

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Welches Medikament hat den schnellsten Wirkeintritt in der
Behandlung von Psoriasis-Arthritis?

Which medical drug has the fastest onset of action in the
treatment of psoriatic arthritis?

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Phuong Anh Pham

aus Hai Duong, Vietnam

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	4
2	Abkürzungsverzeichnis	5
3	Abstracts.....	7
4	Manteltext.....	11
4.1	Einleitung	11
4.1.1	Hintergrund.....	11
4.1.2	Therapieoptionen.....	12
4.1.3	Darstellung des Forschungsstandes und Zielsetzung.....	13
4.2	Methodik	13
4.2.1	Parameter zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Therapieansprechen	13
4.2.2	Einschlusskriterien.....	14
4.2.3	Suchstrategie.....	16
4.2.4	Studienauswahl und Datenextraktion	16
4.2.5	Zeitdauer bis zum Wirkeintritt.....	17
4.2.6	Konfidenzintervalle	18
4.2.7	Bewertung des Risikos für Bias.....	20
4.2.8	Datensynthese und Analyse.....	20
4.3	Ergebnisse	21
4.3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	21
4.3.2	Studieneigenschaften	22
4.3.3	Risiko für Bias.....	22
4.3.4	Ergebnisse primärer und sekundärer Endpunkte	23
4.3.5	Heterogenität und Sensitivitätsanalyse	32
4.4	Diskussion.....	34
4.4.1	Stärken und Limitationen.....	35
4.4.2	Klinische Anwendung	36
4.4.3	Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	37
4.4.4	Schlussfolgerung.....	37
4.5	Referenzen	38
5	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	44
6	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge).....	47
7	Druckexemplar der Publikation	49

8	Lebenslauf	109
9	Publikationsliste.....	111
10	Danksagung.....	112

1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Extraktion von TOA-ACR20 (a) und Generierung von Konfidenzintervallen (b-d)	17
Abbildung 2: Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer ein ACR20-Ansprechen erreichten: Ergebnisse der Metaanalyse (in Wochen)	28
Abbildung 3: Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer ein ACR50-Ansprechen erreichten: Ergebnisse der Metaanalyse (in Wochen)	30
Abbildung 4: Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer einen PASI75 erreichten: Ergebnisse der Metaanalyse (in Wochen)	32
Tabelle 1: Überblick über die PICOs	16
Tabelle 2: Überblick über die Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer ein ACR20-, ACR50- und PASI75-Ansprechen erreichten: Ergebnisse der einzelnen Studienarme.....	26

2 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ACR20	≥ 20%ige Besserung nach American College of Rheumatology-Ansprechkriterien
ACR50	≥ 50%ige Besserung nach American College of Rheumatology-Ansprechkriterien
ADA	Adalimumab
APR	Apremilast
bDMARDs	Biologische krankheitsmodifizierende Basistherapeutika, Biologika
BID	Zweimal pro Tag
BIW	Zweimal pro Woche
BW	Körpergewicht
CASPAR	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
KI	Konfidenzintervall
CSA	Ciclosporin
csDMARDs	Konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Basistherapeutika
CZP	Certolizumab pegol
d	Tag
DMARDs	Krankheitsmodifizierende Basistherapeutika
ETA	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
GOL	Golimumab
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
GUS	Guselkumab
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INF	Infliximab
IXE	Ixekizumab
LEF	Leflunomid
MTX	Methotrexat
NA	Keine Angabe möglich

NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PASI75	≥ 75%ige Verbesserung des initialen PASI-Wertes
PBO	Placebo
PICO	Population, Intervention, Vergleichsintervention, Ergebnis
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsO	Kutane Psoriasis
Q1W	Einmal pro Woche
Q2W	Alle zwei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
Q12W	Alle 12 Wochen
QD	Einmal pro Tag
RoB	Risiko für Bias
SEC	Secukinumab
SJC	Anzahl der geschwollenen Gelenke
SSZ	Sulfasalazin
TJC	Anzahl der (druck-)schmerzhaften Gelenke
TOF	Tofacitinib
tsDMARDs	Zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Basistherapeutika
TOA	Zeitdauer bis zum Wirkungseintritt
TOA-ACR20	Zeitdauer bis zu der 25% der Patienten eine ≥ 20%ige Besserung nach den American College of Rheumatology-Ansprechkriterien erreichten
TOA-ACR50	Zeitdauer bis zu der 25% der Patienten eine ≥ 50%ige Besserung nach den American College of Rheumatology-Ansprechkriterien erreichten
TOA-PASI75	Zeitdauer bis zu der 25% der Patienten eine ≥ 75%ige Reduktion des initialen PASI-Wertes erreichten
UST	Ustekinumab
w	Woche/Wochen

3 Abstracts

Background

Psoriatic arthritis (PsA) is associated with skin involvement and progressive joint destruction that may cause functional impairment and a reduced quality of life. A shorter time until a drug becomes effective may relieve symptoms faster and prevent joint damage early on. The aim of this work was to identify the drug with the fastest onset in the treatment of patients with PsA.

Methods

A systematic review of randomized controlled trials was conducted for PsA drugs (PROSPERO CRD42017058782). The databases CENTRAL, MEDLINE, MEDLINE In-Process and Embase were searched. The primary outcomes were: the time until 25 % of patients (TOA) reached i) ≥ 20 %, ii) ≥ 50 % improvement in modified American College of Rheumatology response criteria (ACR) and iii) ≥ 75 % reduction in Psoriasis Area and Severity Index (PASI75). A new method of generating 95% confidence intervals (95%-CI) for TOA outcomes from graphical data was developed and applied for the first time. Meta-analyses were performed in Stata using a random-effects-model. The Risk of Bias 2 tool was used to assess the risk of bias.

Results

31 articles reporting 26 trials were included. Three head-to-head trials compared different active agents. The results showed a slower onset for methotrexate monotherapy in comparison to methotrexate combination therapy with infliximab. TOA findings from studies comparing different doses or treatment intervals of the same drug showed no clear trend. Onsets for ixekizumab and adalimumab or adalimumab and tofacitinib were similar for ACR-outcomes. In terms of TOA-PASI75, the results showed a more rapid onset for ixekizumab compared to adalimumab. Results of meta-analysis for TOA-ACR20 (week [95%-CI]) showed an onset < 2 weeks for: infliximab (1.18 [0.72-1.65]), ixekizumab (1.04 [0.80-1.28]), tofacitinib 10mg (1.56 [1.14-1.98]); ≤ 4 weeks for: adalimumab (1.95 [1.35-2.55]), secukinumab (75mg: 1.89 [0.16-3.62], 150mg: 2.13 [1.34-2.91], 300mg: 2.26 [1.75-2.76]), tofacitinib 5mg (2.20 [1.41-2.99]); > 4 weeks for: apremilast, ustekinumab. A

pooled TOA-ACR50 after > 4 weeks was seen for all interventions. For TOA-PASI75 pooled results were between < 3 weeks for ixekizumab treatment regimes and 6.03 weeks [3.76-8.29] for adalimumab.

Conclusion

General conclusions on the drug with the fastest onset cannot be drawn due to limited evidence, most notably head-to-head trials comparing different active agents. Based on ACR20 data, our results indicate a more rapid onset for most biological DMARDs while apremilast, methotrexate and ustekinumab seem to have a comparably slower onset. This was not the case for TOA-ACR50.

Modifiziert aus:

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

Hintergrund

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist assoziiert mit Hautveränderungen und einer progressiven Gelenkzerstörung, die zu Funktionsverlusten und einer reduzierten Lebensqualität führen kann. Eine kürzere Latenzzeit bis zum Wirkeintritt einer Therapie kann Beschwerden eher lindern und Gelenkdestruktionen frühzeitig vorbeugen. Ziel der Arbeit war es, das Medikament mit dem schnellsten Wirkeintritt in der Behandlung von Patienten mit PsA zu bestimmen.

Methodik

Eine systematische Übersichtsarbeit zu randomisierten, kontrollierten PsA-Medikamentenstudien wurde erstellt. Es erfolgte eine Literaturrecherche in CENTRAL, MEDLINE, MEDLINE In-Process und Embase. Die primären Endpunkte waren: die Zeitdauer, die vergeht bis 25% der Patienten (TOA) eine i) $\geq 20\%$ ige, ii) $\geq 50\%$ ige Verbesserung in den American College of Rheumatology (ACR)-Ansprechkriterien und iii) eine $\geq 75\%$ ige Reduktion im Psoriasis Area and Severity Index (PASI75) erreichten. Anhand von extrahierten Daten aus Graphen wurde eine neue Methode entwickelt, um 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zu den TOA-Punktschätzern zu berechnen. Eine Metaanalyse wurde in Stata mittels Random-Effects-Modell durchgeführt. Die Bewertung des Biasrisikos erfolgte mit dem Risk of Bias 2 Tool.

Ergebnisse

Es wurden 31 Artikel zu 26 Studien eingeschlossen. In drei Head-to-Head Studien wurden aktive Wirkstoffe miteinander verglichen. Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien zeigten einen langsameren Wirkeintritt für die Methotrexat-Monotherapie gegenüber einer Kombinationstherapie aus Infliximab und Methotrexat. Ergebnisse aus Dosis- und Therapieintervallvergleichsstudien wiesen keinen klaren Trend auf. Für Adalimumab und Ixekizumab sowie zwischen Adalimumab und Tofacitinib waren TOA-ACR20 Werte ähnlich. Bezogen auf den PASI75 wirkte Ixekizumab schneller als Adalimumab. Die Ergebnisse der Metaanalyse für den Endpunkt TOA-ACR20 (Angabe in Wochen [95%-KI]) zeigten einen Wirkeintritt nach < 2 Wochen für: Infliximab (1,18 [0,72-1,65]), Ixekizumab (1,04 [0,80-1,28]), Tofacitinib 10mg (1,56 [1,14-1,98]);

nach ≤ 4 Wochen: Adalimumab (1,95 [1,35-2,55]), Secukinumab (75mg: 1,89 [0,16-3,62], 150mg: 2,13 [1,34-2,91], 300mg: 2,26 [1,75-2,76]), Tofacitinib 5mg (2,20 [1,41-2,99]); nach > 4 Wochen: Apremilast, Ustekinumab. Für TOA-ACR50 lagen alle Ergebnisse bei > 4 Wochen. Bezogen auf TOA-PASI75, zeigten gepoolte Ergebnisse einen Wirkeintritt nach < 3 Wochen für Therapien mit Ixekizumab und nach 6,03 Wochen [3,76-8,29] für Adalimumab.

