

**Interleukin-23-Inhibition: Guselkumab als
vielversprechende Therapie der
Psoriasis pustulosa palmoplantaris**
**Ergebnisse einer Phase-II Studie in einer europäischen
Kohorte**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Selina Patt, geb. Klein

aus Neuwied

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Dagmar Wilsmann-Theis
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Maria Wittmann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2026

Aus dem Zentrum für Hauterkrankungen, Universitätsklinikum Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Deutsche Zusammenfassung	7
1.1 Einleitung	7
1.1.1 Übersicht	7
1.1.2 Epidemiologie, Komorbiditäten und Triggerfaktoren der PPP	8
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese der PPP	8
1.1.4 Klinik der PPP	11
1.1.5 Diagnostik der PPP	11
1.1.6 Therapie der PPP	11
1.1.7 Zielsetzung dieser Arbeit	12
1.2 Material und Methoden	13
1.2.1 Studiendesign	13
1.2.2 Ablauf der Studie	13
1.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	14
1.2.4 Studienziele und Endpunkte	14
1.2.5 Schweregradmessinstrumente	14
1.2.5.1 Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (PPPASI)	14
1.2.5.2 Pustelzählung (Pustules Count und Pustules Count 50/75)	15
1.2.5.3 Numerische Rating Skala (NRS)	15
1.2.5.4 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)	15
1.2.5.5 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI:Pso)	16
1.2.5.6 Sicherheitsbewertung	16
1.2.5.7 Nebenstudie – Messung der Interleukin-19 Serumkonzentration	16
1.2.5.8 Statistische Auswertung	17
1.3 Ergebnisse	17
1.3.1 Studienpopulation	17
1.3.2 Studienergebnisse	19
1.3.2.1 Primärer Endpunkt	19

1.3.2.2 Sekundäre Endpunkte	21
1.3.2.3 Post-Hoc Analysen	26
1.3.2.4 Nebenstudie – IL-19 Serumlevel	26
1.3.2.5 Sicherheitsbewertung	27
1.4 Diskussion	29
1.4.1 Vergleich mit den japanischen Studienergebnissen	29
1.4.2 Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab mit anderen Biologika und Small Molecules	32
1.4.3 Rolle von IL-23 und IL-19 in der Pathogenese	34
1.4.4 Limitationen unserer Studie	34
1.5 Zusammenfassung	36
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	37
1.7 Anhang	45
1.7.1 Übersicht der teilnehmenden Studienzentren	45
1.7.2 Studienvisiten und Assessments	46
1.7.3 Übersicht der Studienassessments (Study Flow Chart)	48
1.7.4 Ein- und Ausschlusskriterien	49
1.7.5 Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (PPPASI)	50
1.7.6 Numerische Rating Skala (Numeric Rating Scale, NRS)	51
1.7.7 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)	51
1.7.8 Work Produktivity and Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI:Pso)	52
1.7.9 Fotodokumentation	55
1.7.10 Zusammenfassung der TEAEs	58
2. Veröffentlichung	59
3. Erklärung zum Eigenanteil	60
4. Danksagung	61

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AEs	Adverse Events
ALT	Alanintransferase
AST	Aspartattransferase
BMI	Body Mass Index
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand
DLQI	Dermatology Life Quality Index (Dermatologischer Lebensqualitäts-Index)
ERASPEN	European Rare and Severe Psoriasis Expert Network
FAS	Full Analysis Set
GAP	A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (GAP-Study)
GCP	Good clinical practice (Gute klinische Praxis)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GPP	Generalisierte Psoriasis Pustulosa
H&F PGA	Hand and Feet Physician Global Assessment
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICF	Informed Consent Form (Einverständniserklärung)
ICH	International Conference on Harmonization
IL	Interleukin
IL-R	Interleukin-Rezeptor
JAK	Januskinase
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSM	Least Square Mean
mg	Milligramm
nm	Nanometer

NRS	Numeric Rating Scale (Numerische Rating Skala)
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physicians Global Assessment
PPP	Psoriasis pustulosa palmoplantaris
PPPASI	Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index
ppQoL	Palmoplantar Quality of Life
PPSI	Palmoplantar Pustulosis Severity Index
PsA	Psoriasis arthritis
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A
PV	Psoriasis vulgaris
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
s.c.	subkutan
SAE	Serious Adverse Event (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
Th	T-Helfer Zelle
TNF-alpha	Tumor Nekrose Faktor-alpha
UVB	Ultraviolet B
WPAI:Pso	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire- Psoriasis

1 Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1 Übersicht

Die Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit schubweisem Verlauf, die aufgrund von pustelbesetzten, erythematosquamösen Plaques an den Handflächen und Fußsohlen Juckreiz und Schmerzen verursacht und zu einer funktionellen Einschränkung im Alltag und zu einer ausgeprägten Reduktion der Lebensqualität führt (Devjani et al., 2024; Pettey et al., 2003; Weisenseel et al., 2016; Wilsmann-Theis et al., 2017).

Ob die PPP eine Unterform der Psoriasis vulgaris (PV) oder eine eigenständige Erkrankung ist, wird in der Fachliteratur seit Jahren kontrovers diskutiert (Brunasso et al., 2017; Misiak-Galazka et al., 2020; Murakami et al., 2020). Laut dem „*European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis*“ des European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) (2017), gilt die PPP als eine Variante der pustulösen Psoriasis, die mit einer PV einhergehen kann (Navarini et al., 2017). Diverse Publikationen unterscheiden terminologisch zwischen „Palmoplantarer Pustulose“ und „Psoriasis pustulosa palmoplantaris“, je nach Vorliegen einer begleitenden PV am Körper (Bissonnette et al., 2016; Raposo et al., 2016; Sanchez et al., 2017).

Genetische, pathophysiologische und klinische Unterschiede zwischen der PPP und der PV weisen auf eine Eigenständigkeit der PPP hin (Brunasso et al., 2017; Misiak-Galazka et al., 2020). Dennoch erfolgt die Behandlung der PPP zumeist analog zur PV, da keine Leitlinie zur Behandlung der PPP existiert (Devjani et al., 2024; Xu et al., 2023). Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass die PPP auf die etablierten antipsoriatischen Therapien oftmals nicht ausreichend anspricht. Weiterhin werden die Therapien häufig aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgebrochen (Kromer et al., 2019), sodass dringend neue, gut verträgliche und sichere therapeutische Optionen für die Behandlung der PPP benötigt werden.

1.1.2 Epidemiologie, Komorbiditäten und Triggerfaktoren der PPP

Die PPP gilt als seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 0,01–0,05 % in Europa und ca. 0,12 % in Japan (Misiak-Galazka et al., 2020; Weisenseel et al., 2016).

Frauen sind viermal häufiger betroffen, ein Erkrankungsgipfel findet sich zwischen dem 40.-60. Lebensjahr (Weisenseel et al., 2016).

In 24 - 84,21 % der Fälle geht die PPP mit einer PV einher, bei 10 - 25,6 % der Patient:innen liegt begleitend eine (Psoriasis) Arthritis vor (Wilsmann-Theis et al., 2017). Ferner ist die PPP auch ein Bestandteil des SAPHO Syndroms (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose und Osteitis) (Nguyen et al., 2012).

Fälle des Auftretens einer „paradoxen“ PPP unter Therapie mit Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF-alpha) Inhibitoren sind beschrieben, vermutlich durch eine Verschiebung der Immunantwort mit vermehrter Interferon-alpha Freisetzung (Collamer et al., 2010; Conrad et al., 2018; Navarro et al., 2014).

Zu den Komorbiditäten zählen das metabolische Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen und psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen (Brunasso et al., 2021). Übergewicht betrifft 18-62 % der PPP Patient:innen (Misiak-Galazka et al., 2020).

43-95,23 % der Betroffenen rauchen (Heidemeyer et al., 2023). Die Schwere der Hautläsionen und der Anzahl der Packungsjahre korrelierte (Putra-Szczepaniak et al., 2021), ein Rauchstopp konnte zur Besserung führen (Michaëlsson et al., 2006).

Bakterielle Infektionen, insbesondere im Bereich der Tonsillen sowie der Nasennebenhöhlen und der Zähne, können Exazerbationen der Erkrankung begünstigen, eine Verbesserung nach Fokussanierung wurde beobachtet (Kouno et al., 2017, Takahara et al., 2018). In der Epikutantestung nachgewiesene Kontaktallergien (Nickel, Dentalmetalle, Duftstoffe) und eine Besserung der PPP in 58,3 % der Fälle nach Allergenkarrenz wurde beschrieben (Brunasso et al., 2019).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese der PPP

Die Pathogenese der PPP ist nicht abschließend geklärt. Es wird von einem komplexen Zusammenwirken von genetischen Faktoren, immunologischen Faktoren und Umweltfaktoren ausgegangen (Putra-Szczepaniak et al., 2020).

Bei der PPP findet sich keine genetische Verbindung zu PSORS 1, dem wichtigsten Genlocus der PV (Asumalahti et al., 2003). Mutationen in den Genen AP1S3, CARD14 und ATG16 L1 wurden sowohl bei der PPP als auch bei PV und bei der generalisierten Psoriasis Pustulosa (GPP) nachgewiesen (Brunasso et al., 2021).

Transkriptomanalysen aus Hautbiopsien zeigten, dass sich die Genexpression in palmoplantarer Haut von PPP und PV unterscheidet (Bissonnette et al., 2016). Eine genomweite Assoziations-Metaanalyse aus dem Jahr 2024 konnte keine Verbindung der PPP zu den genetischen Determinanten der PV nachweisen, jedoch eine genetische Korrelation zu Krankheiten die auf einer TH-2 Antwort basieren, wie der Atopischen Dermatitis (Hernandez-Cordero et al., 2024).

Im Gegensatz zur PPP ist die Pathogenese der PV mittlerweile gut erforscht (Ghoreschi et al., 2021, Petit et al., 2021). Vereinfacht ausgedrückt resultiert die gestörte und übermäßige Verhornung der Haut (Hyperkeratose) aus einer Überaktivierung des Immunsystems wobei die Interleukin (IL)-17/23 Achse eine Schlüsselrolle einnimmt. Antimikrobielle Peptide aktivieren dendritischen Zellen in der Haut, die proinflammatorische Zytokinen (u.a. IL-23) ausschütten und T-Helfer (Th)-17 Zellen (Subgruppe der T-Helfer-Zellen) aktivieren. IL-17 fördert die Rekrutierung neutrophiler Granulozyten und stimuliert Keratinozyten zur Bildung antimikrobieller Peptide, was die Entzündung aufrechterhält. Weitere Zytokine wie TNF-alpha verstärken zusätzlich die Wirkung der IL-17/23-Achse (Ghoreschi et al., 2021, Petit et al., 2021).

Dahingegen ist die Pathogenese der PPP derzeit nicht vollständig verstanden (Wang et al., 2023). Es finden sich aber Hinweise darauf, dass mehrere komplexe entzündliche Netzwerke an der Krankheitsentstehung beteiligt sind (McCluskey et al., 2022).

Lokalisation der Entzündungsreaktion und Pustelbildung bei der PPP ist das Akrosyngium (Murakami et al., 2010; Murakami et al., 2021). In Hautbiopsien von PPP-Läsionen lassen sich histologisch, vergleichbar zur PV, eine Parakeratose, Verlust des Stratum granulosum und eine Spongiose nachweisen. Zusätzlich sind in den oberen Schichten der Epidermis Pusteln sichtbar, welche mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten gefüllt sind. Weiterhin ist ein gemischtes Infiltrat aus Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Mastzellen in der Dermis und perivaskulär anzutreffen (Brunasso et al., 2021).

Durch einen Trigger (z.B. Rauchen, Infekte) werden T-Lymphozyten in lymphatischen Geweben aktiviert (Fukasawa et al., 2022). Es kommt zu einer Einwanderung von T-Zellen in die palmoplantare Haut. Die Ausschüttung von IL-8 und IL-17 führt zur Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, die die Epidermis infiltrieren (Fukasawa et al., 2022). Es wird wie bei der PV auch bei der PPP davon ausgegangen, dass die IL-17/23 Achse eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielt und gemeinsam mit IL-36, welches unter anderem von den Keratinozyten produziert wird, zur Krankheitsentstehung und Exazerbation beiträgt (Fukasawa et al., 2022).

Ein weiteres interessantes Zytokin im Kontext der PPP stellt IL-19 dar. Es konnte eine erhöhte IL-19-Expression in Gewebeproben, als auch erhöhte IL-19 Werte im Serum von PPP-Patient:innen nachgewiesen werden (Wolk et al., 2023). IL-19 bindet über die Rezeptoren IL-20R1 und IL20-R2 an Keratinozyten und fördert u.a. die CXCL6 Produktion durch Keratinozyten, was zur Chemotaxis von Neutrophilen führt. IL-19 unterstützt somit den IL-17 Effekt, indem die Keratinozyten zur Produktion von Neutrophilen-rekrutierenden Chemokinen angeregt werden (Witte et al., 2014; Wolk et al., 2023).

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass das Alkaloid Nikotin über mehrere Pathomechanismen eine krankheitsverschlechternde Wirkung besitzt (Brembach et al., 2023). Nikotin fördert die Produktion von CXCL8 durch Neutrophile, das ebenfalls als Chemokin für die Anlockung von weiteren Neutrophilen verantwortlich ist (Iho et al., 2003). Nikotin erhöht zudem das Chemokin Lipocalin 2, welches ebenfalls in einer positiven Rückkopplung die Gewebeinfiltration von Neutrophilen unterstützt (Brembach et al., 2023; Wolk et al., 2018).

Zusammenfassend bleibt die Frage einer Verwandtschaft zwischen der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis pustulosa palmoplantaris weiterhin ungeklärt. Die immunologischen Mechanismen sind nicht vollständig verstanden und es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die komplexe Pathogenese der PPP aufzuklären.

1.1.4 Klinik der PPP

Bei der PPP treten erythematöse, pustelbesetzte, schuppige Plaques an den Handflächen und Fußsohlen auf. Etwa 60 % der Patient:innen weisen Nagelveränderungen mit Tüpfelnägeln oder Rillen auf (Brunasso et al., 2021).

