Stellenwert in der Therapie der PsV aufwiesen, wobei ihr Mehrwert eher in der Möglichkeit der oralen Applikation liegt, als in der klinischen Wirksamkeit.

4.1 Limitationen

Eine Limitation stellt die Verwendung von Leitlinien aus dem deutschen, europäischen und US-amerikanischen Raum dar, da Empfehlungen dieser Leitlinien somit nur den oben erwähnten geografischen Raum widerspiegeln. Außerdem wurde nur nach Arbeiten

gesucht, welche Phase 3 beziehungsweise Phase 4 Studien zu oralen Wirkstoffen bei Psoriasis behandeln. Dies schließt somit potentielle Wirkstoffe aus, die sich in früheren Phasen der klinischen Entwicklung befinden. Dieser Ausschluss von Wirkstoffen in der Pipeline ist jedoch dadurch begründet, dass Wirkstoffe, die noch nicht offiziell durch Behörden freigegeben wurden, eine vernachlässigbare Rolle in der klinischen Praxis spielen. Ein weiterer Aspekt ist, dass ausschließlich Arbeiten mit oraler Applikation berücksichtigt wurden, was topische Applikationsformen mit SM ausschließt. Ebenfalls können die Schlussfolgerungen dieser Arbeit nur auf die Therapie bei Erwachsene bezogen werden, da Arbeiten mit pädiatrischen Patient*innen nicht miteinbezogen wurden.

4.2 Conclusio und Ausblick

In Hinblick auf die relativ große Zahl an verfügbaren Biologika scheint jene der oral einnehmbaren SM gering. Der vor kurzem zugelassene Wirkstoff Deucravacitinib scheint aktuell als der vielversprechendste Vertreter der SM in der Therapie der PsV. Der mutmaßliche Vorteil der oralen Administration muss jedoch mit den möglichen Nachteilen einer geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu Biologika abgewogen und mit individuellen Bedürfnissen von Patient*innen in Einklang gebracht werden. Es bedarf weiterführender Forschung, um weitere oral applizierbare Therapieoptionen zur systemischen Therapie der PsV zu erschließen, welche mit der Wirksamkeit von Biologika konkurrenzfähig sind. Zudem wäre es wünschenswert, wenn weitere Arbeiten forciert werden, welche direkte Vergleiche zwischen Biologika und aktuellen SM untersuchen, da die meisten Vergleiche bezüglich der Wirksamkeit indirekt durch Placebo vorgenommen wurden.

5. Literaturverzeichnis

1. Philipp S. Psoriasis. In: Sterry W, Czaika VA, Drecol U, Hadshiew I, Kiecker F, Papakostas D, et al., editors. *Kurzlehrbuch Dermatologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(5):496-509.
3. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1475.
4. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
5. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020:m1590.
6. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
7. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):870-3.
8. Al Sawah S, Foster SA, Goldblum OM, Malatestinic WN, Zhu B, Shi N, et al. Healthcare costs in psoriasis and psoriasis sub-groups over time following psoriasis diagnosis. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(9):982-90.
9. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2526.
10. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annual Review of Immunology*. 2014;32(Volume 32, 2014):227-55.
11. Moll I, Bayerl C, Meissner M, Rose C, Schoch D, Siemann-Harms U, et al. *Allgemeine Dermatologie*. In: Moll I, editor. *Duale Reihe Dermatologie*. 8th ed: Thieme; 2016.
12. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019;683:61-71.
13. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2015;64:66-73.
14. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K. Pathogenese der Psoriasis vulgaris. *Der Hautarzt*. 2016;67(6):422-31.
15. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):263-71.

16. Liu S, He M, Jiang J, Duan X, Chai B, Zhang J, et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1).
17. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4):490-5.
18. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014;4(8):a015354-a.
19. Goebeler M, Hamm H. *Basiswissen Dermatologie*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2024.
20. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2007;25(6):510-8.
21. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S14-9.
22. Schmitt J, Wozel G. The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
23. Wallace AB. THE EXPOSURE TREATMENT OF BURNS. *The Lancet*. 1951;257(6653):501-4.
24. Rhodes J, Clay C, Phillips M. The surface area of the hand and the palm for estimating percentage of total body surface area: results of a meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(1):76-84.
25. RAMSAY B, LAWRENCE CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1991;124(6):565-70.
26. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
27. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*. 2011;303(1):1-10.
28. FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994;19(3):210-6.
29. Vyas J, Johns JR, Abdelrazik Y, Ali FM, Ingram JR, Salek S, et al. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) used as the benchmark in validation of 101 quality-of-life instruments: A systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024.
30. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, et al. *Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris*, adaptiert von

EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2021;19(6):934-51.

31. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(4):707-13.
32. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(4):563-9.
33. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(3):369-75.
34. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *British Journal of Dermatology*. 2015;173(6):1387-99.
35. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(1):37-49.
36. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(1):134-42.
37. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(4):654-62.
38. Wang J, Yu Y, Liu L, Wang C, Sun X, Zhou Y, et al. Global prevalence of obesity in patients with psoriasis: An analysis in the past two decades. *Autoimmunity Reviews*. 2024;23(6):103577.
39. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(6):732-40.
40. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis:

- Prospective Data from the HUNT Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(12):2484-90.
41. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of Hepatology*. 2009;51(4):758-64.
 42. Gao N, Kong M, Li X, Zhu X, Wei D, Ni M, et al. The Association Between Psoriasis and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
 43. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000062-e.
 44. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(12):1417-23.
 45. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
 46. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(suppl_2):ii3-ii8.
 47. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.
 48. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70.
 49. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):251-65.e19.
 50. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019;8:1665.
 51. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol*. 2004;45(3):155-9.
 52. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Living with Psoriasis: Prevalence of Shame, Anger, Worry, and Problems in Daily Activities and Social Life. *Acta Dermato Venereologica*. 2012;92(3):299-303.
 53. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(1):117-22.

54. Nast A, Spuls PI, Dressler C, Bata-Csörgö Z, Bogdanov I, Boonen H, et al. EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Partial Update February 2025 [Internet]. 2025. Available at: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cm9h6g6wp9exorwjr9msyrgb-c-0-euroguiderm-pso-gl-feb-2025.pdf>. Accessed: April 16, 2025.
55. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(6):1445-86.
56. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. (2021) *J Dtsch Dermatol Ges* (in print) Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0011_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2024-04.pdf. Accessed: February 28, 2025.
57. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2012;10(s2):S1-s95.
58. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris 2021 Appendix A: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“ Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2015. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a1_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-03-verlaengert.pdf. Accessed: March 24, 2025.
59. Li Q, Kang C. Mechanisms of Action for Small Molecules Revealed by Structural Biology in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(15):5262.
60. Vargason AM, Anselmo AC, Mitragotri S. The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nature Biomedical Engineering*. 2021;5(9):951-67.
61. Konakanchi VC, Kar BR, Sathishkumar D, Tahiliani S, Parthasarathi A, Neema S, et al. Small Molecules in the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Indian Journal of Dermatology*. 2024;69(3):249-55.
62. Torres T, Filipe P. Small Molecules in the Treatment of Psoriasis. *Drug Development Research*. 2015;76(5):215-27.
63. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023(7).

64. Ferrara F, Verduci C, Laconi E, Mangione A, Dondi C, Del Vecchio M, et al. Therapeutic Advances in Psoriasis: From Biologics to Emerging Oral Small Molecules. *Antibodies*. 2024;13(3):76.
65. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *The Journal of Dermatology*. 2018;45(3):279-86.
66. Carmona-Rocha E, Rusiñol L, Puig L. Exploring the Therapeutic Landscape: A Narrative Review on Topical and Oral Phosphodiesterase-4 Inhibitors in Dermatology. *Pharmaceutics*. 2025;17(1):91.
67. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology*. 2012;83(12):1583-90.
68. Hsu L, Armstrong AW. JAK Inhibitors: Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:1-7.
69. Ciechanowicz P, Adriana R, Mariusz S, and Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;30(7):648-58.
70. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(4):736-44.
71. Martin G. Novel Therapies in Plaque Psoriasis: A Review of Tyrosine Kinase 2 Inhibitors. *Dermatology and Therapy*. 2023;13(2):417-35.
72. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4901.
73. Thaçi D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(3):498-506.
74. Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(2):310-7.e1.
75. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(3):507-17.
76. Reich K, Gooderham M, Bewley A, Green L, Soung J, Petric R, et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment:

- findings from the LIBERATE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(3):397-402.
77. Van Voorhees AS, Stein Gold L, Lebwohl M, Strober B, Lynde C, Tying S, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp: Results of a phase 3b, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):96-103.
 78. Merola JF, Parish LC, Guenther L, Lynde C, Lacour J-P, Staubach P, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe genital psoriasis: Results from DISCREET, a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;90(3):485-93.
 79. European Medicines Agency (EMA). Otezla : EPAR - Product Information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_en.pdf. Accessed: April 02, 2025.
 80. US Food and Drug Administration. Otezla (Apremilast) approval letter – NDA 205437. 2014. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/205437Orig1s000ltr.pdf. Accessed: April 07, 2025.
 81. US Food and Drug Administration. Otezla (Apremilast) approval letter – NDA 206088. 2014. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/206088Orig1s000ltr.pdf. Accessed: April 07, 2025.
 82. European Medicines Agency. Otezla: Authorisation details [Internet]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla#authorisation-details>. Accessed: April 08, 2025.
 83. European Medicines Agency. Otezla: EPAR – Public assessment report [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/otezla-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed: April, 08, 2025.
 84. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(4):949-61.
 85. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, Langley RG, Thaci D, Torii H, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):841-50.
 86. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallman A, Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled

- phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(1):79-87.e1.
87. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee J-H, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386(9993):552-61.
 88. Valenzuela F, Paul C, Mallbris L, Tan H, Papacharalambous J, Valdez H, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(10):1753-9.
 89. European Medicines Agency. Xeljanz: Authorisation details [Internet]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz#authorisation-details>. Accessed: April 09, 2025.
 90. European Medicines Agency. Xeljanz: EPAR – Public assessment report [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed: April 09, 2025.
 91. European Medicines Agency. Xeljanz: EPAR - Product Information [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf. Accessed: April, 09, 2025.
 92. US Food and Drug Administration. Xeljanz (Tofacitinib) approval letter – NDA 203214. 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/203214Orig1s000ltr.pdf. Accessed: April 09, 2025.
 93. US Food and Drug Administration. Xeljanz (tofacitinib): prescribing information [Internet]. 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/203214s038,208246s025,213082s010lbl.pdf. Accessed: April 09, 2025.
 94. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):719-30.
 95. Pfizer Inc. Pfizer receives Complete Response Letter from FDA for oral XELJANZ® (tofacitinib citrate) supplemental New Drug Application for moderate to severe chronic plaque psoriasis [Internet]. 2015. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-receives-complete-response-letter-from-fda-for-oral-xeljanz-tofacitinib-citrate-supplemental-new-drug-application-for-moderate-to-severe-chronic-plaque-psoriasis>. Accessed: June 20, 2025.
 96. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-

- blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023;88(1):29-39.
97. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023;88(1):40-51.
 98. Armstrong AW, Lebwohl M, Warren RB, Sofen H, Imafuku S, Ohtsuki M, et al. Safety and Efficacy of Deucravacitinib in Moderate to Severe Plaque Psoriasis for Up to 3 Years. *JAMA Dermatology*. 2025;161(1):56.
 99. Armstrong AW, Augustin M, Beaumont JL, Pham TP, Hudgens S, Gordon KB, et al. Deucravacitinib Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 Randomized POETYK PSO-1 and PSO-2 Trials. *Dermatology and Therapy*. 2024;14(8):2235-48.
 100. Armstrong AW, Warren RB, Zhong Y, Zhuo J, Cichewicz A, Kadambi A, et al. Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatology and Therapy*. 2023;13(11):2839-57.
 101. Blauvelt A, Rich P, Sofen H, Strober B, Merola JF, Lebwohl M, et al. Deucravacitinib, a selective, allosteric tyrosine kinase 2 inhibitor, in scalp psoriasis: A subset analysis of two phase 3 randomized trials in plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;90(4):775-82.
 102. US Food and Drug Administration. Sotyktu (Deucravacitinib) approval letter – NDA 214958. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2022/214958Orig1s000ltr.pdf. Accessed: April 16, 2025.
 103. US Food and Drug Administration. Sotyktu (Deucravacitinib): prescribing information [Internet]. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214958s000lbl.pdf. Accessed: April 16, 2025.
 104. European Medicines Agency. Sotyktu: Authorisation details [Internet]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sotyktu#authorisation-details>. Accessed: April 16, 2025.
 105. European Medicines Agency. Sotyktu: EPAR – Public assessment report [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sotyktu-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed: April 16, 2025.
 106. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(3):258-69.

107. Stein Gold LF, Bagel J, Tying SK, Hong HC-h, Pavlovsky L, Vender R, et al. Comparison of risankizumab and apremilast for the treatment of adults with moderate plaque psoriasis eligible for systemic therapy: results from a randomized, open-label, assessor-blinded phase IV study (IMMpulse). *British Journal of Dermatology*. 2023;189(5):540-52.
108. European Medicines Agency. Skyrizi: EPAR - Product Information [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf. Accessed: May 02, 2025.
109. European Medicines Agency. Sotyktu: EPAR - Product Information [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sotyktu-epar-product-information_en.pdf. Accessed: April 16, 2025.
110. Alcusky M, Lee S, Lau G, Chiu GR, Hadker N, Deshpande A, et al. Dermatologist and Patient Preferences in Choosing Treatments for Moderate to Severe Psoriasis. *Dermatology and Therapy*. 2017;7(4):463-83.
111. Armstrong AW, Jayade S, Rege S, Joshi N, Patel V, Kalirai S, et al. Evaluating Treatment Choice in Patients with Moderate to Severe Psoriasis in the United States: Results from a US Patient Survey. *Dermatology and Therapy*. 2024;14(2):421-39.
112. Bristol-Myers Squibb. SOTYKTU® 6 mg Filmtabletten – Fachinformation 2024. Available at: <https://fi.b-ms.de/SOTYKTU>. Accessed: June 19, 2025.
113. European Medicines Agency. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots [Internet]. 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf. Accessed: June 26, 2025.