Schlussfolgerung

Aufgrund der limitierten Evidenzlage, vor allem an Head-to-Head Studien, die verschiedene Wirkstoffe miteinander vergleichen, kann keine Aussage zum PsA-Therapeutikum mit dem schnellsten Wirkungseintritt getroffen werden. Bezogen auf TOA-ACR20, deuten die Ergebnisse auf einen raschen Wirkeintritt für die meisten biologischen DMARDs hin, während die Wirkung von Apremilast, Methotrexat und Ustekinumab vergleichsweise verzögert eintritt. In TOA-ACR50 Endpunkten zeigte sich dies nicht.

Übersetzt und modifiziert aus:

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

4 Manteltext

4.1 Einleitung

4.1.1 Hintergrund

Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich vor allem an den Gelenken manifestiert und mit einer Psoriasis der Haut (PsO) assoziiert ist (1). Angaben zur Prävalenz schwanken in der Literatur. Der klinische Manifestationsgipfel liegt zwischen dem 30. und 55. Lebensjahr. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen (2). Schätzungsweise 6% bis 42% der Psoriasis-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf Symptome an den Gelenken (3). Die Schuppenflechte tritt durchschnittlich 10 Jahre vor der Arthritis auf (4). Dabei korrelieren die Schwere der Haut- und Gelenkbeschwerden nicht miteinander.

Der klinische Phänotyp der PsA ist heterogen. Betroffene stellen sich häufig mit Schmerzen und Schwellungen an einzelnen oder mehreren Gelenken, Morgensteifigkeit und nächtlich betontem Kreuzschmerz vor. Zu den charakteristischen Untersuchungsbefunden gehören u.a. Daktylitis, Enthesitis, Tenosynovitis und Sakroiliitis. Neben der Psoriasis der Haut und Nägel kann sich die Entzündung extraartikulär auch an Augen und Gastrointestinaltrakt manifestieren (5). Nach Moll und Wright et al. kann die PsA in fünf verschiedene Gruppen unterteilt werden (1), die überlappen oder ineinander übergehen können (4): asymmetrische Oligoarthritis, distale interphalangeale Arthritis, mutilierende Arthritis, symmetrische Polyarthritis sowie ankylosierende Spondylitis mit oder ohne peripherer Gelenkbeteiligung. Der Krankheitsverlauf ist variabel und kann von mild bis hin zum Auftreten von irreversiblen ossären Destruktionen reichen. In einer prospektiven Studie von Kane et al. wiesen 27% der Patienten bereits radiologisch sichtbare Gelenksschäden in der Eingangsuntersuchung auf. Nach zwei Jahren stieg der Anteil auf 47% der wiederholt untersuchten Studienteilnehmer (6). Die Erkrankung kann zu körperlichen sowie psychosozialen Beeinträchtigungen führen und die Lebensqualität reduzieren (7). Die Diagnose wird anhand der Anamnese sowie einer gründlichen körperlichen Untersuchung gestellt. Laboruntersuchungen sowie radiologische Verfahren können zusätzliche Informationen liefern (8).

4.1.2 Therapieoptionen

Die Medikamente zur Behandlung von PsA können vereinfacht in drei Gruppen eingeteilt werden: nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), Glukokortikoide und krankheitsmodifizierende Basistherapeutika (englisch: Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs). Letztere werden in konventionell synthetische DMARDs (csDMARDs), biologische DMARDs (bDMARDs, Biologika) und zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs) unterteilt. Sie können bei gutem Ansprechen das Fortschreiten der Erkrankung verzögern und damit Gelenkzerstörungen entgegenwirken (9). Bei der Auswahl eines geeigneten Medikamentes sollten neben Faktoren wie vorangegangene Therapien, Patientenwunsch, Kosten und Komorbiditäten vor allem die Krankheitsaktivität und der klinische Typ berücksichtigt werden. In Deutschland gibt es bisher keine eigene Leitlinie zur Therapie der PsA. Informationen finden sich jedoch u.a. in der deutschen S3-Leitlinie zur Psoriasis vulgaris. Zudem orientieren sich behandelnde Ärzte häufig an den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) (10, 11). Im Folgenden werden die Therapieempfehlungen der EULAR vereinfacht skizziert. Bei Patienten mit leichten Beschwerden können NSAR mit oder ohne intraartikuläre Glukokortikoide zur symptomatischen Linderung muskuloskelettaler Beschwerden eingesetzt werden. Bei schwerem Befall der Haut wird zusätzlich eine dermatologische Vorstellung empfohlen. Bei Fällen mit aktiver Arthritis und ungünstigen Prognosefaktoren oder milden Beschwerden, in denen die symptomatische Therapie unzureichend ist, empfiehlt EULAR im nächsten Schritt eine systemische Basistherapie mit Methotrexat (MTX). Wird diese nicht vertragen oder zeigt sich nach 3 bis 6 Monaten keine ausreichende klinische Verbesserung, sollte ein Wechsel zu einem anderen csDMARD (z.B. Leflunomid) oder eine Kombinationstherapie erwogen werden. Spricht der Patient weiterhin nicht auf die Therapie an, sollte eine Umstellung auf ein bDMARD, in der Regel ein TNF-alpha-Blocker erfolgen. Bei weiterhin unzureichender klinischer Besserung oder Unverträglichkeit wird ein Wechsel auf ein anderes bDMARD oder ein tsDMARD (z.B. Apremilast) empfohlen. Bei Patienten mit Enthesitis, vordergründig axialer Beteiligung oder schwerer peripherer Manifestation wird sowohl von der GRAPPA als auch der EULAR ein frühzeitiger Einsatz eines bDMARD empfohlen. Im Vergleich zu EULAR wird in den GRAPPA Empfehlungen kein cs- oder bDMARD der 1. Wahl benannt.

4.1.3 Darstellung des Forschungsstandes und Zielsetzung

Eine kürzere Latenzzeit bis zum Wirkbeginn einer Therapie (englisch: time until onset of action, TOA), kann Beschwerden schneller lindern und ist bedeutsam, um Gelenkdestruktionen frühzeitig vorzubeugen. Zudem beschreibt die WHO einen positiven Effekt einer schnelleren TOA auf die Therapieadhärenz von Patienten (12), was die gewünschte Wirkung von Therapeutika erhöht und zu einer Reduzierung von Gesundheitskosten beitragen kann. Daten zur genauen Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt wurden in klinischen PsA Studien bisher jedoch nicht erfasst. Auch in bedeutenden Therapieempfehlungen wie die von EULAR und GRAPPA werden hierzu keine Angaben gemacht (10, 11). Darüber hinaus gibt es bisher keine standardisierte Methodik durch die sich die TOA bestimmen lässt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter der Fragestellung „Welches Medikament hat den schnellsten Wirkeintritt in der Behandlung von Psoriasis-Arthritis?“, die erste systematische Übersichtsarbeit über die Zeitdauer bis zum Wirkungseintritt von Medikamenten in der Behandlung von PsA zu erstellen.

4.2 Methodik

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse zu PsA-Medikamentenstudien wurde erstellt. Unsere Methodik orientierte sich an den Empfehlungen von Cochrane zur Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit sowie an dem Leitfaden für „bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen“ (englisch: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) (13, 14). Im Vorfeld der Literaturrecherche wurde ein Studienprotokoll erstellt, welches die Zielsetzung und Methodik mit primären und sekundären Endpunkten beinhaltete. Das Protokoll wurde am 07. März 2017 im internationalen, prospektiven Register für Systematische Übersichtsarbeiten (PROSPERO) unter der Registrierungsnummer CRD42017058782 veröffentlicht.

4.2.1 Parameter zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Therapieansprechen

Im Folgenden soll auf klinische Messinstrumente zur Quantifizierung der Gelenk- und Hautbeteiligung sowie Effektivitätsparameter zur Evaluation des Behandlungserfolges

eingegangen werden, die für die primären Endpunkte der Arbeit von Bedeutung waren. Zur Basisbewertung der Gelenkbeteiligung gehört die Erfassung der Anzahl der geschwollenen (englisch: swollen joint count, SJC) und (druck-)schmerzhaften Gelenke (englisch: tender joint count, TJC). Zur Erfassung des Schweregrades der Hautpsoriasis kann der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) bestimmt werden (15). Er errechnet sich aus Punkten für die Teilkomponenten: Flächenausdehnung, Erythem, Induration und Desquamation für die Körperbereiche Kopf, Stamm sowie obere- und untere Extremität. Ein PASI75-Ansprechen, definiert als eine mindestens 75%ige Verbesserung des initialen PASI-Wertes, wird in klinischen Studien häufig als Therapieziel angestrebt (15). In PsA Studien, die nach dem Jahr 2000 durchgeführt wurden, stellt das modifizierte American College of Rheumatology (ACR)-Ansprechen einen wichtigen Effektivitätspunkt dar (16). Das ACR-Ansprechen bewertet die klinische Verbesserung anhand von sieben Kriterien. Ein ACR20-Ansprechen liegt beispielsweise dann vor, wenn Patienten eine mindestens 20%ige Reduktion in den zwei Hauptdomänen SJC und TJC im Vergleich zum Ausgangswert erzielt haben. Zusätzlich muss eine mindestens 20%ige Verbesserung in drei der fünf folgenden Kategorien erfolgt sein: globale Beurteilung durch den Patienten und Arzt, Schmerzevaluation durch den Patienten, erkrankungsbedingte Funktionseinschränkung sowie entsprechende Reduktionen der Werte für das C-reaktive Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Gleichmaßen zeichnet sich ein ACR50-Ansprechen durch eine mindestens 50%ige Verbesserung in den ACR-Kriterien aus.