Funktions- und Mobilitätseinschränkungen durch palmoplantaren Juckreiz oder Schmerzen führen bei PPP Patient:innen zu einer stärker eingeschränkten Lebensqualität als bei anderen Formen der Psoriasis (Norlin et al., 2024, Pettey et al., 2003). Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (PPPASI) und der Höhe des Dermatologischen Lebensqualitäts-Index (DLQI) (Wilsman-Theis et al., 2017).

1.1.5 Diagnostik der PPP

Die Diagnose der PPP wird klinisch gestellt. Differentialdiagnostisch sind ein dyshidrosiformes Hand-Fußekzem/ Pompholyx (Masuda-Kuroki et al., 2019), eine Tinea manuum/ Tinea pedis oder eine bakterielle Infektion auszuschließen.

1.1.6 Therapie der PPP

Die Behandlung der PPP ist herausfordernd, da derzeit keine Leitlinien für die Therapie dieser komplexen Erkrankung existieren. Sie umfasst sowohl nichtmedikamentöse Therapien wie Lichttherapien (Ultraviolett B (UVB)-311 nm oder Psoralen plus Ultraviolett A (PUVA)) als auch topische Therapien mit Glukokortikoiden oder Vitamin D Präparaten (Devjani et al., 2024, Misiak-Galazka et al., 2020). Zur systemischen Behandlung steht in Europa mit Acitretin nur ein zugelassener Wirkstoff zur Verfügung (Heidemeyer et al., 2023), der aber nicht bei gebärfähigen Frauen oder Patient:innen mit metabolischem Syndrom Therapie der ersten Wahl sein sollte. Zudem werden Ciclosporin oder Methotrexat eingesetzt (Obeid et al., 2020). Die zuvor beschriebene Pathogenese mit Beteiligung der IL-17/23 Achse, IL-36 und TNF-alpha legt eine Wirksamkeit zielgerichteter Therapien nahe. Biologika aus der Gruppe der IL-17, IL-23, IL-12/23 und IL-36 Gruppe oder niedermolekulare Verbindungen („Small Molecules“) wie Apremilast und Inhibitoren der Januskinasen (JAK-Inhibitoren) wurden bei Patient:innen mit PPP in Fallberichten oder kleineren klinischen Studien getestet und teilweise als wirksam beschrieben

(Heidemeyer et al., 2023). In Deutschland ist bisher kein Biologikum oder Small Molecule zur Behandlung der PPP zugelassen.

Eine Querschnittsanalyse in Deutschland zeigte eine hohe Krankheitslast bei PPP-Patient:innen trotz systemischer Therapien (Wilsmann-Theis et al., 2017). Das „Drug survival“ bei PPP ist mit einer medianen Therapiedauer von acht Monaten (95 % CI 7–9 Monate) aufgrund geringer Wirksamkeit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen niedrig (Kromer et al., 2019). Daraus ergibt sich ein enormer Bedarf an wirksamen, sicheren und gut verträglichen Therapien für PPP Patient:innen.

Guselkumab, ein IL-23 Inhibitor, ist seit 2018 in Japan zur Behandlung der moderaten bis schweren PPP zugelassen (Terui et al., 2018). Guselkumab (Handelsname Tremfya®) bindet als humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper selektiv an die p19 Untereinheit des Interleukin 23-Proteins und hemmt dessen nachgeschalteten Signalweg (Chiricozzi et al., 2021). In Europa ist Guselkumab seit 2017 als erster IL-23 Antikörper zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris und seit 2021 zur Behandlung der Psoriasis arthritis zugelassen.

1.1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Aufgrund der aktuellen Evidenzlage zur Pathogenese der PPP mit wesentlicher Beteiligung der IL-17/23 Achse erscheint eine zielgerichtete Therapie mit dem IL-23 Antikörper Guselkumab als vielversprechender Behandlungsansatz.

Die in dieser Arbeit dargelegte GAP-Studie ist die erste Phase II Pilotstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab in einer europäischen Kohorte von Patient:innen mit moderater bis schwerer PPP. Aufgrund genetischer und immunologischer Unterschieden sowie potenziellen Unterschieden in der Ausprägung von Triggerfaktoren und Komorbiditäten ist die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei japanischen Patient:innen möglicherweise nicht ohne Weiteres auf europäische Patient:innen übertragbar. Unsere GAP Studie soll dazu beitragen, die Anwendbarkeit der bislang vorliegenden japanischen Daten auf europäische PPP Patient:innen zu untersuchen und damit eine Grundlage für weiterführende klinische Studien und zukünftige Therapieentscheidungen zu schaffen.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studiendesign

Unsere klinische Studie mit dem Titel „A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (GAP-Study)“ wurde als multizentrische Studie an acht deutschen Studienzentren durchgeführt (Auflistung der teilnehmenden Studienzentren, siehe Anhang 1.7.1).

Wir führten die Studie als Phase II Studie durch, bei der das Studiendesign offen und einarmig war.

1.2.2 Ablauf der Studie

Die Studie wurde seitens der lokalen Ethikkommissionen (Referenznummer 135/19 vom 17.04.2019) genehmigt und wurde gemäß den Vorgaben des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (ICH-GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Durchführung der Studie erfolgte von 2019 bis 2021. Der/die erste Patient:in wurde am 11. September 2019 in die Studie eingeschlossen, der/die letzte Patient:in beendete die Studie am 20. Juli 2021.

Auf eine vierwöchige Screeningphase folgte eine vierundzwanzigwöchige Behandlungsphase und eine achtwöchige Nachbeobachtungsphase (Follow-up). Sieben Studienvisiten fanden statt. Die Patient:innen erhielten die Studienmedikation Guselkumab 100 mg an Tag 0 (Baseline), in Woche 4, Woche 12 und Woche 20 als subkutane (s.c.) Injektion. Für eine detaillierte Betrachtung der einzelnen Studienvisiten und durchgeführten Assessments, siehe Anhang 1.7.2 und 1.7.3.

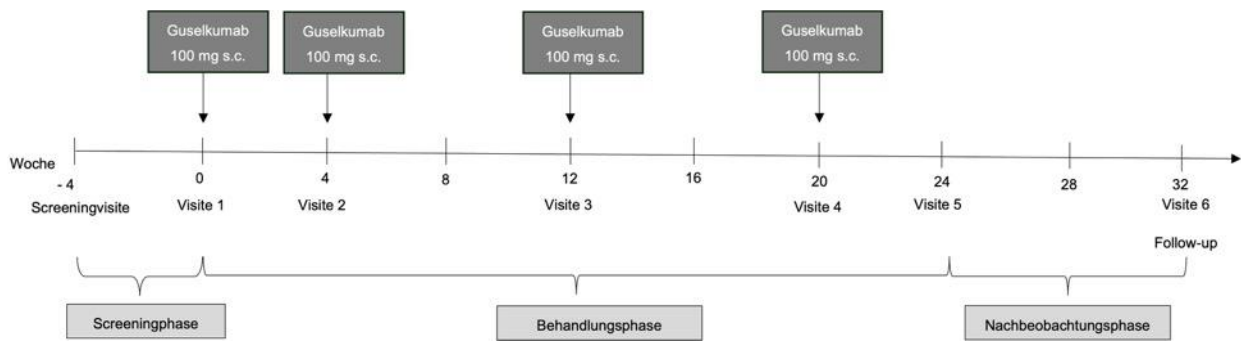


Abb. 1: Grafische Darstellung des Studienablaufs.

Die Baseline Visite (Visite 1) fand an Woche 0 statt, hier erhielten die Patient:innen die erste Gabe der Studienmedikation. Visite 2 fand in Woche 4 statt, die Patient:innen erhielten die zweite Gabe der Studienmedikation. Visite 3 fand in Woche 12 statt, die Patient:innen erhielten die dritte Gabe der Studienmedikation. Visite 4 fand in Woche 20 statt, die Patient:innen erhielten die vierte und letzte Gabe der Studienmedikation. Visite 5 fand in Woche 24 statt. Visite 6 erfolgte in Woche 32 als Follow-up Visite.

1.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Eignung der Patient:innen zur Studienteilnahme wurde im Rahmen der Screening Untersuchung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Anhang 1.7.4) geprüft.

Geeignete Patient:innen waren mindestens 18 Jahre alt und mussten unter einer chronischen PPP mit moderater bis schwerer Ausprägung ($PPPASI \geq 12$) leiden.

1.2.4 Studienziele und Endpunkte

Primäres Studienziel war der Nachweis einer Verbesserung der Hautläsionen durch die Anwendung von Guselkumab bei Patient:innen mit moderater bis schwerer PPP, gemessen an der Verbesserung des PPPASI zwischen Woche 0 und 24.

Sekundäre Studienziele umfassten die Evaluation der Wirksamkeit (u.a. PPPASI50/ 75 Reduktion, Pustelreduktion 50/75), der Lebensqualität (u.a. DLQI, WPAI-Pso, NRS Juckreiz und Schmerz) sowie der Sicherheit anhand von unerwünschten Ereignissen.

1.2.5 Schweregradmessinstrumente

1.2.5.1 Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (PPPASI)

Der PPPASI ist ein Messinstrument zur Bewertung der Schwere und Ausdehnung von pustulösen Psoriasisläsionen an Händen und Füßen.

In unserer Studie wurde der PPPASI in Woche 24 im Vergleich zur Baseline als primärer Endpunkt definiert. Zudem zogen wir eine Verbesserung des PPPASI um 50 % bzw. 75 % (PPPASI 50, PPASI 75) als Parameter für das Ansprechen auf die Therapie heran.

Zur Berechnung des PPPASI siehe Anhang 1.7.5.

1.2.5.2 Pustelzählung (Pustules Count und Pustules Count 50/75)

Bei der Pustelzählung (Pustules Count) wird die makroskopisch sichtbare Anzahl an krustig belegten oder nicht krustig belegten, weißen, gelben und braunen Pusteln gezählt. Der Pustules Count 50 bzw. 75 gibt einen Rückgang der Pustelzahl um 50 bzw. 75 % an.

1.2.5.3 Numerische Rating Skala (NRS)

Die Numerische Rating Skala (NRS) erfasst den subjektiv empfundenen Schmerz und Juckreiz im Bereich der Hände und Füße. Die Patient:innen werden aufgefordert, die Stärke der Symptome auf einer Skala von 0 bis 10 anzugeben. Null bedeutet kein Schmerz bzw. kein Juckreiz, zehn steht für den stärksten vorstellbaren Schmerz bzw. Juckreiz. Die Patient:innen sollen eine Zahl auf der ausgehändigten Skala ankreuzen, welche den mittleren Juckreiz/ den mittleren Schmerz innerhalb der letzten Woche widerspiegelt (siehe Anhang 1.7.6).

1.2.5.4 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)

Der Dermatologische Lebensqualitäts-Index erfasst anhand von 10 Fragen die Lebensqualität von Patient:innen mit dermatologischen Erkrankungen ab dem 16. Lebensjahr. Der DLQI ist ein validierter Fragebogen, der seit seiner Veröffentlichung im Jahr 1994 in dermatologischen Studien als Messinstrument verwendet wird. Die Fragen decken sowohl Symptome der Erkrankung als auch Einschränkungen im alltäglichen, privaten und im beruflichen Leben ab. Die Fragen beziehen sich auf die Beschwerden innerhalb der letzten sieben Tage und werden durch Ankreuzen von Kästchen mit den Antworten „überhaupt nicht“, „ein bisschen“, „ziemlich“, „sehr“ bzw. „Frage betrifft mich nicht“ beantwortet. Dabei kann jede Frage einen Punktwert von 0 bis 3 erzielen. Der Score variiert zwischen 0-30 Punkten, umso höher der Wert, desto höher die Beeinflussung der Lebensqualität (siehe Anhang 1.7.7).

1.2.5.5 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI:Pso)

Der WPAI:Pso ist ein Fragebogen, der von den Patient:innen ausgefüllt wird. Er misst die Auswirkung der Hauterkrankung auf die Arbeitsfähigkeit und die alltäglichen Aktivitäten und wird häufig in dermatologischen Studien und der Versorgungsforschung eingesetzt. Er erfasst die letzten sieben Tage in den vier Bereichen 1) Abwesenheit von der Arbeit (absenteeism), 2) eingeschränkte Produktivität auf der Arbeit (presenteeism), 3) gesamte Beeinträchtigung der Produktivität bei der Arbeit (Kombination aus absenteeism und presenteeism: work impairment) und 4) die Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten (activity impairment). Die Auswertung erfolgt als prozentuale Angabe der Einschränkungen (siehe Anhang 1.7.8).

1.2.5.6 Sicherheitsbewertung

Die Bewertung der Sicherheit der Anwendung von Guselkumab bei PPP war ein weiteres sekundäres Studienziel. Die Sicherheit wurde anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen ab dem Zeitpunkt der Verabfolgung der Prüfmedikation (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) bewertet. Ab dem Screening (Visite 0) bis zum Follow-up 12 Wochen nach Gabe der letzten Studienmedikation, wurden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Erfasst wurden Beginn, Dauer, Schwere, möglicher Zusammenhang zur Studienmedikation, erforderliche Behandlung und der Ausgang des unerwünschten Ereignisses. Signifikante Abweichungen in der klinischen Untersuchung, den Vital- oder Laborparametern wurden als unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

1.2.5.7 Nebenstudie – Messung der Interleukin-19 Serumkonzentration

Laborentnahmen für zusätzliche Untersuchungen im Rahmen einer Nebenstudie erfolgten bei Baseline (Woche 0) sowie Woche 4, Woche 12 und Woche 24.

Die Arbeitsgruppe von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Sabat des Psoriasis Research and Treatment Center der Charité – Universitätsmedizin Berlin bestimmte die quantitativen Serumkonzentrationen von Interleukin-19 mittels enzymgekoppeltem Immunassay von R&D Systems.