4.2.2 Einschlusskriterien

Die klinische Fragestellung wurde a priori unter Verwendung der PICO-Methode (englisch: participants, interventions, comparisons, outcomes) formuliert. Anhand des Schemas wurden anschließend die Einschlusskriterien abgeleitet, die in Tabelle 1 aufgelistet sind. Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) berücksichtigt, da sie in der klinischen Forschung den Goldstandard zur Einschätzung von Effektivität und Sicherheit eines Medikamentes darstellen. Zudem mussten eingeschlossene Studien das ACR20-Ansprechen zu mindestens zwei Zeitpunkten im Rahmen der Induktionstherapie bewertet haben. Es wurden alle DMARDs berücksichtigt, die in den EULAR-Empfehlungen von 2016 erwähnt wurden (10). Biosimilars wurden nicht eingeschlossen. Die Publikationssprache wurde auf Deutsch, Englisch, Französisch,

Spanisch und Vietnamesisch begrenzt. Es gab keine Einschränkung in Bezug auf das Publikationsjahr oder die Mindestanzahl der Studienteilnehmer.

PICO	Beschreibung
Population	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Psoriasis-Arthritis - Mindestalter: 18 Jahre
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> - csDMARD: Methotrexat (MTX), Sulfasalazin (SSZ), Ciclosporin (CSA), Leflunomid (LEF) - bDMARD: Adalimumab (ADA), Etanercept (ETA), Golimumab (GOL), Infliximab (INF), Ustekinumab (UST), Secukinumab (SEC), Guselkumab, Ixekizumab (IXE), Certolizumab pegol (CZP) - tsDMARD: Apremilast (APR), Tofacitinib (TOF)
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> - eine der eingeschlossenen Interventionen - Kombinationstherapie aus genannten Interventionen - andere Dosierung oder anderes Therapieregime einer eingeschlossenen Intervention - Placebo
Ergebnis	<p>Primäre Endpunkte: Zeitdauer bis zum Wirkungseintritt (TOA), definiert als Zeit bis zu der 25% der Patienten eine</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 20\%$ige Besserung im American College of Rheumatology (ACR)-Ansprechen (TOA-ACR20), - $\geq 50\%$ige Besserung im American College of Rheumatology (ACR)-Ansprechen (TOA-ACR50) und - $\geq 75\%$ige Reduktion im Psoriasis Area and Severity Index (TOA-PASI75) erreichten. <p>Sekundäre Endpunkte im Rahmen der Induktionstherapie (12-24 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durchschnittliche Veränderung im SJC, TJC sowie Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) im Vergleich zur Eingangsuntersuchung - Rate an Patienten mit ACR50-Ansprechen - Rate an Patienten mit PASI75

-
- Rate an Patienten mit ≥ 1 Nebenwirkung
 - Rate an Studienabbrechern aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
-

Tabelle 1: Überblick über die PICOs

4.2.3 Suchstrategie

Wir führten eine systematische Literaturrecherche in den vier folgenden elektronischen Datenbanken durch: MEDLINE Ovid, MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations Ovid, Embase Ovid und der Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; Wiley). Berücksichtigt wurden alle Artikel, die bis zum 01. März 2017 veröffentlicht wurden. Neben der Verwendung von relevanten Schlagwörtern, fand die Suche mithilfe des kontrollierten Schlagwortvokabulars (MeSH) in Bezug auf Titel und Abstract statt. Eine detaillierte Suchstrategie ist exemplarisch für Embase in den Zusatzmaterialien der Publikation gelistet (Tabelle S1, Appendix A). Die Suchstrategie wurde für die anderen Datenbanken angepasst. Zusätzlich wurde in der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und in den Quellenverzeichnissen eingeschlossener Artikel nach relevanten RCTs gesucht.

4.2.4 Studienauswahl und Datenextraktion

Die Auswahl der Studien erfolgte durch zwei unabhängige Review-Autorinnen in einem mehrstufigen Prozess. Zunächst wurden die Suchtreffer anhand des Titels und Abstracts auf potenzielle Eignung gesichtet. Anschließend wurden die Artikel im Volltext daraufhin untersucht, ob sie alle Einschlusskriterien erfüllen. Gründe für den Ausschluss von Volltext-Artikeln wurden tabellarisch dokumentiert. Die Extraktion von Studiendaten erfolgte durch einen Review-Autor in einer standardisierten Microsoft Excel Tabelle und wurde durch einen zweiten Autor überprüft. Zu den extrahierten Daten gehörten allgemeine Informationen zu der Studie, Studienpopulation, demographische Daten, Baseline-Eigenschaften, detaillierte Informationen zur Intervention und erlaubter Begleitmedikation, sowie die für die Arbeit relevanten Endpunkte. Es wurden absolute Wertangaben in der Ergebnistabelle festgehalten. Bei Bedarf wurden diese aus prozentualen Angaben berechnet, um die Vergleichbarkeit zwischen den Daten zu ermöglichen. Des Weiteren wurden prozentuale Veränderungen in Bezug zum

Ausgangswert bei Studienbeginn gesetzt. Unstimmigkeiten wurden durch erneute Extraktion der betroffenen Daten sowie Diskussion unter Einbezug eines dritten Review-Autors geklärt.

Fehlende oder unvollständige Daten, die wichtig für die primären Endpunkte waren, wurden per E-Mail vom jeweiligen Erstautor oder Studiensponsor erfragt. Bei Nicht-Beantwortung der ersten E-Mail wurden zwei weitere E-Mails im Abstand von zwei Wochen versendet.

4.2.5 Zeitdauer bis zum Wirkeintritt

Die TOA-Endpunkte wurden aus Graphen von PsA-Studien abgelesen, welche die ACR20-, ACR50- und PASI75- Ansprechrate von Studienteilnehmern (y-Achse) in Abhängigkeit von der Zeit (x-Achse) darstellten. Dabei definierten wir TOA als den x-Wert in Wochen, an dem 25% der Studienteilnehmer den jeweiligen dichotomen Endpunkt erreicht haben. Grundannahme war, dass ein linearer Zusammenhang zwischen zwei benachbarten Messpunkten besteht. Für die graphische Extraktion der TOA-Daten verwendeten wir die Software Engauge Digitizer (17).

Die Abbildung 1a stellt eine Beispielablesung eines TOA-ACR20 Endpunktes dar.

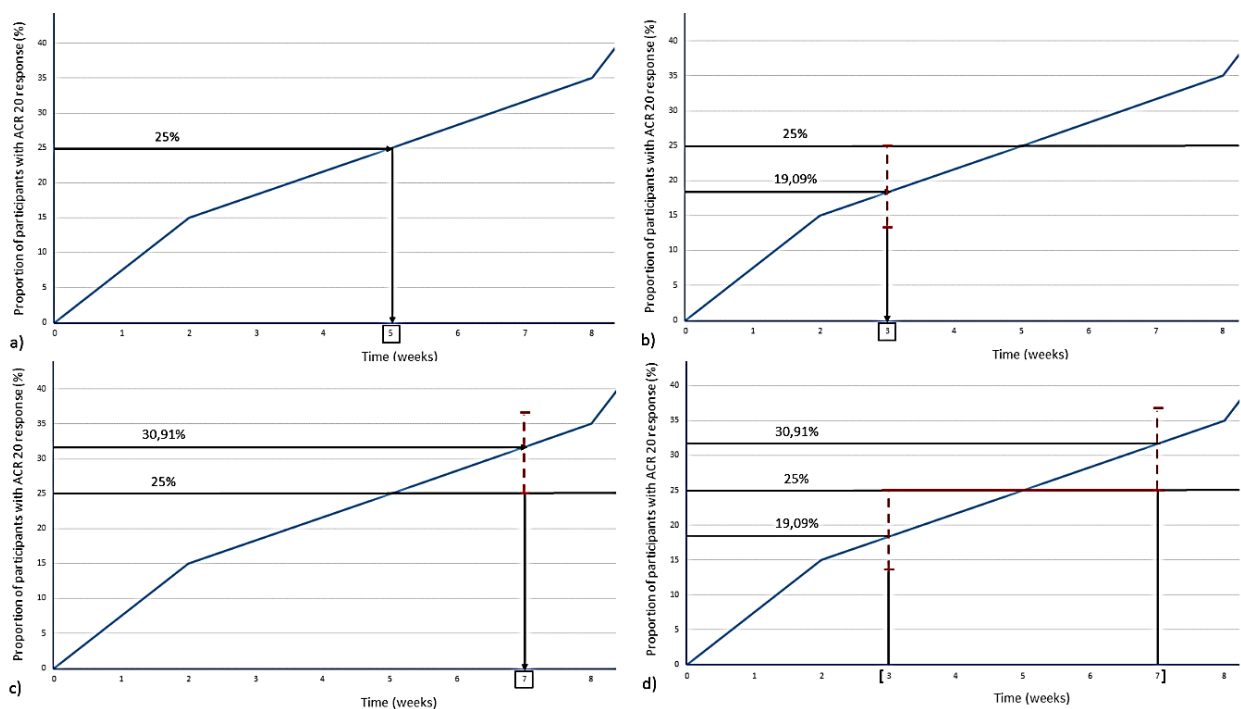


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Extraktion von TOA-ACR20 (a) und Generierung von Konfidenzintervallen (b-d)

Abbildung 1 aus:

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

Die y-Achse beschreibt den Anteil von Studienteilnehmern mit ACR20-Ansprechen (Angabe in Prozent) in Abhängigkeit von der Zeit (x-Achse). Im Beispiel gehen wir von einem Stichprobenumfang von N=220 aus. Es lässt sich aus dem Graphen ablesen, dass nach 5 Wochen 25% beziehungsweise 55 der 220 (n=55) Teilnehmer ein ACR20-Ansprechen erreichten. Der ermittelte Zeitwert entspricht dem gesuchten Endpunkt TOA-ACR20. Die TOA-Definition und der Extraktionsansatz wurden im Rahmen eines früheren Projektes unserer Arbeitsgruppe entwickelt (18). Die Genauigkeit der Datenablesung mittels Engauge Digitizer wurde anhand von Ergebnissen aus zwei Studien von einem Review-Autor überprüft, in denen das ACR20-Ansprechen sowohl grafisch als auch in Tabellenform dargestellt wurde. Die Abweichung zwischen den Werten lag durchschnittlich bei 0,34 Wochen bzw. 2,4 Tage, sodass der Unterschied als gering eingestuft wurde.