1.2.5.8 Statistische Auswertung

Der statistischen Auswertung der primären und sekundären Endpunkte liegt das Full Analysis Set (FAS) zugrunde, welches alle Patient:innen, die mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten haben, einschließt. Für kontinuierliche Variablen wurden 95 % Konfidenzintervalle berechnet. Um die Baseline Werte mit den folgenden Werten zu vergleichen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Bei vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patient:innen, wurden die bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens erhobenen Daten in die Datenanalyse aufgenommen. Fehlende Werte wurden mittels Baseline Observation Carried Forward (BOCF) Methode ersetzt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $<0,05$ gewertet.

Die Sicherheitsbewertung wurde anhand der FAS Population durchgeführt und erfolgte anhand von unerwünschten Ereignissen, Vitalparametern und Untersuchungsbefunden. Post-hoc Analysen wurden als Korrelationsanalysen mittels Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Weiterhin wurde der Einfluss von Patientencharakteristika auf das Therapieansprechen mithilfe von logistischen Regressionsmodellen für dichotome Endpunkte und einem gemischten Modell für wiederholte Messungen untersucht.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Studienpopulation

Für die Studienteilnahme wurden insgesamt 55 Patient:innen nach vorheriger Unterzeichnung der Einverständniserklärung gescreent. Fünf Patient:innen erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien nicht und waren somit Screening-Failures. 50 Patient:innen erhielten final die Studienbehandlung mit Guselkumab. Insgesamt schieden im Verlauf der Studie sechs Patient:innen aus: Drei Patient:innen zogen ihre Einwilligung zurück. Zwei Patient:innen brachen die Studienteilnahme aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Ein/e Patient:in brach die Studie vorzeitig bei fehlender Wirksamkeit ab (lack of efficacy).

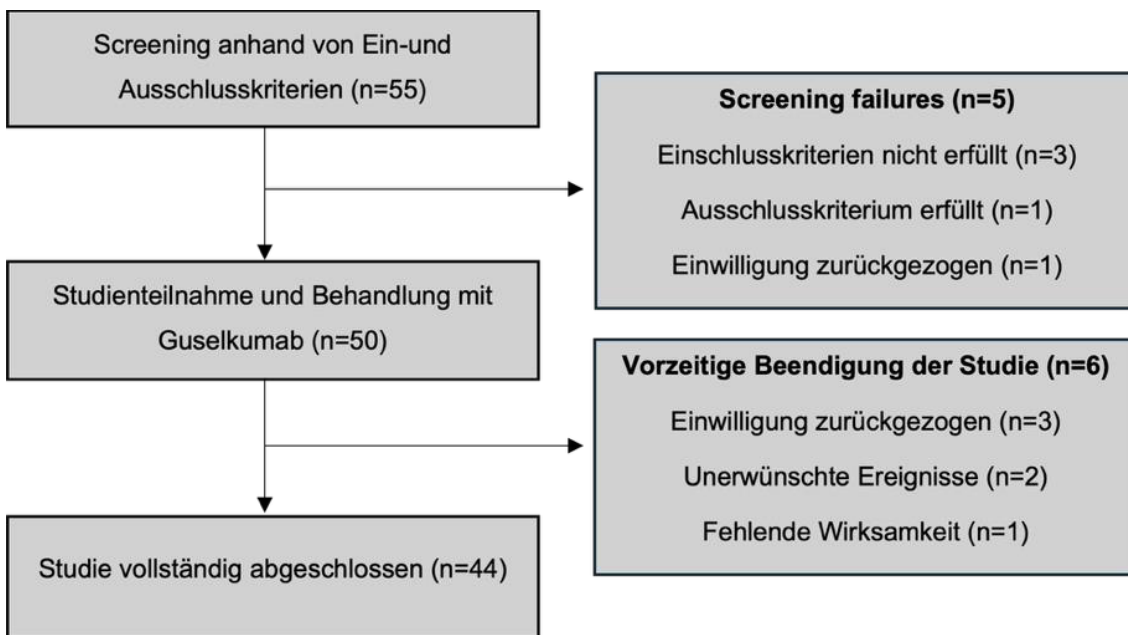


Abb. 2: Verteilung der Patient:innen der GAP-Studie. Adaptiert nach Wilsmann-Theis et al., 2024.

Bei Baseline lag das mittlere Alter (Standardabweichung, SD) der Studienpopulation bei 56,9 Jahren (11,6), 82,0 % der Patient:innen waren weiblich. 98 % der Teilnehmer:innen waren kaukasischer Abstammung.

Der mittlere BMI lag bei 28,2 (SD 6,0). 58,0 % der Patient:innen waren aktive Raucher:innen, 36,0 % waren Ex-Raucher:innen, nur 4,0 % haben nie geraucht.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der PPP war 46,1 (SD 12,2) Jahre, im Mittel litten die Patient:innen bereits 10,9 (SD 11,7) Jahre lang an der PPP. Bei 58,0 % lag eine begleitende Psoriasis vulgaris vor, 20,0 % litten unter einer begleitenden Psoriasis arthritis.

Der mittlere PPPASI bei Baseline lag bei 21,9 (SD 7,8). Die mittlere Pustelzahl lag bei 46,1 (SD 47,7). Die Patient:innen gaben einen mittleren Schmerz auf der Numerischen Rating Skala von 6,2 (SD 3,0) und einen mittleren Juckreiz von 6,2 (SD 2,9) an. Der mittlere DLQI lag bei 14,2 (SD 7,3).

Frühere Behandlungen umfassten sowohl Lichttherapien als auch systemische Pharmakotherapien. Von den Patient:innen hatten zwölf in der Vergangenheit bereits mindestens eine Lichttherapie erhalten. Diese beinhalteten PUVA (14x), UVB-Therapie (4x) und UVA-Therapie (4x).

54,0 % der Patient:innen hatten in der Vergangenheit mindestens eine systemische Therapie erhalten. Vierzehn Patient:innen hatten nur eine Systemtherapie zuvor erhalten, während die anderen Patient:innen zwei oder mehrere systemische Vorthérapien hatten. Retinoide wurden bei 12 Patient:innen angewendet, Methotrexat bei 11, Fumarsäureester bei 7, Apremilast bei 5, Ciclosporin bei 5, Adalimumab bei 2, Ixekizumab bei 3, Secukinumab bei 2 und Prednisolon, Alefacept, Infliximab sowie Onercept jeweils bei einem:r Patient:in.

1.3.2 Studienergebnisse

1.3.2.1 Primärer Endpunkt

In unserer Studie erreichten wir den primären Endpunkt mit einer signifikanten Reduktion des PPPASI um 59,6 % (erstes/drittes Quartil (Q1/Q3): 35,3 %/85,7 %; $p < 0,001$) an Woche 24 im Vergleich zur Baseline (Woche 0) (Abbildung 3).

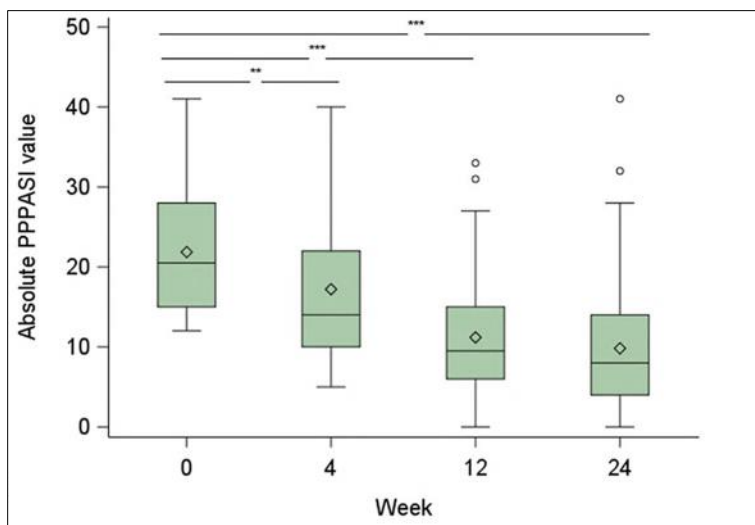


Abb. 3: Boxplot PPPASI. Gezeigt ist der Verlauf der PPPASI Werte (FAS-Population) von Baseline (Woche 0) bis Woche 24. Fehlende Daten wurden mittels BOCF ersetzt. Kasten: Unteres Ende: erstes Quartil (Q1), mittlere Linie: Median (zweites Quartil, Q2), oberes Ende: drittes Quartil (Q3); Whisker: größter und kleinster Wert (Werte zwischen $Q3 + 1.5 \cdot (Q3 - Q1)$ und $Q1 - 1.5 \cdot (Q3 - Q1)$); Diamant: Mittelwert; Kreise: Ausreißer. Die Sterne kennzeichnen einen signifikanten Unterschied der PPPASI Werte im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) mit ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$. Übernommen aus Wilsmann-Theis et al., 2024.

Im dargestellten Säulendiagramm ist eine Reduktion aller drei Komponenten des PPPASI, also Erythem, Pusteln und Schuppung sichtbar rückläufig (Abbildung 4).

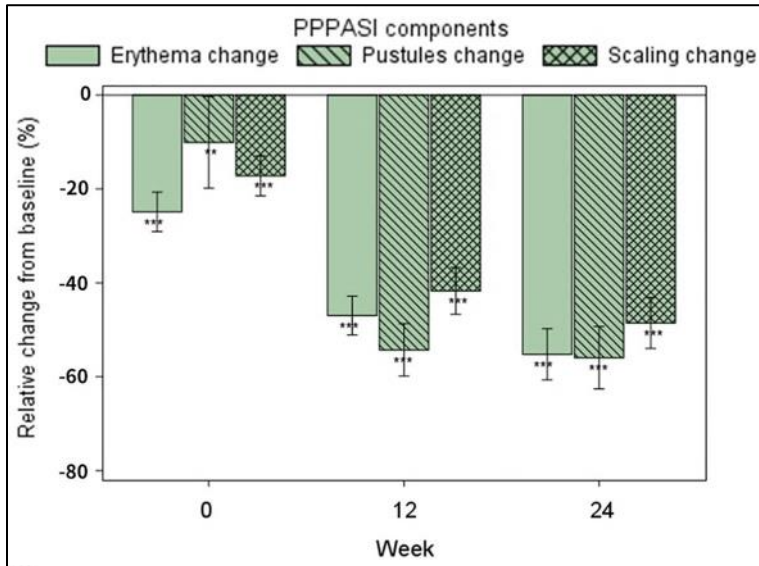


Abb. 4: Säulendiagramm der Einzelkomponenten des PPPASI: Erythem, Pusteln und Schuppung und deren relative prozentuale Veränderungen zum Ausgangswert (Woche 0) sind dargestellt. Die Sterne kennzeichnen einen signifikanten Unterschied der Werte im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) mit ***:p<0,001; **:p<0,01. Übernommen aus Wilsmann-Theis et al., 2024.

Der Anteil an Patient:innen, welche eine 50 %ige PPPASI (PPPASI 50) Reduktion erreichten lag bei 33/50 (66,0 %), der Anteil an Patient:innen, welche eine 75 %ige PPPASI Reduktion (PPPASI 75) erreichten, lag bei 17/50 (34,0 %) (Abbildung 5).

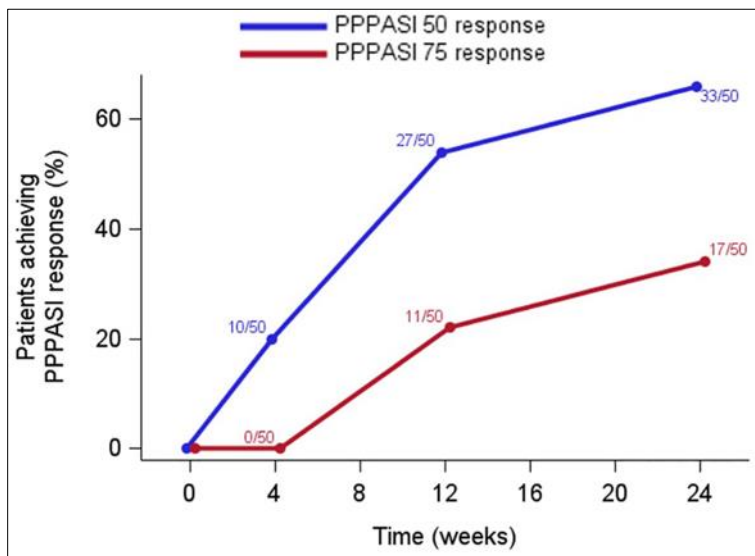


Abb. 5: Liniendiagramm der PPPASI 50 und PPPASI 75 Responder (BOCF).
Übernommen aus Wilsman-Theis et al., 2024.

1.3.2.2 Sekundäre Endpunkte

In der Pustelzählung konnten wir eine mediane Reduktion der Pusteln von 76,9 % (Q1/Q3: 38,9 %/100,0 %; $p < 0,001$) in Woche 24 im Vergleich zur Baseline erreichen.

67,4 % der Patient:innen erreichten eine Reduktion der Pustelzahl um 50 %; 53,1 % der Patient:innen erreichten eine Reduktion der Pustelzahl um 75 % in Woche 24 im Vergleich zur Baseline (Woche 0) (Abbildung 6).

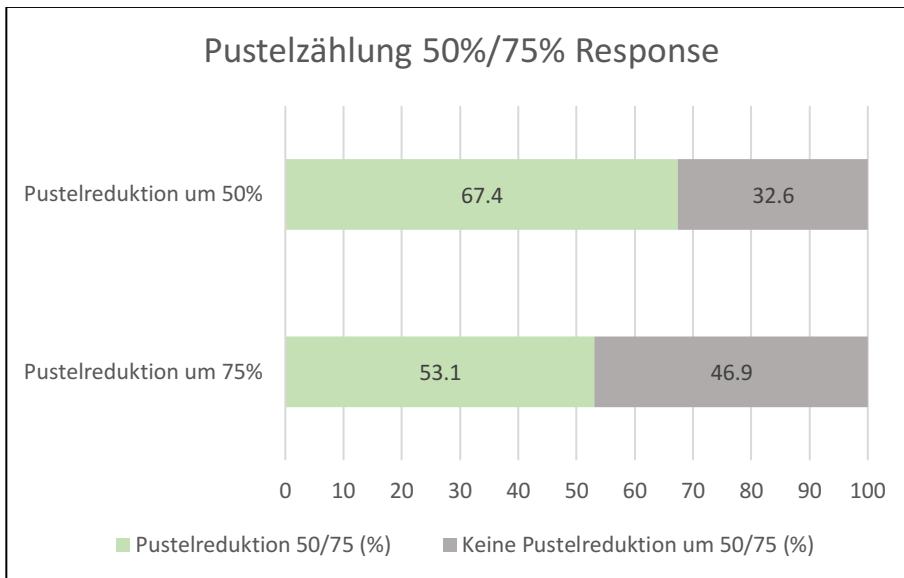


Abb. 6: Gestapeltes Balkendiagramm der Responder in der Pustelzählung. 67,4 % der Patient:innen erreichten eine Reduktion der Pustelzahl um 50 %, 53,1 % der Patient:innen erreichten eine Reduktion der Pustelzahl um 75 % an Woche 24 im Vergleich zu Woche 0.

Parallel zur klinischen Besserung der Hautläsionen fiel auch der DLQI von einem Median von 15,0 (Q1/Q3: 8,0/19,0) bei Baseline (Woche 0) auf einen Median von 5,0 (Q1/Q3: 2,0/11,0) in Woche 24 (Abbildung 7).

Mehr als die Hälfte der Patient:innen gaben in Woche 24 an, dass die Hautkrankheit keinen oder nur einen leichten Einfluss auf die Lebensqualität hatte (Abbildung 8). In der Post-Hoc Analyse sahen wir eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe des DLQI und der PPPASI Verbesserung (Spearman's $\rho = 0.55$, $p < 0.0001$ in Woche 24).

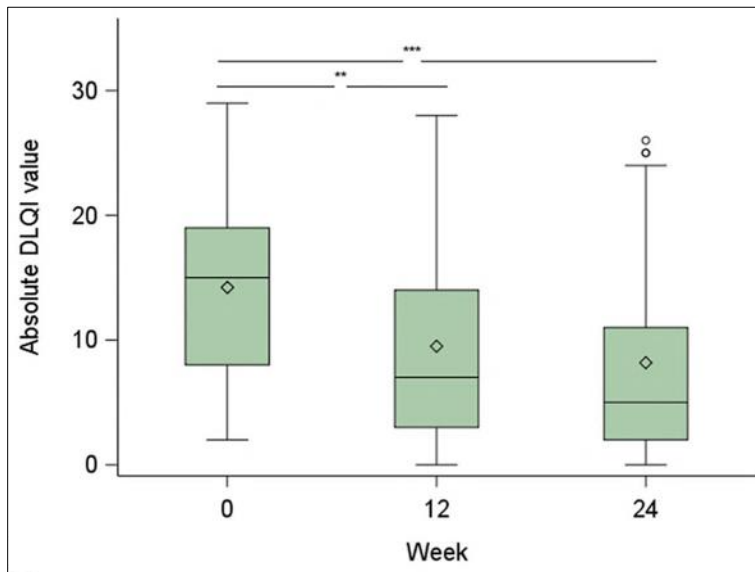


Abb. 7: Boxplot DLQI. Gezeigt ist der Verlauf der DLQI-Werte (FAS-Population) von Baseline (Woche 0) bis Woche 24. Fehlende Daten wurden mittels BOCF ersetzt. Kasten: Unteres Ende: erstes Quartil (Q1), mittlere Linie: Median (zweites Quartil, Q2), oberes Ende: drittes Quartil (Q3); Whisker: größter und kleinster Wert (Werte zwischen $Q3+1.5*(Q3-Q1)$ und $Q1-1.5*(Q3-Q1)$); Diamant: Mittelwert; Kreise: Ausreißer. Die Sterne kennzeichnen einen signifikanten Unterschied der DLQI-Werte im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) mit ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$. Übernommen aus Wilsmann-Theis et al., 2024.

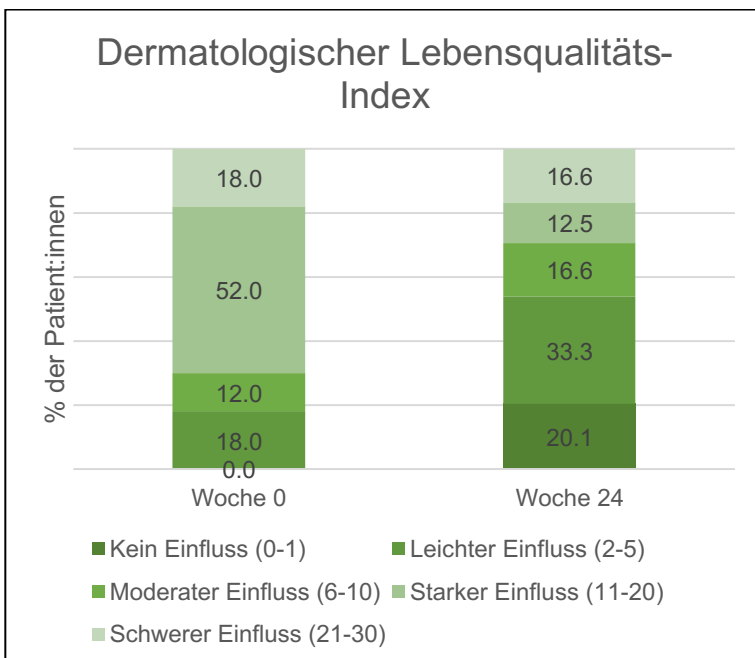


Abb. 8: Gestapeltes Histogramm der DLQI Kategorien. Die Kategorien stehen für die Auswirkung der Krankheit auf das Leben der Patient:innen. Hinweis: Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patient:innen in der FAS Population (Woche 0: 50 Patient:innen, Woche 24: 48 Patient:innen).

Bei den subjektiven Parametern Pruritus und Schmerz sahen wir eine jeweils 40,0 %ige mediane Reduktion in der Numerischen Rating Skala von Baseline (Woche 0) bis Woche 24. Der subjektive Schmerz sank von einem Median von 7,0 (Q1/Q3: 5,0/8,0) auf 4,0 (Q1/Q3: 1,0/6,0) (Abbildung 9). Der subjektive Juckreiz sank von einem Median von 7,0 (Q1/Q3: 5,0/8,0) auf 4,0 (Q1/Q3: 2,0/7,0) (Abbildung 10).

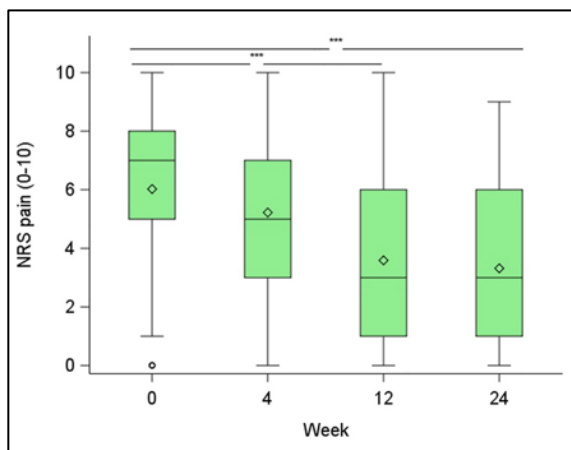


Abb. 9: Boxplot NRS Schmerz. Gezeigt ist der Verlauf der Werte der Numerischen Rating Skala für Schmerz (FAS-Population) von Baseline (Woche 0) bis Woche 24. Fehlende Daten wurden mittels BOCF ersetzt. Kasten: Unteres Ende: erstes Quartil (Q1), mittlere Linie: Median (zweites Quartil, Q2), oberes Ende: drittes Quartil (Q3); Whisker: größter und kleinster Wert (Werte zwischen $Q3+1.5*(Q3-Q1)$ und $Q1-1.5*(Q3-Q1)$); Diamant: Mittelwert; Kreise: Ausreißer. Die Sterne kennzeichnen einen signifikanten Unterschied der NRS-Werte für Schmerz im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) mit ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$. Übernommen aus Wilsmann-Theis et al., 2024.

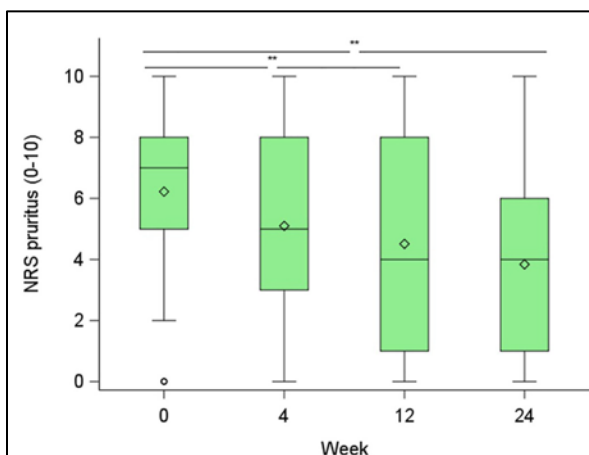


Abb. 10: Boxplot NRS Juckreiz. Gezeigt ist der Verlauf der Werte der Numerischen Rating Skala für Juckreiz (FAS-Population) von Baseline (Woche 0) bis Woche 24. Fehlende

Daten wurden mittels BOCF ersetzt. Kasten: Unteres Ende: erstes Quartil (Q1), mittlere Linie: Median (zweites Quartil, Q2), oberes Ende: drittes Quartil (Q3); Whisker: größter und kleinster Wert (Werte zwischen $Q3+1.5*(Q3-Q1)$ und $Q1-1.5*(Q3-Q1)$); Diamant: Mittelwert; Kreise: Ausreißer. Die Sterne kennzeichnen einen signifikanten Unterschied der NRS-Werte für Juckreiz im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) mit ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$. Übernommen aus Wilsmann-Theis et al., 2024.

In der Post-Hoc Analyse sahen wir eine signifikant positive Korrelation zwischen der Verbesserung des DLQI und der Reduktion von Schmerz und Juckreiz (Spearman's $\rho = 0.58$, $p < 0.0001$ für Schmerz in Woche 24, Spearman's $\rho = 0.7$, $p < 0.0001$ für Juckreiz in Woche 24).

Im WPAI:Pso zeigte sich eine Abnahme der mittleren Beeinträchtigung bei der Arbeit (work impairment) von 46,0 % (SD ± 25.3) bei Baseline auf 31,0 % (SD ± 30.4) an Woche 24. Die gesamte prozentuale Beeinträchtigung bei Aktivitäten (activity impairment) sank von 56,0 % (SD ± 30.4) bei Baseline auf 34,0 % (SD ± 33.0) an Woche 24 (Abbildung 11).

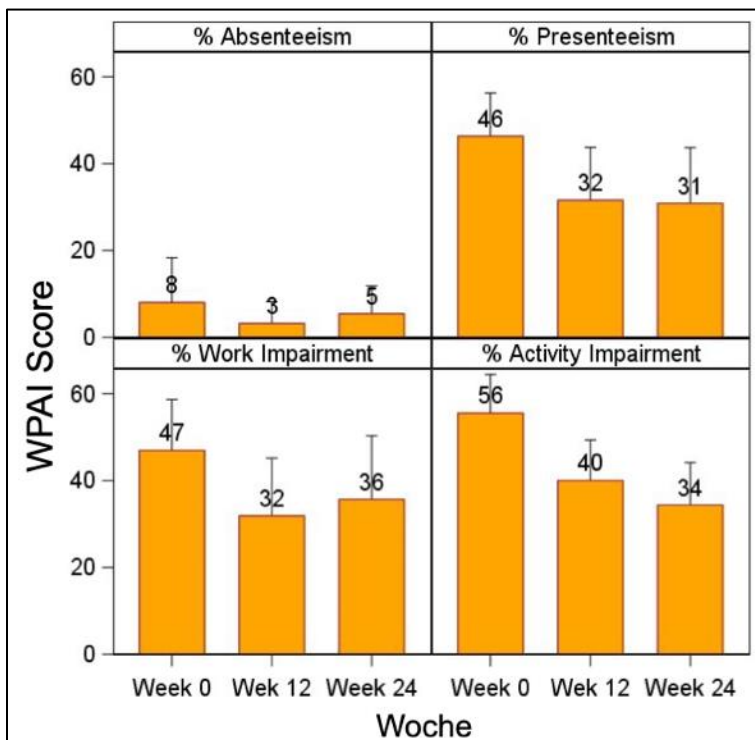


Abb. 11: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). Hinweis: Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich in dieser Grafik auf die absolute Anzahl der Patienten in der FAS Population (N=50). Übernommen aus Patt et al., 2023: „Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit palmoplantarer Pustulose unter Guselkumab (Tremfya®) im Rahmen einer multizentrischen offenen Pilotstudie (GAP)“

Posterbeitrag bei der Dermatologischen Wissenschafts- und Fortbildungsakademie (DWFA) Tagung.

Auch anhand der Verlaufsfotodokumentation einiger repräsentativer Patient:innen lässt sich der Therapieerfolg visualisieren (siehe Tabelle 2, Anhang 1.7.9).

1.3.2.3 Post-Hoc Analysen

Zusätzlich zu den Endpunkten der klinischen Studie interessierten uns die Charakteristika der Gruppe Patient:innen, die gut auf die Therapie angesprochen haben (sog. „Best-Responder“).

Wir überprüften, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Patient:innen-Charakteristika bei Baseline und dem PPPASI-Ansprechen gab. Hierbei zeigte sich, dass der Raucherstatus keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg hatte: Die PPPASI Verbesserung von Woche 0 zu Woche 24 in der Gruppe der Raucher:innen betrug 61,5 % (Q1/Q3: 27,3 %/85,7 %), in der Gruppe der Nichtraucher:innen betrug die PPPASI Veränderung 56,5 % (Q1/Q3: 38,1 %/69,2 %), $p=0,53$. 69,0 % der Raucher:innen versus 62,0 % der Nichtraucher:innen zeigten ein PPPASI 50 Ansprechen ($p=0,6$).