4.2.6 Konfidenzintervalle

Im Rahmen dieser Arbeit entwickelten wir eine neue Methode, um ein 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) zu den TOA-Ergebnissen generieren zu können. Die KI Berechnungen erfolgten mittels Wilson Score im Statistikprogramm Open Epi (19). Unsere Theorie für die Generierung von 95%-Konfidenzintervallen aus graphischen Daten basiert dabei auf Umstellung der Gleichung zur Berechnung von Konfidenzintervallen nach Wilson.

$$p_{LB} = \frac{n}{n + Z_{1-\alpha/2}^2} \left[\frac{a}{n} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2n} - Z_{1-\alpha/2}^2 \sqrt{\frac{a(n-a)}{n^3} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{4n^2}} \right]$$

Z alpha wurde auf 95% gesetzt (Z-Wert =1.96), n ist der Nenner, der die Gesamtanzahl der Teilnehmer im untersuchten Studienarm darstellt. Beide gegebenen Variablen wurden in die Gleichung eingesetzt, sodass nach der Variable a gesucht wurde. Die

Variable a entspricht gemäß unserer Theorie der Rate an Patienten, für die die Obergrenze des 95%-KI bei 25% liegt. Die Variable a stellt somit die Untergrenze des 95%-KI vom TOA-Endpunkt dar. Analog hierzu nahmen wir an, dass die Obergrenze des 95%-KI Wertes der TOA der Rate von Teilnehmern mit ACR20-Ansprechen entspricht, deren unterer 95%-KI Grenzwert die 25%-Rate knapp nicht mehr umfasst. In allen Fällen konnte keine ganze Zahl an Teilnehmern ermittelt werden, bei denen die Oberbeziehungsweise Untergrenze des 95%-KI exakt bei 25% lag. Diese Limitation wurde von uns akzeptiert, da Teilnehmer sich nicht teilen lassen und Open Epi nur mit ganzen Zahlen rechnen kann. Stattdessen verwendeten wir die Zahl, die sich der Ansprechrates von 25% am besten annäherte und gleichzeitig die TOA einschloss. Bei der Obergrenze des TOA 95%-KI wurde hierfür eher jener Wert verwendet, der leicht über 25% lag, bei der Untergrenze eher der untere. Durch die Methode versuchten wir die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die TOA in dem generierten Konfidenzintervall enthalten ist. Im letzten Schritt wurde aus dem Graphen das 95%-KI (angegeben als Zeiteinheit in Wochen) für die TOA extrahiert, indem die korrespondierende Zeit (x-Wert) zu den ermittelten Anteilen an Teilnehmern mit 25% als obere bzw. untere 95%-KI Grenze (y-Wert, in Prozent angegeben) mit Engauge Digitizer ausgelesen wurde.

Im Folgenden soll der Ansatz zur KI Generierung anhand der Abbildung 1 und dem obigen Beispiel mit N=220 Teilnehmern verdeutlicht werden. Konfidenzintervalle der Ansprechrates werden durch rote, vertikal gestrichelte Linien dargestellt. Das 95%-KI für den TOA-Endpunkt wird durch die rote, horizontal durchgezogene Linie sowie den eckigen Klammern auf der Zeitachse verdeutlicht. Die TOA-ACR20 wurde im ersten Schritt bereits extrahiert und trat nach 5 Wochen ein (siehe Abbildung 1a). Im aufgeführten Beispiel weist ein Anteil von 19,09% (n=42) der Teilnehmer aus N=220 mit ACR20-Ansprechen mit einem 95%-KI zwischen 14,45%- 24,80% die nächste KI-Obergrenze zu 25% in Open Epi auf (siehe Abbildung 1b). Die korrespondierende Zeitdauer (x-Wert), zu der 19,09% (y-Wert) der Studienteilnehmer ein ACR20-Ansprechen erreichten, entspricht der Untergrenze des 95%-KI vom Endpunkt TOA-ACR20. Gleichermaßen gingen wir bei der Generierung des oberen TOA 95%-KI Grenzwertes vor (siehe Abbildung 1c). Im Beispiel würde ein ACR20-Ansprechen von 68 (30,91%) der insgesamt 220 Teilnehmer mit einem 95%-KI von 25,17% -37,30%, den nächsten Wert zu 25% aufweisen. Der zur Ansprechrates von 30,91% zugehörige x-Wert repräsentiert folglich die Obergrenze des 95%-KI von TOA-ACR20.

Im letzten Schritt wurden, wie in Abbildung 1d schematisch dargestellt, aus dem Graphen die zu 19,09% und 30,91% korrespondierenden Zeiten mittels Engauge Digitizer extrahiert. Damit ergibt sich aus unserem Beispiel eine TOA-ACR20 von 5 Wochen mit einem 95%-KI von 3-7 Wochen.

4.2.7 Bewertung des Risikos für Bias

Das Risiko für systematische Fehler der eingeschlossenen Studien (englisch: risk of bias, RoB) wurde mit Hilfe des Risk of Bias 2.0 Tool (Version von 2016) von zwei unabhängigen Review-Autoren bewertet (20). Das Tool untersucht das potenzielle Verzerrungsrisiko in den Teilbereichen: Randomisierungsprozess, Abweichungen von den geplanten Interventionen, fehlende Endpunktdaten, Erhebung von Endpunkten und Selektion von publizierten Ergebnissen sowie das Gesamtverzerrungsrisiko. Im Zentrum des Bewertungsinstrumentes stehen die „Signalfragen“ und ein Schema, an dem anhand der Antwortauswahl „Yes“, „No“ oder „Not reported“ für jede Signalfrage am Ende eine RoB-Bewertung resultiert. Mögliche Einstufungen des RoB sind: niedriges Risiko („low risk“), einige Bedenken („some concerns“) und hohes Risiko („high risk“). Unstimmigkeiten wurden schriftlich notiert und anschließend zwischen den Review-Autoren diskutiert.

4.2.8 Datensynthese und Analyse

TOA-Ergebnisse aus verschiedenen Studien wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst, wenn mindestens zwei Interventionsarme die gleiche Therapie erhielten und eine ausreichende Homogenität der Studien in Bezug auf Schweregrad der Erkrankung und Studienpopulation gegeben war. Des Weiteren wurden auch TOA-Daten von Studienarmen zusammengeführt, die zwar in unterschiedliche Dosierungsgruppen des gleichen Wirkstoffes randomisiert wurden, jedoch den entsprechenden TOA-Endpunkt durch die gleiche Induktionsdosis erreicht haben, bevor Abweichungen in der Dosis oder bezüglich des Therapieplanes eingesetzt haben. Die TOA-Daten wurden unter Verwendung von Stata in der Version SE14 mittels Random-Effects-Modell gepoolt. Das Random-Effects-Modell berücksichtigt Zufall und Unterschiede zwischen einzelnen Studien als Ursache möglicher Heterogenität hinsichtlich der Therapieeffekte und resultiert in breiteren Konfidenzintervallen.

In Anlehnung an die Cochrane-Empfehlungen wurden die Ergebnisse der Metaanalyse mittels I^2 -Test statistisch auf potenzielle Heterogenität untersucht (13). I^2 -Werte zwischen 75% und 100% deuten auf eine beträchtliche Heterogenität hin. Eine moderate oder erhebliche Heterogenität ist bei I^2 -Werten von 30% bis 60% bzw. 50%-90% wahrscheinlich (13). Bei I^2 -Werten über 50% wurden potenzielle Ursachen für die Heterogenität diskutiert und wenn möglich Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Bei der Interpretation von TOA-Ergebnissen aus direkten Vergleichsstudien orientierten wir uns an Greenland et al. (21). Im Falle, dass sich die 95%-Konfidenzintervalle nicht überschneiden, nahmen wir an, dass der Fehler 1. Art $p < 0,05$ entspricht und ein signifikanter Unterschied in den Wirkungseintrittszeiten der Interventionen besteht. Analog hierzu, nahmen wir an, dass der Fehler 1. Art $p > 0,05$ gleicht und damit kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, wenn sich die 95%-KI von TOA-Resultaten überlappen.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken wurde am 01. März 2017 durchgeführt und ergab 3.880 Suchtreffer. Suchtreffer aus Auto-Alerts wurden bis zum 26. April 2018 berücksichtigt und ergaben weitere 1.054 Suchtreffer. Die Sichtung des ICTRP in Hinblick auf passende RCTs ergab keine neuen Studien.

Nach dem Entfernen von Duplikaten, führte die Sichtung der Suchtreffer im Titel und Abstract zum Ausschluss von 3.782 Artikeln. Die anschließende Sichtung der verbleibenden Artikel im Volltext führte zum Ausschluss von 172 weiteren Suchtreffern, sodass unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 31 Artikel eingeschlossen wurden, in denen Ergebnisse aus 26 Studien veröffentlicht wurden. Die Identifikation eingeschlossener Studien ist in der Abbildung S2 (Appendix B des Ergänzungsmaterials) schematisch in Form eines Flow Charts dargestellt.

Insgesamt konnten 43 aktive Studienarme identifiziert werden: 6 Studienarme zu Adalimumab (22-24,34,42,46), 3 zu Apremilast (25, 26), 2 zu Certolizumab Pegol (27), 1 zu Etanercept (16), 3 zu Golimumab (28, 29), 3 zu Infliximab (30-32), 1 zur Kombinationstherapie mit Infliximab und Methotrexat (33), 4 zu Ixekizumab (34, 35), 1 zu

Methotrexat (33), 8 zu Secukinumab (36-39), 6 zu Tofacitinib (40-42) und 5 zu Ustekinumab (43-45). Es wurden keine Studien zu CSA, GUS, LEF oder SSZ gefunden, die eine Generierung von TOA-Daten mit unserer Methodik möglich gemacht hätten. Der häufigste Grund für den Ausschluss von RCTs zu csDMARDs war, dass ACR20 und ACR50 keine untersuchten Endpunkte darstellten. In der Tabelle S7 im Appendix F der Publikation sind die ausgeschlossenen Volltext-Artikel mit Begründung aufgelistet. Wir kontaktierten 23 Autoren per E-Mail, um fehlende oder unvollständige Daten, die zur Generierung von TOA-Daten erforderlich waren, anzufordern. In 52% der Fälle wurde unsere E-Mail beantwortet. Von vier Autoren wurden die angefragten Daten bereitgestellt.