Auch das Vorliegen einer begleitenden PV hatte keinen Einfluss auf das Therapieansprechen. In der Gruppe der Patient:innen mit begleitender PV sahen wir eine 58,3 %ige- (Q1/Q3: 33,3 %/86,7 %) und in der Gruppe der Patient:innen ohne PV eine 61,5 %ige- (Q1/Q3: 48,3 %/81,3 %) PPPASI Verbesserung ($p=0,71$). Auch das PPPASI 50 Ansprechen unterschied sich nicht signifikant (62,0 % mit PV und 71,0 % ohne PV, $p=0,49$).

1.3.2.4 Nebenstudie – IL-19 Serumlevel

Bei Baseline wurden bei unseren Patient:innen im Vergleich zu gesunden Proband:innen signifikant höhere IL-19 Werte im Serum gemessen. Bei den Patient:innen fanden sich mittlere IL-19 Werte von 88,8 pg/ml (SD \pm 92,1) und bei den gesunden Proband:innen 23,0 pg/ml (SD \pm 37,2), $p<0,001$. Eine signifikante Reduktion der IL-19 Werte zeigte sich unter der Therapie mit Guselkumab ab Woche 12 bis Woche 24 (Abbildung 12).

Insgesamt korrelierte die Höhe der IL-19 Serumlevel der Patient:innen bei Baseline mit der Höhe des PPPASI bei Baseline (Spearman's $\rho = 0,55$, $p < 0,001$). Sie waren allerdings unabhängig von weiteren Charakteristika wie Alter, Geschlecht oder BMI.

Eine positive Korrelation zwischen der Reduktion der IL-19 Serumlevel zur Reduktion des PPPASI (Spearman's $\rho = 0,41$, $p < 0,01$) und der Anzahl an Pusteln in der Pustelzählung (Spearman's $\rho = 0,39$, $p < 0,05$) jeweils an Woche 24, ließ sich darstellen.

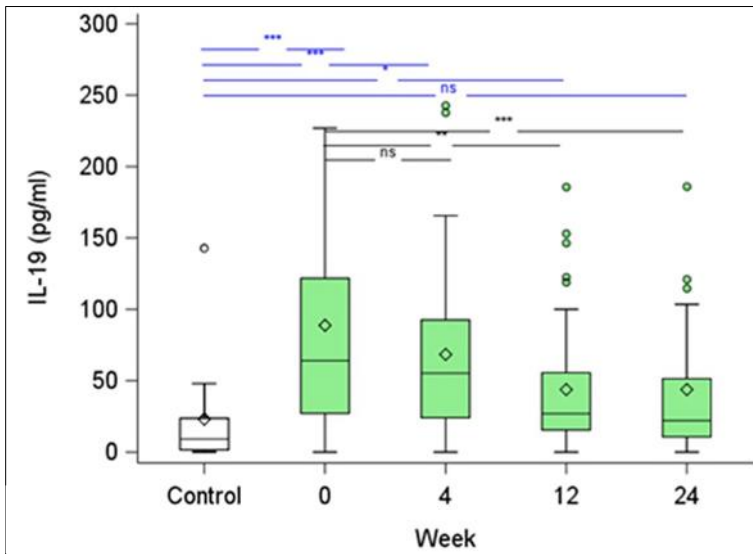


Abb. 12: Boxplot IL-19 Serumlevel. Gezeigt ist der Verlauf der IL-19 Serumlevel (FAS-Population) von Baseline (Woche 0) bis Woche 24. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt. Kasten: Unteres Ende: erstes Quartil (Q1), mittlere Linie: Median (zweites Quartil, Q2), oberes Ende: drittes Quartil (Q3); Whisker: größter und kleinster Wert (Werte zwischen $Q3 + 1.5 * (Q3 - Q1)$ und $Q1 - 1.5 * (Q3 - Q1)$); Diamant: Mittelwert; Kreise: Ausreißer. Die Sterne kennzeichnen einen signifikanten Unterschied der Werte im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) mit ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$, *: $p < 0,5$, ns: nicht signifikant. Übernommen aus Wilsmann-Theis et al., 2024.

1.3.2.5 Sicherheitsbewertung

Es wurden keine Dosierungsfehler, Anwendungsfehler oder fehlende Patient:innencompliance gemeldet. Insgesamt traten 102 unerwünschte TEAEs bei 37 Patient:innen auf, davon wurden 17 TEAEs (16,7 %) bei 9 Patient:innen als behandlungsbedingt durch Guselkumab bewertet. Häufigste TEAEs waren Infektionen (16 Patient:innen, 32,0 %), muskuloskelettalen Erkrankungen (13 Patient:innen, 26,0 %) und gastrointestinale Erkrankungen (10 Patient:innen, 20,0 %), zumeist milder bis moderater Ausprägung.

Zwei Patient:innen erlitten schwere unerwünschte Ereignisse, die nicht mit der Behandlung in Verbindung (rupturierte extrauterine Schwangerschaft und chronische Cholezystitis, Cholezystektomie und Peritonitis) standen. Zwei TEAEs führten bei zwei Patient:innen zum Studienabbruch und wurden als behandlungsbedingt eingestuft (Tinea pedis mit Verschlechterung der PPP und eine mutmaßliche Reaktion auf das Prüfpräparat mit Übelkeit, Erbrechen, Gelenkschmerzen und Injektionsreaktion). Es gab keine Todesfälle.

1.4 Diskussion

Angesichts der erheblichen Therapieerfolge moderner, gut verträglicher zielgerichteter Wirkstoffe, insbesondere monoklonaler Antikörper und Small Molecules in der Behandlung der Psoriasis vulgaris, rückt deren Einsatz bei der PPP zunehmend in den Fokus klinischer Forschung (Heidemeyer et al., 2023). Der Einsatz von Biologika bei PPP in der Praxis erfolgt aktuell im Off-Label-Use, da bislang keine Zulassungen für diese Indikation in Europa bestehen. Die komplexe, multifaktorielle und derzeit nicht vollständig aufgeklärte Pathogenese der PPP legt eine Beteiligung der IL-17/23 Achse nahe (Fukasawa et al., 2022), sodass die Therapie mit einem IL-23 Antikörper eine potenzielle therapeutische Option darstellt. In Japan wurde der Interleukin-23 Antikörper Guselkumab bereits 2018 auf Basis von randomisierten, placebo-kontrollierten Phase II und Phase III Studien zur Behandlung von PPP Patient:innen zugelassen (Murakami et al., 2020). Bislang lagen zur Behandlung europäischer Patient:innen mit PPP mit möglicherweise abweichendem genetischem Hintergrund nur wenige Fallberichte zur Anwendung von Guselkumab vor (Poortinga et al., 2021). Somit ist unsere GAP-Studie die erste multizentrische klinische Studie zur Anwendung von Guselkumab in einer Kohorte von europäischen Patient:innen mit moderater bis schwerer PPP.

1.4.1 Vergleich mit den japanischen Studienergebnissen

Phase II Studie; Terui et al., 2018: In der japanischen doppelblinden 24-wöchigen Phase II Studie mit dem Titel „*A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody, Following Subcutaneous Administration in Subjects With Palmoplantar Pustulosis*“ wurden von 2013 bis 2014 49 Patient:innen mit moderater bis schwerer PPP, die nicht auf herkömmliche Therapien ansprachen, 1:1 randomisiert. Die Patient:innen erhielten in Woche 0 und Woche 4 entweder 200 mg Guselkumab oder Placebo.

Die demographischen Daten und klinischen Ausgangswerte der GAP-Studie sind gut vergleichbar mit der japanischen Kohorte: Das mittlere Alter der japanischen Patient:innen betrug 52 Jahre (28-77 Jahre) und 71 % der Teilnehmer*innen waren weiblich. Der mittlere BMI lag bei 24,2 (SD 3,44). Der mittlere PPPASI bei Baseline lag bei 21,9 (SD

11,82) (Terui et al., 2018). Die Studienkohorte unserer GAP-Studie war im Mittel 56,9 (SD 11,6) Jahre alt, 82,0 % der Teilnehmer:innen waren weiblich und der mittlere BMI lag bei 28,2 (SD 6,0). Der mittlere PPPASI bei Baseline lag in unserer Studie ebenfalls bei 21,9 (SD 7,8), sodass die Baseline Charakteristika beider Studienpopulationen vergleichbar sind. Die demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale der beiden Studienpopulationen stehen zudem im Einklang mit der Querschnittsanalyse von PPP Patient:innen in Deutschland (Wilsmann-Theis et al., 2017).

Trotz unterschiedlicher Studiendesigns und Imputationsmethoden zeigen beide Studien eine vergleichbare, sehr gute Wirksamkeit. In der japanischen Guselkumab Gruppe zeigte sich in Woche 24 eine mittlere PPPASI Reduktion um -11,8 (SD 8,99), in der Placebogruppe 9,2 (SD 9,72). In unserer GAP-Studie konnte nach 24 Wochen eine mediane PPPASI Reduktion von 59,6 % erreicht werden. Dies entspricht einer absoluten Reduktion des PPPASI um ca. 13 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. In Woche 24 erreichten 64,0 % der japanischen Patient:innen (LOCF-Analyse) und 66,0 % der Patient:innen in unserer GAP-Studie (BOCF-Analyse) eine PPPASI 50 Reduktion (Terui et al., 2018).

Phase III Studie; Terui et al., 2019: In einer japanischen Phase III Studie mit dem Titel „*A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Palmoplantar Pustulosis*“ wurden von 2015 bis 2017 159 Patient:innen mit PPPASI ≥ 12 und unzureichendem Ansprechen auf herkömmliche Therapien 1:1:1 randomisiert und mit 100 mg oder 200 mg Guselkumab oder Placebo an Woche 0, 4, 12 und dann alle 8 Wochen bis Woche 52 behandelt. Auch in der japanischen Phase III Studie waren die demographischen Daten gut vergleichbar mit denen der GAP Population. Baseline Charakteristika waren ein mittleres Alter von 53,3 (SD 10,94) Jahren, 79,2 % der Studienteilnehmer:innen waren weiblich. Der mittlere BMI lag bei 23,7 (SD 3,72). Der mittlere PPPASI lag bei 27,6 (SD 11,07).

Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigt sich eine vergleichbare signifikante Verbesserung im PPPASI und DLQI unter Guselkumab Therapie in beiden Populationen. Die mit 200 mg Guselkumab behandelte Gruppe zeigte in Woche 16 eine PPPASI-Verbesserung (LSM) von -11,7 gegenüber -7,6 in der Placebogruppe ($p=0,02$). Eine PPPASI 50-Antwort

erreichten 36,5 % (vs. 34,0 % Placebo; $p=0,78$), PPPASI 75 erreichten 11,5 % (Placebo 3,8 %). In Woche 52 lagen die PPPASI 50- und PPPASI 75-Responderraten bei 84,6 % bzw. 59,6 % (Terui et al., 2019).

Der mittlere DLQI lag zu Baseline in der japanischen Phase III Studie bei 8,7 (SD 6,11), in unserer Studie hingegen lag der mittlere DLQI bei Baseline bei 15,0 (Q1/Q3: 8,0/19,0). Bei den mit 200 mg behandelten japanischen Patient:innen kam es bis Woche 16 zu einer Verbesserung des DLQI um 4,8 Punkte (SD 4,95) gegenüber Placebo (LSM -1,6, $p=0,03$). In unserer GAP-Studie sahen wir eine Verbesserung des DLQI von einem Median von 15,0 (Q1/Q3: 8,0/19,0) bei Baseline auf 5,0 (Q1/Q3: 2,0/11,0) in Woche 24. Beide Studien erreichten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, auch wenn die unterschiedlichen Zeitpunkte und Auswertungsmethoden der DLQI-Messung keinen direkten Vergleich erlauben.

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale bei der Anwendung von Guselkumab in der GAP-Studie beobachtet. Bezüglich unerwünschter Ereignisse wurden in der japanischen Phase III Studie am häufigsten Infektionen und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle berichtet, die meisten TEAEs waren mild und es wurden keine neuen Sicherheitssignale bei der Anwendung von Guselkumab bei PPP beobachtet. Diese Sicherheitsbeobachtungen stehen in Übereinstimmung mit denen unserer GAP-Studie.

In einer Nachbeobachtungsstudie bis Woche 84 von Okubo et al., die im Jahr 2021 publiziert wurde, zeigte Guselkumab eine anhaltende Wirksamkeit mit einer mittleren PPPASI Reduktion über alle Gruppen von 79,12 % (SD 23,83) und ein PPPASI 50/ 75/ 90 Ansprechen bei 90,2 %, 71,4 % bzw. 42,1 %. Der DLQI verbesserte sich im Mittel um 6,2 (SD 5,27) Punkte. Das Sicherheitsprofil blieb günstig und vergleichbar mit dem bei Psoriasis vulgaris (Okubo et al., 2021).

Limitationen der GAP-Studie sind die kürzere Beobachtungsdauer und die fehlende Placebokontrolle. Die Studienergebnisse unserer GAP-Studie sind bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung von Guselkumab bei europäischen PPP Patient:innen mit den japanischen Studienergebnissen vergleichbar. An dieser Stelle müssen die Unterschiede im Studiendesign einschränkend berücksichtigt werden, insbesondere die kürzere Dauer unserer GAP-Studie und die geringere Anzahl der Teilnehmer:innen. Darüber hinaus wurden die Endpunkte der Wirksamkeitsmessung zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben (Japan: Woche 16/ GAP: Woche 24). In der

japanischen Phase II Studie wurde die LOCF Imputationsmethode verwendet, wohingegen in der GAP-Studie die BOCF Methode angewendet wurde. Die Verwendung der BOCF in der GAP-Studie als konservative Imputationsmethode, bei der Patienten mit fehlenden Daten ihre Ausgangswerte beibehalten, sorgt für realistische Ergebnisse, sodass Behandlungseffekte nicht überschätzt werden.

1.4.2 Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab mit anderen Biologika und Small Molecules

Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab bei Patient:innen mit PPP und anderen Biologika oder Small Molecules ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Mangels an Head-to-Head-Studien schwierig (Heidemeyer et al., 2023). Die verfügbare Literatur besteht hauptsächlich aus Fallberichten oder kleinen Fallserien und wenigen kontrollierten klinischen Studien, die zudem oft variierende Endpunkte, Proband:innenzahlen und Beobachtungszeiten aufweisen.

Ustekinumab (Stelara®), ein IL-12/23-Inhibitor, zeigte 2014 keinen signifikanten Unterschied im PPPASI 50 Ansprechen gegenüber Placebo nach 16 Wochen (PPPASI 50 Ustekinumab: 20 %, Placebo: 37,5 %, $P=1,000$) (Bissonnette et al., 2014).

Secukinumab (Cosentyx®), ein IL-17-Antikörper, erreichte 2019 zwar ein PPPASI 75 Ansprechen bei 26,5 % der Patient:innen, verfehlte jedoch den primären Endpunkt, da der Unterschied zu Placebo nicht signifikant war (Placebo 14,1%, $p=2,5$) (Mrowietz et al., 2019).

Spesolimab (Spevigo®), ein Interleukin-36-Antikörper, konnte 2021 in einer randomisierten Studie ebenfalls keine signifikant bessere Wirksamkeit als Placebo aufweisen. In Woche 16 erreichten 31,6 % der Patient:innen ein PPPASI 50 Ansprechen, 23,8 % aus der Placebogruppe erreichten PPPASI 50 (Mrowietz et al., 2021).

TNF-alpha-Inhibitoren wie Etanercept (Enbrel®) zeigten in einer kleinen Studie 2008 ein gemischtes Ansprechen, ohne signifikante Unterschiede zu Placebo. Dies ist besonders relevant, da paradoxe PPP eine bekannte Nebenwirkung dieser Medikamente ist. Bis Woche 12 unterschieden sich die PPPASI Veränderungen zwischen Placebo und Etanercept Gruppen nicht signifikant (Bissonnette et al., 2008).

Der IL-1-Antagonist Anakinra (Kineret®) zeigte 2021 in einer randomisierten klinischen Studie keine Überlegenheit gegenüber Placebo (Cro et al., 2022).

Eine laufende Phase IIb Studie zu dem CXC Chemokin Rezeptor 2 Inhibitor RIST 4721 (NCT05194839) wurde 2023 aufgrund von Sicherheitsbedenken eingestellt. Zuvor hatte eine Phase IIa Studie keine Überlegenheit von RIST 4721 gegenüber Placebo gezeigt (Bissonnette et al., 2021).

Auch Small Molecules wurden zur Behandlung der PPP in klinischen Studien untersucht. Der orale Phosphodiesterase Inhibitor Apremilast (Otezla®) zeigte in einer Studie von 2021 ein PPPASI 50 Ansprechen bei 61,9 % der Patient:innen in Woche 20- mit einer medianen Reduktion des PPPASI um 57,1 % (Wilsmann-Theis et al., 2021).

Über die Therapie der PPP mit JAK Inhibitoren existieren bislang nur Fallberichte und kleine Fallserien. Eine Studie mit dem Titel „*Deucravacitinib for the Treatment of Palmoplantar Pustulosis*“ zur Anwendung des TYK Inhibitors Deucravacitinib (Sotyktu®) untersucht derzeit die Wirksamkeit und Sicherheit bei PPP Patient:innen (NCT05710185, Stand Mai 2025).

Im Hinblick auf die oben genannten Studiendaten, stellt Guselkumab derzeit die wirksamste, in klinischen Studien geprüfte Biologikatherapie zur Behandlung der PPP dar. Zu diesem Fazit kommen auch zwei systematische Reviews: Zhang et al. (2023) verglichen neun randomisierte und kontrollierte klinische Studien zu verschiedenen Biologika mit 799 PPP Patient:innen und kamen zu dem Schluss, dass Guselkumab eine gute Wirksamkeit mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil verbindet. Limitierend ist die geringe Anzahl an Studien und die variablen Behandlungsdauern.

Huang et al. (2024) favorisierten Guselkumab 100 mg in einem systematischen Review von 16 randomisierten kontrollierten klinischen Studien von Biologika und Small Molecules an insgesamt 4798 Patient:innen mit palmoplantaren Psoriasisformen ebenfalls hinsichtlich der Wirksamkeit bei PPP.

Guselkumab vereint eine gute Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil. Die Therapie mit Guselkumab reduzierte in unserer Studie die objektiven Hautsymptome wie Erythem, Pusteln und Schuppung sowie den PPPASI Score an Woche 24 signifikant. Mehr als die Hälfte der Patient:innen erreichten in Woche 24 eine Pustelreduktion um 75,0 %. Neben dem klinischen Ansprechen zeigte sich auch eine Verbesserung der subjektiven Scores.

Eine hohe Krankheitsaktivität korrelierte mit einer hohen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch die Verbesserung der Hautsymptome trug Guselkumab zur Steigerung der Lebensqualität und zur Reduktion belastender Symptome wie Juckreiz und Schmerzen bei, was zu einer Verringerung der Beeinträchtigungen im Alltag und auf der Arbeit führte.

Das Sicherheitsprofil von Guselkumab in unserer Studie war vergleichbar mit dem früherer Studien in der Indikation für Plaque Psoriasis und Psoriasis Arthritis ohne neue Sicherheitsbedenken (Eyerich et al., 2021).

Obwohl Guselkumab in Japan zur Behandlung der PPP bereits zugelassen ist, fehlten in Europa bislang noch Daten. Die GAP-Studie ist die erste Phase II Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab in einer europäischen Kohorte von Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer PPP nachgewiesen hat. Patient:innen, die auf die herkömmlichen Therapien nicht ansprechen oder Kontraindikationen aufweisen, würden von einer Zulassung des IL-23 Antikörpers Guselkumab zur Behandlung der PPP erheblich profitieren.

1.4.3 Rolle von IL-23 und IL-19 in der Pathogenese

Unsere Studie untermauert die Beteiligung von IL-23 an der Pathogenese der PPP. Eine Nebenstudie zeigte erhöhte IL-19-Werte bei PPP-Patient:innen, die unter Guselkumab-Therapie abfielen. Diese Reduktion korrelierte mit der Verbesserung des PPPASI und der Pustelzahl, was darauf hindeutet, dass die Messung von IL-19 ein prädiktiver Marker für ein Therapieansprechen sein könnte. Diese Beobachtung stimmt mit Daten der APLANTUS-Studie von 2022 überein, die ebenfalls einen Abfall der IL-19-Werte unter Apremilast-Therapie zeigte (Wilsmann-Theis et al., 2021). Zukünftige prospektive Studien sind erforderlich, um die Wertigkeit von IL-19 als prädiktiven Marker weiter zu prüfen.

1.4.4 Limitationen unserer Studie

Limitationen unserer Studie sind insbesondere die kleine Kohorte von N=50 Patient:innen. Außerdem war die Untersuchungsdauer mit 24 Wochen relativ kurz, Langzeitdaten in der Behandlung von europäischen PPP Patient:innen mit Guselkumab sind derzeit nicht verfügbar. Das Fehlen einer Placebogruppe schränkt die Aussagekraft der Studie ein.

Zudem war die gleichzeitige Anwendung von Lokalthérapien untersagt, sodass mögliche synergetische Effekte nicht beobachtet werden konnten.

Zukünftig sind größere, doppelblinde und randomisierte klinische Studien zu Guselkumab bei PPP Patient:innen sowie Head-to-Head Studien zum direkten Vergleich mit anderen Therapeutika notwendig, um die Sicherheit und Wirksamkeit umfassender zu bewerten.

1.5 Zusammenfassung

Die Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP) ist eine seltene, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die aufgrund von juckenden und schmerzenden, pustelbesetzten erythemasquamösen Plaques an Handflächen und Fußsohlen zu einer erheblichen Beeinträchtigung im Alltag und zu einer Reduktion der Lebensqualität der betroffenen Patient:innen führt. Die PPP gilt im klinischen Alltag als hartnäckige und schwierig therapierbare Erkrankung. Derzeit existieren keine Leitlinien zur Behandlung der PPP. Die einzige in Europa zugelassene Systemtherapie ist das orale Retinoid Acitretin. Es besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Behandlung der PPP. In Japan wurde der monoklonale humane Interleukin-23 Antikörper Guselkumab im Jahr 2018 auf Basis zweier placebokontrollierter, randomisierter klinischer Studien zugelassen. Unsere multizentrische, offene, einarmige Phase II Pilotstudie *“A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (GAP-Study)”* (Eudra-CT Nummer 2018-004451-20) hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab erstmalig in einer europäischen Kohorte von Patient:innen mit PPP zu demonstrieren. Insgesamt wurden 50 Patient:innen mit moderater bis schwerer PPP in unserer Studie mit Guselkumab behandelt. Die Studie erreichte den primären Endpunkt mit einer signifikanten Reduktion des PPPASI um 59,6 % ($p < 0,001$) nach 24 Wochen. Die Lebensqualität der Patient:innen verbesserte sich durch die Behandlung, Juckreiz und Schmerzen nahmen ab. Guselkumab wurde im Allgemeinen gut vertragen, es ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Behandlung von PPP Patient:innen mit Guselkumab.

In einer Nebenstudie konnte gezeigt werden, dass PPP Patient:innen prätherapeutisch erhöhte IL-19 Serumlevel aufweisen, die sich unter Behandlung mit Guselkumab reduzierten. IL-19 Serumlevel könnten ein potenzieller Marker für das Ansprechen auf eine Anti-IL-23-gerichtete Systemtherapie sein.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass auch europäische Patient:innen von einer Zulassung von Guselkumab als wirksame und sichere Therapie der PPP profitieren könnten.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, Munro M, Veal C, Allen M, ..., Barker JN. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-632

Bissonnette R, Maari C, Tsianakas A, Reid D, McCutchan S, Baumgartner S, Mackay J, Bhakta N. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RIST4721 in Subjects with Palmoplantar Pustulosis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11: 2179–2193

Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, Krueger JG. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmoplantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1298-1305

Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, Maari C, Provost N, Syrotuik J, Poulin-Costello CM, Nigen S. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 940–946

Bissonnette R, Suárez-Fariñas M, Li X, Bonifacio KM, Brodmerkel C, Fuentes-Duculan J, Krueger JG. Based on molecular profiling of gene expression, palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis are highly related diseases that appear to be distinct from psoriasis vulgaris. *PLoS One* 2016; 11: e0155215

Brembach TC, Sabat R, Witte K, Schwerdtle T, Wolk K. Molecular and functional changes in neutrophilic granulocytes induced by nicotine: a systematic review and critical evaluation. *Front Immunol* 2023; 14: 1281685

Brunasso AMG, Massone C. Psoriasis and palmoplantar pustulosis: an endless debate? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e335-e337

Brunasso AMG, Massone C. Recent advances in palmoplantar pustulosis. *Fac Rev* 2021; 10: 62

Brunasso Verneti AMG, Puntoni M, Massone C. Palmoplantar Pustulosis and Allergies: A Systematic Review. *Dermatol Pract Concept* 2019; 9: 105-110

Chiricozzi A, Costanzo A, Fagnoli MC, Malagoli P, Piaserico S, Amerio P, Argenziano G, Balato N, Bardazzi F, ..., Potenza C. Guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2021; 31: 3-16

Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 233-240

Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhodja C, Demaria O, Navarini AA, Lapointe AK, French LE, Vernez M, Gilliet M. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun* 2018; 9: 25

Cro S, Cornelius V, Capon F, Barker J, Burden D, Griffiths C, Lachmann HJ, McAteer H, Patel P, Pink A, Reynolds N, Warren R, Smith C. The interleukin 1 receptor antagonist anakinra to reduce disease severity of palmoplantar pustulosis in adults: APRICOT RCT and PLUM mechanistic study. *Effic Mech Eval* 2022; 9: 1-106

Devjani S, Smith B, Javadi SS, Engel PV, Han G, Wu JJ. Palmoplantar Pustulosis: Therapy Update. *J Drugs Dermatol* 2024; 23: 626-631

Eyerich K, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, Muñoz-Elias EJ, Bartz H, Taut FJH, Reich K. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open* 2021; 11: e049822

Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Enomoto A, Miyagawa K, Sato S, Yoshizaki A. Involvement of molecular mechanisms between T/B cells and IL-23: From palmoplantar pustulosis to autoimmune diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 8261

Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet* 2021; 397: 754-766

Guenther LC. Alefacept is safe and efficacious in the treatment of palmar plantar pustulosis. *J Cutan Med Surg* 2007; 11: 202-205

Heidemeyer K, May Lee M, Cazzaniga S, Yawalkar N, Naldi L. Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review of Risk Factors and Therapies. *Psoriasis (Auckl)* 2023; 13: 33-58

Hernandez-Cordero A, Thomas L, Smail A, Lim ZQ, Saklatvala JR, Chung R, Curtis CJ, Baum P, Visvanathan S, ..., Capon F. A genome-wide meta-analysis of palmoplantar pustulosis implicates TH2 responses and cigarette smoking in disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 154: 657-665.e9

Huang IH, Wu PC, Chiu HY, Huang YH. Small-Molecule Inhibitors and Biologics for Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* 2024; 25: 347–358

Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, Nakamura K, Sasaki Y, Nakao K, Takahashi T. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-kappaB. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 942-951

Kouno M, Nishiyama A, Minabe M, Iguchi N, Ukichi K, Nomura T, Katakura A, Takahashi S. Retrospective analysis of the clinical response of palmoplantar pustulosis after dental infection control and dental metal removal. *J Dermatol* 2017; 44: 695-698

Kromer C, Wilsmann-Theis D, Gerdes S, Philipp S, Schaarschmidt ML, Schmieder A, Dakna M, Arnold T, Peitsch WK, Mössner R. Drug survival and reasons for drug discontinuation in palmoplantar pustulosis: a retrospective multicenter study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 503-516