4.3.2 Studieneigenschaften

Die 26 eingeschlossenen Studien umfassen eine Gesamtstudienpopulation von 5.808 Teilnehmern. Die wichtigsten Studieneigenschaften sind in Tabelle S3 (Appendix C) im Zusatzmaterial der Publikation zusammengefasst.

11 RCTs waren rein placebo-kontrolliert. 13 Studien untersuchten verschiedene Dosierungen oder Behandlungsintervalle desselben Wirkstoffes. Bei 3 RCTs handelte es sich dabei um Head-to-Head-Studien (33, 34, 42), die eingeschlossene, aktive Wirkstoffe miteinander verglichen. Die Anzahl der Teilnehmer pro Studienarm lag zwischen 4 (40) und 241 (28). Die Studien wurden im Zeitraum von 2004 bis 2018 veröffentlicht. Die Baseline Eigenschaften der Studien waren im Allgemeinen vergleichbar. Als Einschlusskriterium galten beim Großteil der Studien eine aktive PsA mit Erfüllung der CASPAR-Klassifikationskriterien (englisch: Classification criteria for psoriatic arthritis) sowie ein unzureichendes Ansprechen unter Therapie mit einem csDMARD. In einem RCT von Nash et al. wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Vorgeschichte mindestens einmal mit einem Anti-TNF-Alpha-Antikörper (Anti-TNF) behandelt wurden und darunter keine ausreichende Verbesserung oder eine Unverträglichkeit entwickelt haben (35). Die Ergebnisse aus der Studie von Baranauskaite et al. stammen als einzige aus Per-Protokoll- statt Intention-to-treat-Analysen (33).

4.3.3 Risiko für Bias

In 19 RCTs wurden transparente Informationen zum Randomisierungsprozess veröffentlicht (22, 27-32, 34-45). Das Verzerrungsrisiko für diese Kategorie wurde bei den

Studien als niedrig eingestuft. Für die übrigen 7 Studien gab es Bedenken bezüglich der Randomisierung (16, 23-26, 33, 46). Das globale Risiko für eine systematische Verzerrung der einzelnen Studien ist in Tabelle 2 dargestellt. Es wurde für 15 Studien als niedrig (22, 27-31,34,35,37-40,42-44) und für vier als hoch eingestuft (25, 26, 33, 41). Die restlichen 7 RCTs weckten einige Bedenken hinsichtlich der Verzerrungsrisikobewertung (16, 23, 24, 32, 36, 45, 46). Es wurde das ICTRP durchsucht und korrespondierende Autoren von noch unveröffentlichten Studien kontaktiert. Hierbei zeigte sich kein Hinweis auf einen möglichen Publikationsbias, dennoch kann dieser nicht komplett ausgeschlossen werden.

4.3.4 Ergebnisse primärer und sekundärer Endpunkte

In Tabelle 2 sind alle primären Endpunkte aus den einzelnen Studien dargestellt. Angaben zu TOA-Werten und 95%-KI wurden in Wochen angegeben.

Insgesamt lieferten 43 aktive Studienarme Daten, aus denen TOA-ACR20 Werte gemessen werden konnten. Für die Endpunkte TOA-ACR50 und TOA-PAS175 lag die Anzahl bei 34 beziehungsweise 20 Studienarmen. In einigen Fällen konnte die Obergrenze des 95%-KI für einen TOA-Endpunkt nicht generiert werden, da die kalkulierten Werte nicht im Beobachtungszeitraum erreicht wurden. Diese Fälle wurden in Tabelle 2 mit „^a“ markiert. Zudem erreichte der Studienarm, der mit SEC 75 mg behandelt wurde, den Endpunkt TOA-ACR50 nicht (37).

Direkte Vergleichsstudien wurden mit einer Studien-ID versehen, um die im Text erwähnten TOA-Ergebnisse leichter den zugrundeliegenden Studien zuordnen zu können.

Die TOA-Ergebnisse der einzelnen Studienarme werden im Abschnitt „Results“ der Publikation ausführlicher beschrieben. Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte waren nicht der Fokus dieser Arbeit. Sie sind in Tabelle S6 (Appendix E) im Zusatzmaterial der Publikation dargestellt.

Studie	Intervention	TOA-ACR20 in Wochen (95%-KI in Wochen)	TOA-ACR50 in Wochen (95%-KI in Wochen)	TOA-PASI75 in Wochen (95%-KI in Wochen)	Globale RoB Bewertung	
Daten aus Studien mit Placebo als Vergleichsarm						
<i>Antoni 2005 (30)</i>	<i>INF 5 mg/kg/BW</i>	<i>1,18 (0,60-1,70)</i>	KA	KA	niedrig	
<i>Antoni 2005 (31)</i>	<i>INF 5 mg/kg/BW</i>	<i>1,65 (1,14-2,66)</i>	<i>7,50 (4,50-12,16)</i>	<i>3,80 (2,79-4,62)</i>	niedrig	
<i>Genovese 2007 (22)</i>	<i>ADA 40 mg Q2W</i>	<i>3,05 (1,97-10,64)</i>	<i>11,60 (3,68-14,30)</i>	KA	niedrig	
<i>Gottlieb 2009 (43)</i>	<i>UST 90 mg Q1W</i>	<i>2,41 (1,63-3,56)</i>	<i>12,00 (3,99-KA^a)</i>	<i>5,77 (3,83-7,66)</i>	niedrig	
<i>Kavanaugh 2017 (28)</i>	<i>GOL 2mg/kg/BW Q8W</i>	<i>1,11 (0,86-1,32)</i>	<i>4,31 (3,15-6,34)</i>	KA	niedrig	
<i>MclInnes 2014 (36)</i>	<i>SEC 10 mg at d1+ d22</i>	<i>1,99 (0,63-22,83)</i>	<i>7,35 (1,84-KA^a)</i>	KA	einige Bedenken	
<i>Mease 2004 (16)</i>	<i>ETN 25mg BIW</i>	<i>2,50 (1,61-3,49)</i>	<i>8,12 (5,58-10,57)</i>	KA	einige Bedenken	
<i>Mease 2005 (23)</i>	<i>ADA 40 mg Q2W</i>	<i>1,84 (1,33-2,38)</i>	<i>3,87 (3,07-8,79)</i>	<i>5,77(3,66-7,78)</i>	einige Bedenken	
<i>Mease 2017(24)</i>	<i>ADA 40 mg Q2W</i>	<i>2,43 (1,53-3,19)</i>	<i>6,69 (4,37-10,43)</i>	<i>3,33 (1,27-5,37)</i>	einige Bedenken	
<i>Nash 2018 (25)</i>	<i>APR 30mg BID</i>	<i>4,09 (2,36-5,09)</i>	KA	KA	hoch	
<i>Torii 2010 (32)</i>	<i>INF 5 mg/kg/BW</i>	<i>0,74 (0,00-1,49)</i>	KA	KA	<i>einige Bedenken</i>	
<i>van Kuijk 2009 (46)</i>	<i>ADA 40 mg at d1+ d15, then Q2W</i>	<i>2,42 (0,00-5,52)</i>	<i>3,05 (0,00-9,34)</i>	KA	einige Bedenken	
Daten aus Head-to-Head Studien						Studien-ID
<i>Asahina 2016 (40)</i>	<i>TOF 10 mg BID</i>	<i>0,89 (0,00-2,09)</i>	<i>2,29 (0,00-5,93)</i>	KA	niedrig	A
	<i>TOF 5 mg BID</i>	<i>2,68 (0,00-6,56)</i>	<i>3,78 (0,00-10,47)</i>			

Studie	Intervention	TOA-ACR20 in Wochen (95%-KI in Wochen)	TOA-ACR50 in Wochen (95%-KI in Wochen)	TOA-PASI75 in Wochen (95%-KI in Wochen)	Globale RoB Bewertung	Studien-ID
Baranauskaite 2012 (33)	INF 5 mg/kg/BW + MTX 15 mg/w	0,95 (0,56-1,39)	3,64 (2,49-4,76)	3,66 (2,53-4,72)	hoch	B
	MTX 15 mg/w	3,81 (2,38-5,25)	10,04 (7,20-12,84)	8,47 (3,29-14,34)		
Gladmann 2017 (41)	TOF 10 mg BID	1,79 (1,24-2,52)	9,78 (6,32-KA ^a)	6,13 (3,48-9,22)	hoch	C
	TOF 5 mg BID	1,96 (1,36-3,58)	8,00 (4,01-13,10)	15,63 (4,00-KA ^a)		
Kavanaugh 2009 (29)	GOL 100 mg Q4W	2,80 (2,00-3,51)	10,02 (5,42-17,27)	6,36 (5,13-7,60)	niedrig	D
	GOL 50 mg Q4W	3,26 (2,34-4,23)	9,30 (6,35-16,52)	8,75 (6,46-11,32)		
McInnes 2013 (44)	UST 45 mg Q12W	5,74 (4,21-7,16)	KA	KA	niedrig	E
	UST 90 mg Q12W	5,19 (3,85-6,54)				
McInnes 2015 (37)	SEC 150 mg Q4W	2,06 (1,52-2,52)	6,32 (4,99-11,46)	KA	niedrig	F
	SEC 300 mg Q4W	2,35 (1,74-3,04)	7,36 (3,72-14,66)			
	SEC 75 mg Q4W	3,17 (2,11-6,62)	nicht erreicht ^a			
Mease 2014 (27)	CZP 200 mg Q2W	1,30 (0,86-1,90)	6,61 (3,74-9,27)	6,64 (3,76-9,13)	niedrig	G
	CZP 400 mg Q4W	1,10 (0,77-1,93)	9,03 (3,80-12,05)	8,20 (4,87-9,93)		
Mease 2015 (38)	SEC 150 mg Q4W	1,42 (0,86-2,14)	8,29 (4,99-11,46)	KA	niedrig	H
	SEC 75 mg Q4W	1,28(0,86-1,71)	8,06 (5,74-14,69)			
Mease 2016 (34)	ADA 40 mg Q2W	0,98 (0,65-2,29)	5,97 (3,56-14,30)	8,76 (5,91-13,05)	niedrig	I
	IXE 80 mg Q2W	0,98 (0,74-1,47)	3,39 (2,31-5,73)	2,48 (1,71-3,33)		
	IXE 80 mg Q4W	1,14 (0,82-1,71)	8,07 (5,29-18,58)	2,00 (1,43-2,76)		

Studie	Intervention	TOA-ACR20 in Wochen (95%-KI in Wochen)	TOA-ACR50 in Wochen (95%-KI in Wochen)	TOA-PASI75 in Wochen (95%-KI in Wochen)	Globale RoB Bewertung	Studien-ID
<i>Mease 2017 (42)</i>	ADA 40 mg Q2W	2,98 (1,58-4,62)	8,87 (6,10-12,00)	7,50 (4,29-10,62)	niedrig	J
	TOF 10 mg BID	1,58 (1,02-2,26)	5,68 (3,55-8,60)	3,70 (2,07-7,98)		
	TOF 5 mg BID	2,42 (1,49-3,88)	10,09 (6,04-15,05)	4,82 (2,71-8,51)		
<i>Nash 2017 (35)</i>	<i>IXE 80 mg Q2W</i>	<i>1,68 (0,70-3,57)</i>	<i>10,16 (8,43-11,89)</i>	<i>1,96 (1,41-3,17)</i>	niedrig	K
	<i>IXE 80 mg Q4W</i>	<i>0,97 (0,65-1,57)</i>	<i>7,57 (4,65-22,09)</i>	<i>2,76 (1,69-3,82)</i>		
<i>Nash 2018 (39)</i>	<i>SEC 150mg Q4W</i>	<i>2,98 (2,11-3,65)</i>	<i>27,28 (11,47-KA^a)</i>	KA	niedrig	L
	<i>SEC 300 mg Q4W</i>	<i>2,11 (1,06-2,69)</i>	<i>8,00 (4,05-16,77)</i>			
<i>Ritchlin 2014 (45)</i>	<i>UST 45 mg Q12W</i>	<i>6,19 (4,07-7,30)</i>	KA		einige Bedenken	M
	<i>UST 90 mg Q12W</i>	<i>6,07 (4,00-8,71)</i>				
<i>Schett 2012 (26)</i>	<i>APR 20 mg BID</i>	<i>3,58 (1,95-5,79)</i>	KA		hoch	N
	<i>APR 40 mg QD</i>	<i>4,79 (1,98-8,59)</i>				

Tabelle 2: Überblick über die Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer ein ACR20-, ACR50- und PASI75-Ansprechen erreichten: Ergebnisse der einzelnen Studienarme

Kursiv gesetzt: Daten wurden metaanalysiert. **Fett** gesetzt: Vergleich verschiedener Medikamente +/- Kombinationstherapie.

BW Körpergewicht, *BID* zweimal pro Tag, *BIW* zweimal pro Woche, *KI* Konfidenzintervall, *d* Tag, *PBO* Placebo, *QD* einmal pro Tag, *Q1W* einmal pro Woche, *Q2W* alle 2 Wochen, *Q4W* alle 4 Wochen, *TOA* Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer ein X Ansprechen erreichten, *KA* keine Angabe möglich, ^a Wert wurde nicht in der Studienzeit beobachtet.

4.3.4.1 Ergebnisse für den Endpunkt TOA-ACR20

TOA-ACR20 Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien

In einer Studie von Baranauskaite et al. (Studien-ID B) wurde eine Kombinationstherapie mit INF 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht und MTX 15 mg wöchentlich gegen eine MTX-Monotherapie verglichen (33). Die Kombinationstherapie zeigte einen schnelleren Wirkeintritt (0,95 Wochen (w) [95%-KI 0,56–1,39 Wochen]) im Vergleich zu MTX allein (3,81 w [95%-KI 2,38–5,25]). Die 95%-KI überlappen sich nicht. In einer anderen Studie (Studien-ID J) wurden TOF p.o. in der Dosis 5 mg und 10 mg sowie ADA 40 mg mit Placebo verglichen (42). Es zeigte sich aufgrund der sich überlappenden Konfidenzintervalle der Zeiten kein Unterschied in TOA-ACR20 (2,42 w [95%-KI 1,49–3,88] vs. 1,58 w [95%-KI 1,02–2,26] vs. 2,98 w [95%-KI 1,58–4,62]). Ähnlich zeigte sich in einer direkten Vergleichsstudie kein Unterschied im TOA-ACR20 für ADA 40 mg, IXE Q2W oder IXE Q4W (Studien-ID I: 0,98 w [95%-KI 0,65–2,29], 0,98 w [95%-KI 0,74–1,47], 1,14 w [95%-KI 0,82–1,71]) (34). Basierend auf ACR20-Daten aus einer Studie von Schett et al. (Studie N) sind TOA-ACR20 Zeiten für APR 20 mg zweimal und 40 mg einmal täglich vergleichbar (26). In einer Head-to-Head Studie zu unterschiedlichen Dosierungen bzw. Applikationsintervallen von CZP (Studie G) (27) und GOL (Studie D) (29), zwei zu IXE (Studie K,I) (34, 35) und jeweils drei zu SEC (Studien H,F,L) (37-39) und TOF (Studien A, C, J)(40-42) sowie zwei UST (E, M) (44, 45) konnte kein schnellerer Wirkungseintritt von höher dosierten oder in kürzeren Intervallen verabreichten Wirkstoffen festgestellt werden. Die entsprechenden TOA-ACR20 Werte mit zugehörigen 95%-KI sind in Tabelle 2 aufgelistet.

TOA-ACR20 Ergebnisse aus der Metaanalyse

Die TOA-ACR20 Daten aus einzelnen Studienarmen wurden für 11 Interventionen metaanalysiert. Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der Metaanalyse und I^2 -Werte. Die gepoolten Effektschätzer zeigten einen Wirkeintritt, gemessen am TOA-ACR20, innerhalb von weniger als 2 Wochen für INF (1,18 w [95%-KI 0,72–1,65 w]), IXE (1,04 w [95%-KI 0,80–1,28 w]) und TOF (10 mg 1,56 w [95%-KI 1,14–1,98 w]). Ein Wirkeintritt zwischen 2 bis 4 Wochen konnte bei ADA (1,95 w [95%-KI 1,35–2,55 w]), SEC (75 mg 1,89 w [95%-KI 0,16–3,62 w]), 150 mg 2,13 w [95%-KI 1,34–2,91 w], 300 mg 2,26 w [95%-KI 1,75–2,76 w]), sowie TOF (5 mg 2,20 w [95%-KI 1,41–2,99 w]) berechnet

werden. Des Weiteren zeigten die gepoolten Daten einen Wirkeintritt nach mehr als 4 Wochen für APR 40 mg (3,89 w [95%-KI 2,23–5,55 w]), und UST 45 mg (5,94 w [95%-KI 4,86–7,03 w]), und 90 mg (5,41 w [95%-KI 4,24–6,57 w]).

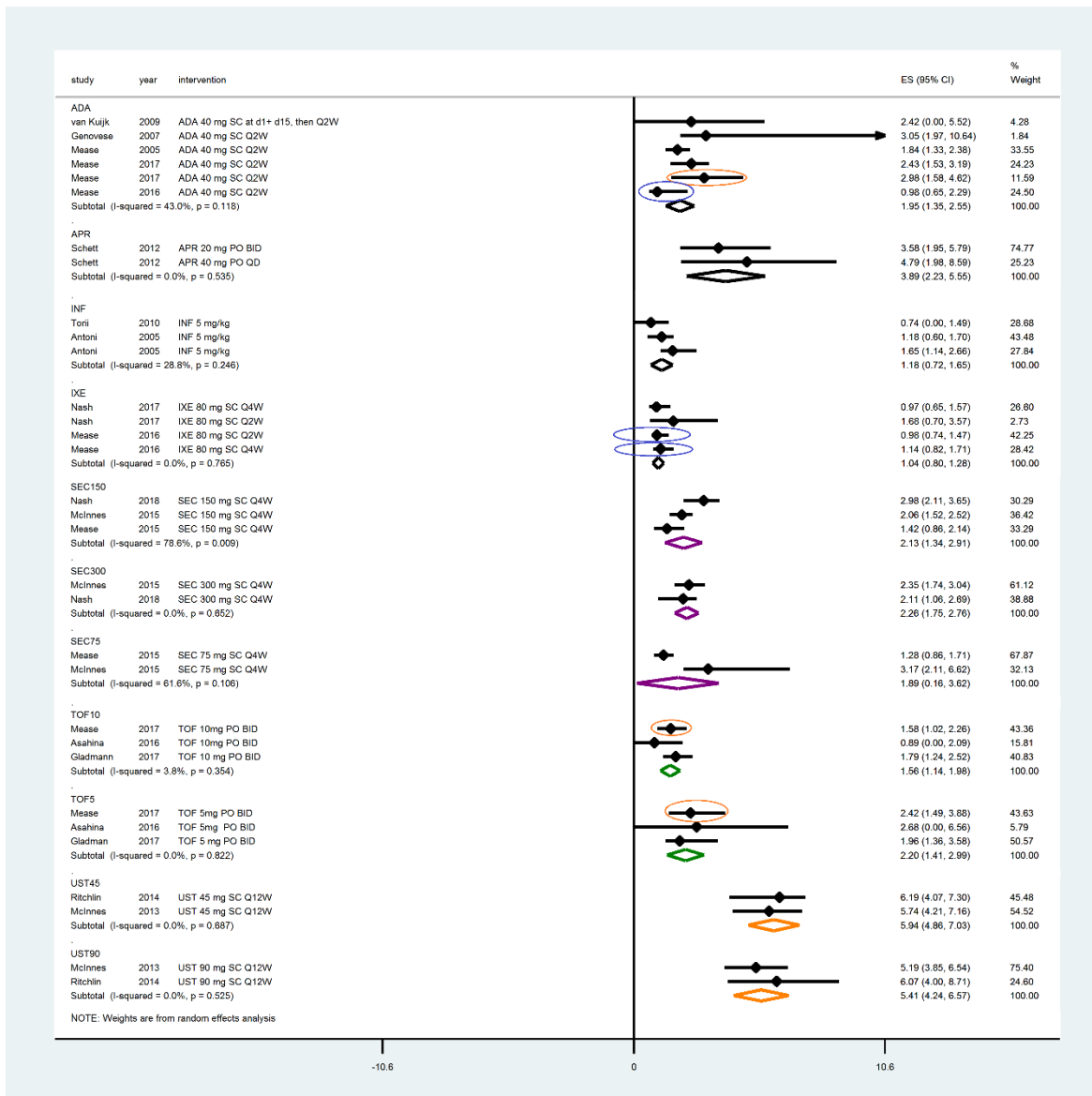


Abbildung 2: Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer ein ACR20-Ansprechen erreichten: Ergebnisse der Metaanalyse (in Wochen)