Liu C, Liu X, Xin H, Li X. Associations of inflammatory cytokines with palmoplantar pustulosis: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1387210

Masuda-Kuroki K, Murakami M, Kishibe M, Kobayashi S, Okubo Y, Yamamoto T, Terui T, Sayama K. Diagnostic histopathological features distinguishing palmoplantar pustulosis from pompholyx. *J Dermatol* 2019; 46: 399-408

Masuda-Kuroki K, Murakami M, Tokunaga N, Kishibe M, Mori H, Utsunomiya R, Tsuda T, Shiraishi K, Tohyama M, Sayama K. The microbiome of the "sterile" pustules in palmoplantar pustulosis. *Exp Dermatol* 2018; 27: 1372-1377

McCluskey D, Benzian-Olsson N, Mahil SK, Hassi NK, Wohnhaas CT, Burden AD, Griffiths CEM, Ingram JR, Levell NJ, ..., Capon F. Single-cell analysis implicates TH17-to-TH2 cell plasticity in the pathogenesis of palmoplantar pustulosis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 882-893

Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 737-738

Misiak-Galazka M, Zozula J, Rudnicka L. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 355-370

Mrowietz U, Bachelez H, Burden AD, Rissler M, Sieder C, Orsenigo R, Chaouche-Teyara K. Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1344-1352

Mrowietz U, Burden AD, Pinter A, Reich K, Schäkel K, Baum P, Datsenko Y, Deng H, Padula SJ, ..., Bissonnette R. Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11: 571–585

Murakami M, Kawakami R, Niko Y, Tsuda T, Yatsuzuka K, Mori H, Imamura T, Sayama K. New fluorescent three-dimensional and deep-imaging technique confirms a direct relationship between the acrosyringium and vesicles/pustules of palmoplantar pustulosis. *J Dermatol Sci* 2021; 102: 130–132

Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL, Iizuka H. Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2010-2016

Murakami M, Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. *J Dermatol Sci* 2020; 98: 13-19

Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, Kingo K, Smith C, Barker JN. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1792-1799

Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- α therapy. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 752-761

Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 254-265

Norlin JM, Löfvendahl S, Schmitt-Egenolf M. Health-related quality of life in patients with palmoplantar pustulosis – a Swedish register study. *Ann Med* 2024; 56: 2386524

Nowak D, Ruta U, Piasecka G. Nicotine increases human polymorphonuclear leukocytes chemotactic response – a possible additional mechanism of lung injury in cigarette smokers. *Exp Pathol* 1990; 39: 37-43

Obeid G, Do G, Kirby L, Hughes C, Sbidian E, Le Cleach L. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD011628

Okubo Y, Morishima H, Zheng R, Terui T. Sustained efficacy and safety of guselkumab in patients with palmoplantar pustulosis through 1.5 years in a randomized phase 3 study. *J Dermatol* 2021; 48: 1838–1853

Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, Severino P, Souto EB, García ML, ..., Sánchez-López E. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4983

Petty AA, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 271-275

Poortinga S, Balakirski G, Kromer C, Mössner R, Schön M P, Bieber T, Wilsmann-Theis D. The challenge of palmoplantar pustulosis therapy: Are Interleukin-23 inhibitors an option? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e907–e911

Putra-Szczepaniak M, Maj J, Jankowska-Konsur A, Czarnecka A, Hryniewicz-Gwóźdź A. Palmoplantar pustulosis: Factors causing and influencing the course of the disease. *Adv Clin Exp Med* 2020; 29: 157-163

Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 349-358

Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The efficacy of biologic therapy for the management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: A systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; 7: 425-446

Takahara M, Hirata Y, Nagato T, Kishibe K, Katada A, Hayashi T, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A, Harabuchi Y. Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: A retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients. *J Dermatol* 2018; 45: 812-823

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 309–316

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Zheng R, Morishima H, Goto R, Kimura T. Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 1153-1161

U.S. National Library of Medicine, 2025: A prospective, single-arm, open-label trial of deucravacitinib 6 mg daily in patients with PPP.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05710185?term=2023P000194&rank=1>

(Zugriffsdatum: 22.06.2025)

U.S. National Library of Medicine, 2025: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ranging Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RIST4721 in Subjects With Palmoplantar Pustulosis.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05194839?term=RIST4721&rank=6>

(Zugriffsdatum: 22.06.2025)

Wang CQ, Haxhinasto S, Garcet S, Kunjraiva N, Cueto I, Gonzalez J, Rambhia D, Harari O, Sleeman MA, ..., Krueger JG. Comparison of the Inflammatory Circuits in Psoriasis Vulgaris, Non–Pustular Palmoplantar Psoriasis, and Palmoplantar Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2023; 143: 87-97.e14

Weisenseel P, Wilsmann-Theis D, Kahl C, Reich K, Mössner R. Pustulöse Psoriasis [Pustular psoriasis]. *Hautarzt* 2016; 67: 445-453

Wilsmann-Theis D, Jacobi A, Frambach Y, Philipp S, Weyergraf A, Schill T, Steinz K, Gerdes S, Mössner R. Palmoplantar pustulosis - a cross-sectional analysis in Germany. *Dermatol Online J* 2017; 23: 13030/qt0h15613d

Wilsmann-Theis D, Kromer C, Gerdes S, Linker C, Magnolo N, Sabat R, Reich K, Mössner R. A multicentre open-label study of apremilast in palmoplantar pustulosis (APLANTUS). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 2045-2050

Witte E, Kokolakis G, Witte K, Philipp S, Doecke WD, Babel N, Wittig BM, Warszawska K, Kurek A, ..., Sabat R. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2757-2767

Wolk K, Frambach Y, Jacobi A, Wilsmann-Theis D, Philipp S, Witte-Händel E, Wenzel J, Mössner R, Sabat R. Increased levels of lipocalin 2 in palmoplantar pustular psoriasis. *J Dermatol Sci* 2018; 90: 68–74

Wolk K, Wilsmann-Theis D, Witte K, Brembach TC, Kromer C, Gerdes S, Ghoreschi K, Reich K, Mössner R, Sabat R. Interleukin-19 Levels Are Increased in Palmoplantar Pustulosis and Reduced following Apremilast Treatment. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 1276

Xu JM, Wang HM, Jin HZ. An update on therapeutic options for palmoplantar pustulosis: a narrative review and expert recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19: 499-516

Zhang M, Hua L, Hong S, Sun X, Zhou Y, Luo Y, Liu L, Wang J, Wang C, ..., Li X. Efficacy and safety of biological agents to treat patients with palmoplantar pustulosis: A systematic scoping review. *Int Immunopharmacol* 2023; 122: 110553

1.7 Anhang

1.7.1 Übersicht der teilnehmenden Studienzentren

- I. Zentrum für Hauterkrankungen des Universitätsklinikums Bonn
- II. Hautklinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- III. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Frankfurt
- IV. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- V. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Georg-August-Universität Göttingen
- VI. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
- VII. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- VIII. Studienzentrum an der Hase GbR in Bramsche

In Bonn wurden 8 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, ein/e Patient:in war ein Screening Failure und ein/e Patient:in beendete die Studie vorzeitig.

In Mainz wurden 6 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, ein/e Patient:in beendete die Studie vorzeitig.

In Frankfurt wurden 7 Patient:innen in die Studie eingeschlossen.

In Münster wurden 6 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, ein/e Patient:in beendete die Studie vorzeitig.

In Göttingen wurden 7 Patient:innen in die Studie eingeschlossen.

In Hamburg-Eppendorf wurden 6 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, ein/e Patient:in war ein Screening Failure und ein/e Patient:in beendete die Studie vorzeitig.

In Kiel wurden 5 Patient:innen in die Studie eingeschlossen.

In Bramsche wurden 10 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, 3 Patient:innen waren Screening Failures und 2 Patient:innen beendeten die Studie vorzeitig.

1.7.2 Studienvisiten und Assessments

Die erste Studienvisite (Visite 0) erfolgte als Screeningvisite, bei der die Patient:innen über die Studie aufgeklärt wurden, die Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) unterzeichneten und die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Die medizinische Vorgeschichte und die Vormedikation (sowohl allgemein als auch Psoriasis-spezifisch) wurden aufgenommen. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung inklusive Vitalzeichenmessung (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur). Eine Größen- und Gewichtsmessung wurde ebenfalls im Rahmen der Screening-Visite durchgeführt. Es erfolgte die Durchführung eines Routinelabors (Blutbild mit Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Alanintransferase, Aspartattransferase, Gamma-Glutamyl-Transferase, Kreatinin), zusätzlich erfolgte eine HIV-, Hepatitis B- und C Serologie und ein Quantiferontest zum immunologischen Ausschluss einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, sowie ein Schwangerschaftstest bei weiblichen Studienteilnehmerinnen. Zudem erfolgte ärztlicherseits die Erhebung der beiden Scores Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (PPPASI) und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zur klinischen Beurteilung der Krankheitsschwere. Psoriasis-spezifische Vormedikationen und Vortherapien wurden ebenfalls bei der Screening Visite aufgenommen. Zusätzlich wurden die laufende Begleitmedikation und die Medikation der letzten drei Monate erfragt. Die Patient:innen waren angehalten, sämtliche laufende Begleitmedikation in gleichbleibenden Dosierungen einzunehmen. Sofern alle Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Anhang 1.7.4) überprüft und bestanden wurden, erfolgte ein Einschluss der Patient:innen in die Studie.

Bei allen folgenden Visiten fand eine Messung der Vitalzeichen, Laborentnahmen, Hautassessments im Rahmen einer körperlichen Untersuchung durch die Prüffärzt:innen sowie die Beantwortung der Patient:innenfragebögen statt (siehe hierzu 1.2.5 Schweregradmessinstrumente).

Bei jeder Visite wurden die Patient:innen hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse und eingenommener Begleitmedikation befragt.

Schwach und mittelwirksame kortikosteroidhaltige Topika durften nur im Bereich des Gesichtes, Achseln und Leisten angewendet werden. Zudem durften die Patient:innen

eine blande Basispflegecreme (ohne Urea) bis zu 12 Stunden vor einer Studienvisite am Körper anwenden.

Die Patient:innen erhielten die Studienmedikation Guselkumab 100 mg an Tag 0 (Baseline), in Woche 4, Woche 12 und Woche 20 als subkutane Injektion. Die Studienmedikation Guselkumab (CNTO1959, Handelsname Tremfya® der Firma Janssen-Cilag GmbH) wurde in Form einer sterilen 1 ml Fertigspritze geliefert. Die Injektion der Studienmedikation erfolgte durch das Studienpersonal.

Fotografien wurden bei Baseline und Visite 5 angefertigt, sofern die Patient:innen hierfür vorab zusätzlich ihr Einverständnis gegeben hatten. Hautbiopsien und Laborproben für Nebenstudien wurden ebenfalls nach zusätzlicher Einverständniserklärung der Studienteilnehmer:innen optional entnommen.

Die Patient:innen waren jederzeit berechtigt, die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen und die Studienteilnahme abubrechen. Ein Ausschluss von Patient:innen aus der Studie konnten auch seitens der Prüfärzt:innen erfolgen, falls notwendig.

1.7.3 Übersicht der Studienassessments (Study Flow Chart)

Tab. 1: Übersicht der Studienassessments. Entnommen aus dem Clinical Trial Protocol „A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis“, EudraCT No.: 2018-004451-20, Version V4 vom 13.02.2020.

Procedures	Week -4-0	Week 0	Week 4	Week 12	Week 20	Week 24	Week 32
	Screening	Baseline	+/-2 days	+/-4 days	+/-4 days/ last dose	+/-4 days/	+/-7 days/ FU
Visit ID	0	1	2	3	4	5	6
Informed consent	X						
Demographics, educational status	X						
In- and Exclusion Criteria check	X	X					
Medical and Psoriasis history, prior medication	X						
Nicotine anamnesis	X					X	
Physical examination	X					X	
Vital signs ¹	X	X	X	X	X	X	X
Joints symptoms – Comorbidity	X					X	
Weight, Height (BMI)	X					X	
Blood test	X ²	X	X	X		X	
Check of HIV, HBV and HCV test results ³	X						
QuantIFERON-test (test may not be older than 8 weeks at baseline visit)	X						
Tuberculosis evaluation	X	X	X	X	X	X	X
Genetic blood analysis		X					
Pregnancy urinetest	X	X	X	X	X	X	X
Psoriasis efficacy assessments	X ^{4a}	X ^{4b}	X ^{4c}	X ^{4c}		X ^{4c}	X ^{4c}
Life quality index ⁵		X		X		X	
Pustulescount		X				X	
Photograph		X				X	
Biopsies ⁶		X				X	
Serum and plasma for side studies		X	X	X		X	
Adverse Events	X-----X						
Concomitant medications	X-----X						
Application of SMP		X	X	X	X		

1. Sitting blood pressure, pulse rate and body temperature
2. Differential blood picture and serum chemistry (ALT, AST, gGT and creatinine)
3. HIV, HBS antigen and HCV test results have to be checked during screening (tests may not be older than 8 weeks at screening date).
4. a. only ppPASI and PASI are assessed

- b. PASI, ppPASI and PPSI, Subject Global Assessment of Psoriasis (NRS- Itching and Pain) and Physician Global Assessment PGA, H&F PGA
- c. PASI, ppPASI and PPSI, Subject Global Assessment of Psoriasis (NRS- Itching and Pain) and Physician Global Assessment PGA, H&F PGA and dynamic H&F PGA
- 5. DLQI, ppQoL, WPAI-Pso
- 6. Optional from one place located on feet or hands

1.7.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Eignung der Patient:innen zur Studienteilnahme wurde im Rahmen der Screening Untersuchung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Geeignete Patient:innen waren mindestens 18 Jahre alt und mussten zu Studienbeginn die Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) unterzeichnet haben. Die Patient:innen mussten seit mindestens sechs Monaten unter einer PPP gelitten haben und die Erkrankung musste unter den zuvor erhaltenen topischen oder systemischen Therapien nicht ausreichend kontrolliert gewesen sein. Bei Studieneinschluss musste die Erkrankung moderat bis schwer ausgeprägt gewesen sein, sodass der PPPASI ≥ 12 betrug. Weibliche Studienteilnehmerinnen waren gemäß Studienprotokoll verpflichtet während der Studie eine sichere Verhütungsmethode anzuwenden und sich während der Studie regelmäßigen Schwangerschaftstests zu unterziehen. Auch Männer mussten während der Studie mittels Präservativs verhüten. Bis zu zwölf Wochen nach der letzten Guselkumab Injektion war es Frauen nicht erlaubt Eizellen zu spenden und Männern nicht erlaubt Spermien zu spenden. Zudem mussten sich die Laborparameter, welche im Rahmen der Screening Untersuchung erhoben wurden, in zuvor definierten Normbereichen befinden. Eine aktive Tuberkuloseerkrankung musste mittels Quantiferontest und einer Röntgenuntersuchung des Thorax ausgeschlossen worden sein. Die Patient:innen durften während der Studie und drei Monate vor Baseline keine Lebendimpfungen oder eine Bacillus Calmette-Guérin Impfung erhalten haben. Insgesamt mussten die Patient:innen die Studie und deren Durchführung verstehen und gewillt sein, an allen Studienvisiten teilzunehmen.