Gleichfarbige (lila, grün und orange): gepoolte Daten stammen aus Head-to-Head Studien und können daher direkt verglichen werden; gleichfarbige (lila, orange): Studienarme kommen aus derselben Studie

Abbildung 2 aus:

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

4.3.4.2 Ergebnisse für den Endpunkt TOA-ACR50

TOA-ACR50 Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien

Die TOA-ACR50 Ergebnisse aus Head-to-Head Studien werden im unteren Abschnitt der Tabelle 2 dargestellt. In einer direkten Vergleichsstudie (Studien-ID B) erreichten Patienten, die mit INF und MTX (3,64 w [95%-KI 2,49–4,76 w]) behandelt wurden, schneller eine mehr als 50%ige Verbesserung der ACR-Kriterien, als die Gruppe, welche mit MTX-Monotherapie (10,04 w [95%-KI 7,20–12,84 w]) therapiert wurde (33). In der Studie I, die ADA sowie IXE Q2W und Q4W untersuchte, waren die TOA-ACR50 Werte für alle drei Interventionsarme ähnlich, mit überlappenden 95%-KI (5,97 w [95%-KI 3,56–14,30 w] vs. 3,39 w [95%-KI 2,31–5,73 w] vs. 8,07 w [95%-KI 5,29–18,58 w]) (34). Ähnlich zeigte sich in der Studie J, in der ADA mit TOF 5 mg und 10 mg verglichen wurde, kein Unterschied in TOA-ACR50 (8,87 w [95%-KI 6,10–12,00 w] vs. 10,09 w [95%-KI 6,04–15,05 w] vs. 5,68 w [95%-KI 3,55–8,60 w]) (42). Verschiedene Dosierungen von CZP (Studie G)(27) und GOL (Studie D)(29) wurden in jeweils einer, IXE in zwei (Studien K,I)(34, 35), sowie SEC (Studien H,F,L)(37-39) und TOF (Studien A,C,J)(40-42) in jeweils drei Head-to-Head-Studien untersucht. Dabei führten die unterschiedlichen Dosierungen zu keinen Unterschieden in TOA-ACR50 Werten. In einem SEC 75mg Interventionsarm wurde der Endpunkt TOA-ACR50 im Rahmen der Studie nicht erreicht (Studie F)(37).

TOA-ACR50 Ergebnisse aus der Metaanalyse

Insgesamt wurden TOA-ACR50 Ergebnisse für sieben unterschiedliche Interventionen metaanalysiert. Abbildung 3 stellt die Ergebnisse der Metaanalyse und I^2 -Werte dar. Gepoolte Daten zeigten in aufsteigender Reihenfolge einen TOA-ACR50 nach 4,08 w [95%-KI 0,76-7,39 w] für TOF 10 mg, 6,21 w [95%-KI 4,03-8,39 w] für ADA, 6,77 w [95%-KI 0,14-13,41 w] für IXE Q2W, 7,31 w [95%-KI 5,02-9,59 w] für SEC 150 mg, 7,50 w [95%-KI 4,01-10,99 w] für TOF 5 mg, 7,63 w [95%-KI 3,48-11,78 w] für SEC 300 mg und 7,89 w [95%-KI 2,60-13,17 w] für IXE Q4W. Die 95%-KI aller gepoolten TOA-ACR50 Ergebnisse überlappen sich.

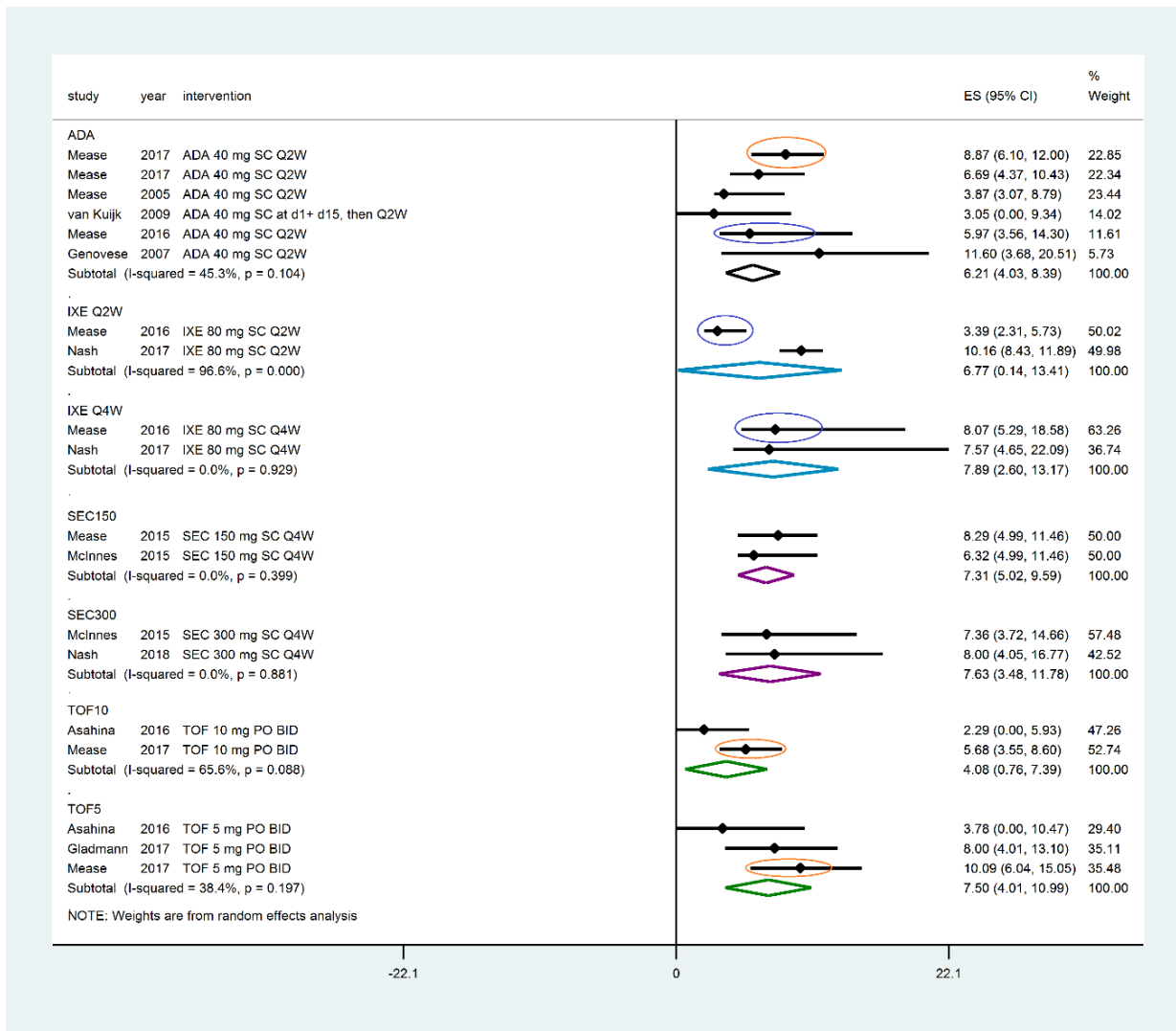


Abbildung 3: Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer ein ACR50-Ansprechen erreichten: Ergebnisse der Metaanalyse (in Wochen)



Gleichfarbige  (lila, grün, orange): gepoolte Daten stammen aus Head-to-Head Studien und können daher direkt verglichen werden; gleichfarbige  (lila, orange): Studienarme kommen aus derselben Studie

Abbildung 3 aus:

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

4.3.4.3 Ergebnisse für den Endpunkt TOA-PASI75

TOA-PASI75 Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien

Die TOA-PASI75 Ergebnisse aus Head-to-Head Studien werden in der Tabelle 2 dargestellt. Eine Kombinationstherapie mit INF plus MTX führte gegenüber einer MTX-Monotherapie zu keiner rascheren Verbesserung des Hautbefundes (Studie B; 3,66 w [95%-KI: 2,53-4,72 w] vs. 8,47 w [95%-KI: 3,29-14,34 w]) (33). Gemessen am TOA-PASI75 führte IXE, Q2W und Q4W, zu einem schnelleren Wirkungseintritt als ADA (Studie I; Q2W 2,48 w [95%-KI 1,71-3,33 w], Q4W 2,00 w [95%-KI 1,43-2,76 w]) vs. 8,76 w [95%-KI 5,91-13,05 w])(34). In einer direkten Vergleichsstudie (Studie J) wurden ADA 40 mg, TOF 5 mg und 10 mg untersucht. Es zeigte sich bei überlappenden 95%-KI kein Unterschied in TOA-PASI75 (7,50 w [95%-KI 4,29- 10,62 w] vs. 4,82 w [95%-KI 2,71-8,51 w] vs. 3,70 w [95%-KI 2,07-7,98 w]) (42). In keiner der direkten Dosis- oder Therapieintervallvergleichsstudien zu CZP (Studie G) (27), GOL (Studie D) (29), IXE (Studien I,K) (34, 35) oder TOF (Studien A,C,J)(40-42) konnte ein schnellerer Wirkungseintritt zugunsten einem der Studienarme nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2).