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein anderer Hauterkrankungen, insbesondere das Vorliegen einer schweren Psoriasis vulgaris mit PASI ≥ 12 oder Body Surface Area (BSA) $\geq 10\%$ bei Screening. Auch Patient:innen mit Ulzerationen oder Pusteln am Körper wurden ausgeschlossen. Außerdem durften Patient:innen, die innerhalb der letzten vierzehn Tage vor der Baseline Visite eine Vortherapie mit UVB-Lichttherapie,

topischen Steroiden, topischen Calcineurininhibitoren, topischen Vitamin A oder D Präparaten oder Dithranol nicht an der Studie teilnehmen. Auch Patient:innen, die innerhalb der letzten 28 Tage vor Baseline systemische Vortherapien mit PUVA, Ciclosporin, Acitretin, Alefacept, Anakinra, systemischen Kortikosteroiden, Methotrexat, Fumarsäure, Apremilast oder anderen Antipsoriatika erhielten, durften nicht an der Studie teilnehmen. Zudem durften die Patient:innen innerhalb der letzten vier Monate vor Baseline keinerlei antipsoriatische Biologikatherapie erhalten haben. Patient:innen, die bereits zuvor eine Therapie mit Guselkumab oder anderen Interleukin 23 Inhibitoren erhalten hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Patient:innen, bei denen signifikante Gesundheitsstörungen, wie renale Erkrankungen, schwere Leberdysfunktion, instabile Angina pectoris, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Lungenerkrankungen, Immundefizienzen, Humanes Immundefizienz Virus (HIV) oder Hepatitis B-, Hepatitis C Infektion, unkontrollierter insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie eine aktive Krebserkrankung oder eine Krebserkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre sowie lymphoproliferativen Erkrankungen vorlagen, durften ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

1.7.5 Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (PPPASI)

Er wird berechnet indem je Hand- und Fußfläche die Schwere von Erythem, Pusteln und Schuppung in vier Schweregraden (0=abwesend, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer, 4=sehr schwer) bewertet und die betroffene Fläche in Prozent (0= abwesend, 1=1-9%, 2= 10-29%, 3=30-49%, 4=50-69 %, 5=70-89%, 6=90-100%) angegeben wird. Die Punktzahlen für Erythem, Schuppung, Pusteln je Hand- und Fußsohle werden addiert und mit der Punktzahl der betroffenen Fläche multipliziert. Anschließend werden die einzeln errechneten Werte für die Handflächen mit 0,2 und die Werte der Fußsohlen mit 0,3 multipliziert. Die Ergebnisse der Einzelberechnungen werden summiert, dabei kann eine maximale Punktzahl von 72 erreicht werden.

1.7.6 Numerische Rating Skala (Numeric Rating Scale, NRS)

Abb. 13: Numeric Rating Scale (NRS). Entnommen aus dem Clinical Trial Protocol „A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis“, EudraCT No.: 2018-004451-20, Version V4 vom 13.02.2020.

To be filled out by the patient:

Scale from 0 to 10 in length with a statement at each end representing one extreme of the dimension being measured (e.g. intensity of itch, discomfort or pain). After short explanation by the treating physician, patient circles the number on the scale which reflects the current patients' subjective status best (43) (44).

Patient's assessment of pruritus / itch

On average, how much itch have you had because of your condition in the past week?

Numerical Rating Scale - Pruritus

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no itch									worst itch imaginable

Patient's assessment of pain

On average, how much pain have you had because of your condition in the past week?

Numerical Rating Scale - Pain

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no pain									worst possible pain

1.7.7 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)

Fragebogen entnommen aus dem Clinical Trial Protocol „A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis“, EudraCT No.: 2018-004451-20, Version V4 vom 13.02.2020:

1. Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been?
2. Over the last week, how embarrassed or self-conscious have you been because of your skin?

3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden?
4. Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear?
5. Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities?
6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport?
7. Over the last week, has your skin prevented you from working or studying?
If 'No', over the last week how much has your skin been a problem at work or studying?
8. Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives?
9. Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties?
10. Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?

The scoring of each question is as follows:

Very much scored 3, A lot scored 2, A little scored 1, Not at all scored 0, Not relevant scored 0, Question unanswered scored 0, Question 7: 'prevented work or studying' scored 3. The DLQI is calculated by summing the score of each question resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0. The higher the score, the more quality of life is impaired.

Meaning of DLQI Scores

0 to 1 = no effect at all on patient's life

2 to 5 = small effect on patient's life

6 to 10 = moderate effect on patient's life

11 to 20 = very large effect on patient's life

21 to 30 = extremely large effect on patient's life

Interpretation of incorrectly completed questionnaires

1.7.8 Work Produktivity and Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI:Pso)

Fragebogen entnommen aus dem Clinical Trial Protocol „A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to

severe palmoplantar pustulosis (PPP)“, EudraCT No.: 2018-004451-20, Version V4 vom 13.02.2020:

The following questions ask about the effect of your psoriasis on your ability to work and perform regular activities. Please fill in the blanks or circle a number, as indicated.

1) Are you currently employed (working for pay)?

___NO ___YES

If NO, check “NO” and skip to question 6

The next questions are about the past seven days, not including today.

2) During the past seven days, how many hours did you miss from work because of problems associated with your psoriasis? Include hours you missed on sick days, times you went in late, left early, etc. because of psoriasis. Do not include time you missed to participate in this study.

_____HOURS

3) During the past seven days, how many hours did you miss from work because of any other reason, such as vacation, holidays or time off to participate in this study?

_____HOURS

4) During the past seven days, how many hours did you actually work?

_____HOURS (If “0”, skip to question 6)

5) During the past seven days, how much did psoriasis affect your productivity while you were working? Think about days you were limited in the amount or kind of work you could do, days you accomplished less than you would like, or days you could not do your work as carefully as usual. If psoriasis affected your work only a little, choose a low number. Choose a high number if psoriasis affected your work a great deal. Psoriasis had no effect on my work

0 1 2 3 4 5

6 7 8 9 10 prevented me from working

CIRCLE A NUMBER

6) During the past seven days, how much did psoriasis affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? By regular activities, we mean the usual activities you do, such as work around the house, shopping, child care, exercising, studying, etc. Think about times you were limited in the amount or kind of activities you could do and times you accomplished less than you would like. If psoriasis affected your activities only

a little, choose a low number. Choose a high number if psoriasis affected your activities a great deal.


Psoriasis had no Psoriasis completely effect on my daily activities 0 1 2 3 4 5

6 7 8 9 10 prevented me from doing my daily activities

CIRCLE A NUMBER

1.7.9 Fotodokumentation

Tab. 2: Gegenüberstellung repräsentativer klinischer Verläufe sowie der PPPASI-, Pustelzählung- und DLQI-Werte von Baseline (Woche 0) zu Woche 24.

Woche 0	Woche 24
	
<p>MUS-003 PPPASI: 31 Pustelzählung: 27 DLQI: 16</p>	<p>MUS-003 PPPASI: 4 Pustelzählung: 0 DLQI: 1</p>
	
<p>BRA-007 PPPASI: 22 Pustelzählung: 17 ppQoI F: 60 DLQI: 17</p>	<p>BRA-007 PPPASI: 9 Pustelzählung: 6 ppQoI F: 20 DLQI: 11</p>

	
<p>GOE-003 PPPASI: 22 Pustelzählung: 17 DLQI: 19</p>	<p>GOE-003 PPPASI: 16 Pustelzählung: 15 DLQI: 4</p>
	
<p>GOE-005 PPPASI: 26 Pustelzählung: 32 DLQI: 24</p>	<p>GOE-005 PPPASI: 12 Pustelzählung: nicht erfolgt DLQI: 21</p>

	
<p>GOE-005 PPPASI: 26 Pustelzählung: 32 DLQI: 24</p>	<p>GOE-005 PPPASI: 12 Pustelzählung: nicht erfolgt DLQI: 21</p>
	
<p>GOE-001 PPPASI: Pustelzählung: 70 DLQI: 28</p>	<p>GOE-001 PPPASI: Pustelzählung: 2 DLQI: 22</p>

1.7.10 Zusammenfassung der TEAEs

Tab. 3: Zusammenfassung der TEAEs in der FAS Population. Adaptiert an Tabelle 33, Seite 112, f. des Clinical Study Report, Version 002 vom 29.09.2022 der GAP-Studie.

Gesamtzahl TEAEs	102
Anzahl der Patient:innen mit mindestens einem TEAE	37
Anzahl der Patient:innen mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis	2
Anzahl der Patient:innen mit mindestens einem TEAE mit Zusammenhang zur Prüfmedikation	9
Anzahl der Patient:innen mit einem TEAE, dass zum Studienabbruch führte	2
Anzahl von schweren unerwünschten Ereignissen	4
Anzahl von TEAEs mit Zusammenhang zur Prüfmedikation	17
Anzahl schwerer TEAEs mit Zusammenhang zur Prüfmedikation	0
Anzahl von TEAEs, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte	2
Anzahl an Patient:innen mit einem TEAE, dass zum Studienabbruch führte	2

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Wilsmann-Theis D, Patt S, Pinter A, Gerdes S, Magnolo N, Németh R, Schmitz J, Paul C, Augustin M, Staubach P, Weyergraf A, Hüffmeier U, Wolk K, Sabat R, Mößner R. Efficacy and safety of guselkumab in European patients with palmoplantar pustulosis: A multi-center, single-arm clinical trial (GAP study). *JAAD Int* 2024; 18: 69-78.

<https://doi.org/10.1016/j.jdin.2024.09.001>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Zentrum für Hauterkrankungen des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Frau Priv.-Doz. Dr. med. Wilsmann-Theis durchgeführt.

In der Funktion als Prüffärztin betreute ich zunächst die Studienpatient:innen der GAP-Studie im Studienzentrum des Zentrums für Hauterkrankungen am Universitätsklinikum Bonn und war somit an der Durchführung sowie der Datenerhebung der GAP-Studie direkt beteiligt. Nach Abschluss der Studie wurden die erhobenen Daten durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) des Universitätsklinikums Bonn in tabellarischer Form aufbereitet und mir zur Verfügung gestellt. Ich übernahm die strukturierte Aufarbeitung und wissenschaftliche Interpretation der klinischen Studiendaten, erarbeitete gemeinsam mit meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. med. Wilsmann-Theis die zentralen, klinisch relevanten Fragestellungen und koordinierte die Durchführung der hierfür erforderlichen statistischen Analysen in Zusammenarbeit mit den zuständigen Statistiker:innen des IMBIE. Auf Basis dessen verfasste ich den offiziellen Abschlussbericht der Studie für den Sponsor. Auf Grundlage dieser Vorarbeiten erstellte ich den Erstentwurf (First Draft) der vorliegenden wissenschaftlichen Publikation. Die Koautor:innen der Charité – Universitätsmedizin Berlin erweiterten das Manuskript mit den Daten der Nebenstudie um die IL-19-Laboranalysen. Ich war maßgeblich an der inhaltlichen Ausarbeitung, Überarbeitung und finalen Einreichung des Manuskripts beteiligt. Die finale Version der Publikation entstand in enger Abstimmung mit allen beteiligten Koautor:innen und wurde nach gemeinsamer Freigabe zur Veröffentlichung eingereicht.

In Anerkennung meines wissenschaftlichen Beitrags bin ich gemeinsam mit Frau Priv.-Doz. Dr. med. Wilsmann-Theis als Erstautorin der Publikation ausgewiesen.

Bei der Korrektur dieser Publikationsdissertation verwendete ich ChatGPT-4 zur Verbesserung der Lesbarkeit. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und bearbeitet. Ich übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Wilsmann-Theis für die Überlassung des spannenden Themas sowie die fachliche und persönliche Begleitung und Unterstützung während der gesamten Weiterbildungs- und Promotionszeit.

Ich danke auch allen Koautor:innen des zugehörigen wissenschaftlichen Artikels für die produktive Zusammenarbeit, dem Team des IMBIE für die stets kompetente und zuverlässige Unterstützung – und natürlich den Patient:innen, die durch ihre Teilnahme an der Studie diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Ein herzliches Dankeschön gilt meiner Freundin Luka, die mir nicht nur mit wertvollem Feedback bei der Korrektur zur Seite stand, sondern mich mit Geduld und Motivation von Anfang an durch alle Etappen dieser Arbeit begleitet hat.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann Julian, der mich vom Abitur über Studium und Weiterbildung bis zur Promotion stets begleitet und in jeder Phase meines Bildungswegs zuverlässig unterstützt hat. Seine beständige Unterstützung und seine Freude über jeden kleinen Fortschritt haben mich immer motiviert.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für all die Möglichkeiten, die sie mir im Leben eröffnet haben, und dafür, dass sie mir stets Orientierung, Halt und Vertrauen gegeben und mir diesen Weg ermöglicht haben.