TOA-PASI75 Ergebnisse der Metaanalyse

Insgesamt wurden TOA-PASI75 Daten für 4 Interventionen metaanalysiert, siehe Abbildung 4. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten in aufsteigender Reihenfolge einen TOA-PASI75 nach 2,24 w [95%-KI 1,65-2,84 w] für IXE Q2W, 2,26 w [95%-KI 1,55-2,97 w] für IXE Q4W, 4,94 w [95%-KI 2,56-7,32 w] für TOF 10 mg und 6,03 w [95%-KI 3,76-8,29 w] für ADA 40 mg. Die 95%-KI der gepoolten TOA-PASI75 Ergebnisse für IXE Q2W und Q4W überlappen sich dabei nicht mit dem von ADA.

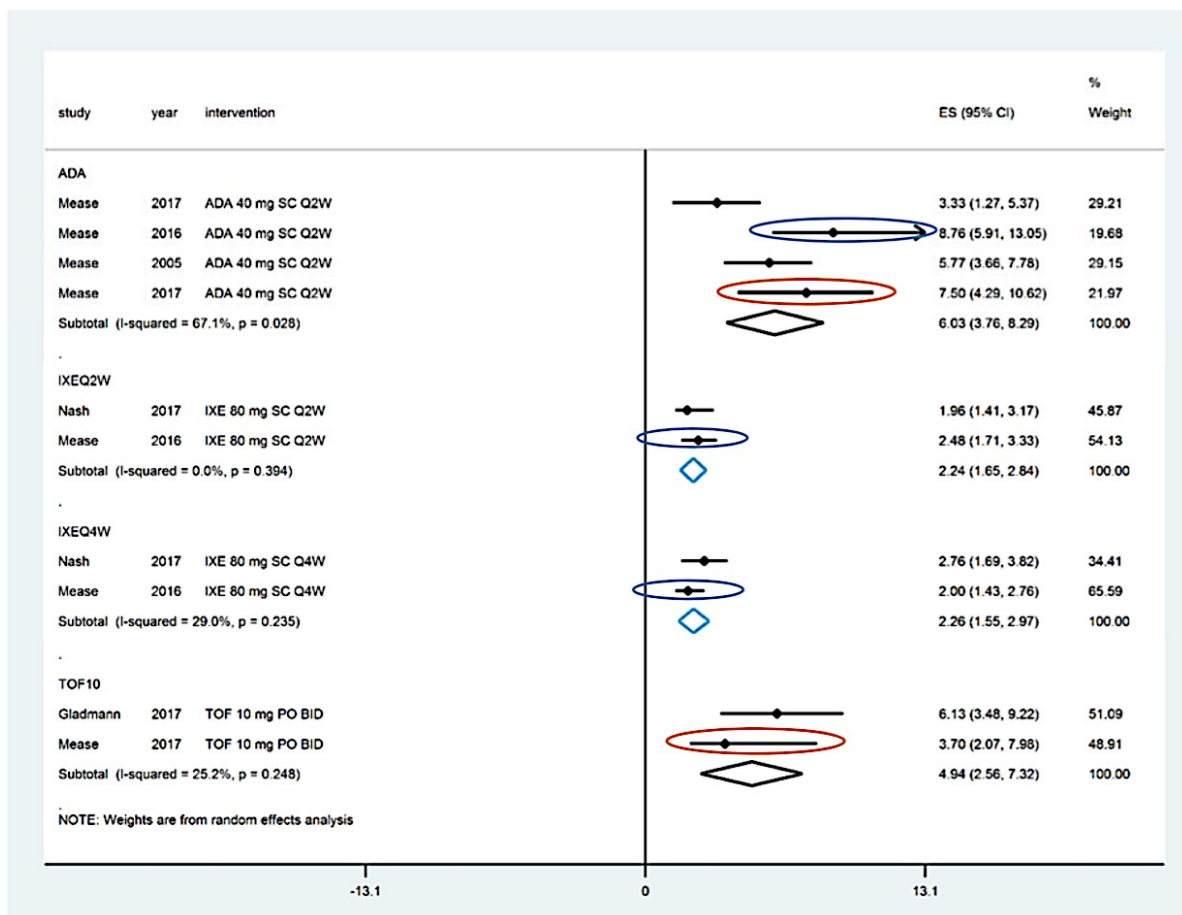


Abbildung 4: Zeitdauer bis 25% der Teilnehmer einen PASI75 erreichten: Ergebnisse der Metaanalyse (in Wochen)



Gleichfarbige  (blau): gepoolte Daten stammen aus Head-to-Head Studien und können daher direkt verglichen werden; gleichfarbige  (blau, rot): Studienarme kommen aus derselben Studie

Abbildung aus:

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

4.3.5 Heterogenität und Sensitivitätsanalyse

Eine erhebliche Heterogenität zeigte sich für Ergebnisse der Metaanalyse des Endpunktes TOA-ACR20 für die Interventionen SEC 75 mg ($I^2 = 61,1\%$, zwei Studien gepoolt) und SEC 150 mg ($I^2 = 78,6\%$, drei Studien gepoolt) (37-39). Demographische Daten, der Schweregrad der PsA sowie die Ein- und Ausschlusskriterien der drei zugrundeliegenden Studien waren ähnlich. Des Weiteren konnten Unterschiede in der

Studienqualität als Ursache der Heterogenität ausgeschlossen werden, da alle drei RCTs ein geringes Verzerrungsrisiko aufweisen (siehe Tabelle 2).

Für TOA-ACR50 wurde eine erhebliche Variabilität zwischen den Studien zu IXE Q2W ($I^2 = 96,6\%$; zwei Studien gepoolt) und TOF10 ($I^2 = 65,6\%$; zwei Studien gepoolt) nachgewiesen. Im ersten Fall könnte die Heterogenität zum Teil dadurch begründet sein, dass eine der Studien nur Teilnehmer einschloss, die erfolglos mit einem oder zwei bDMARDs vortherapiert wurden oder diese nicht vertragen haben (35). Im anderen RCT (34) wurden nur bDMARD-naive Patienten eingeschlossen. Im Hinblick auf andere Studieneigenschaften waren beide RCTs vergleichbar und beide wiesen ein geringes RoB auf. Die Heterogenität in der TOF 10 mg-Analyse kann durch Unterschiede in der Teilnehmerzahl bedingt sein. Die TOF-Gruppe in der Studie von Asahina et al. (40) bestand aus 8 Teilnehmern, während der andere TOF-Arm 104 einschloss (42). Im Rahmen der ersten Studie (40) stand die Untersuchung von Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vordergrund, was die kleine Anzahl von Patienten mit PsA erklären könnte. Die klinischen Merkmale zu Studienbeginn und die Rahmenbedingungen beider Studien waren vergleichbar. Beide RCTs wiesen ein niedriges RoB auf, sodass wir trotz des hohen I^2 -Wertes die beiden TOA-Ergebnisse zusammenfassten.

Mit einem I^2 von 67,1% besteht eine moderate Heterogenität in den Studienergebnissen zu TOA-PASI75 von ADA. Kleine Abweichungen in den Einschlusskriterien könnten zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Während in einer Studie Teilnehmer mit aktiver PsO oder Hautbefall in der Krankengeschichte rekrutiert wurden (34), schlossen die restlichen RCTs nur Patienten mit aktiver PsO ein (23, 24, 42). Infolgedessen führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, in der die Ergebnisse der erwähnten Studie (34) von der Metaanalyse ausgeschlossen wurden. Dies führte zu einer Änderung des TOA-PASI75 von 6,30 Wochen (95%-KI 3,76-8,29 w) auf 6,84 Wochen (95%-KI 5,13-8,55 w).

Des Weiteren untersuchten wir den Einfluss des Verzerrungsrisikos auf die gepoolten Ergebnisse. TOA-Daten aus einer Studie mit hohem Verzerrungsrisiko flossen nur einmal in die Metaanalyse mit ein. In einer Sensitivitätsanalyse wurde der TOA-ACR20 Wert von TOF 10 mg aus der betroffenen Studie (41) herausgefiltert, was zu einer Reduzierung der gepoolten Wirkungseintrittszeit von 1,56 Wochen (95%-KI 1,14-1,98 w) auf 1,37 Wochen (95%-KI 0,74-1,99 w) führte. Beide Ergebnisse zeigen einen Wirkungseintritt innerhalb von 2 Wochen für TOF 10mg.

4.4 Diskussion

Die Psoriasis-Arthritis führt zu einer Verminderung der Lebensqualität bei betroffenen Patienten. Um irreversible Gelenkschäden vorzubeugen, ist ein schneller Wirkungseintritt von Bedeutung. Es wurde die erste systematische Übersichtsarbeit zur Zeitdauer bis zum Wirkeintritt von systemischen Medikamenten zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis erstellt. Das Ziel war es, die Therapie mit dem schnellsten Wirkungseintritt zu identifizieren. Zudem wurde eine neue Methode entwickelt, durch die sich ein 95% Konfidenzintervall aus graphischen Daten erstellen lässt.

Die Anzahl an Head-to-Head-Studien, die verschiedene Wirkstoffe miteinander verglichen, war stark limitiert. Die Kombinationstherapie von Infliximab und Methotrexat führte im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie zu einer schnelleren Reduktion der Gelenksbeschwerden. Dies galt jedoch nicht für die Verbesserung der Hautpsoriasis. Ein verzögerter Wirkeintritt für MTX nach 6-8 Wochen wird auch von Kumar et al. beschrieben (47) und deckt sich mit den Erfahrungen aus der Klinik. Basierend auf TOA Werten aus direkten Vergleichsstudien konnten keine Unterschiede in den Wirkungseintrittszeiten zwischen Adalimumab und Ixekizumab Q2W oder Q4W bzw. Adalimumab und niedrig oder hochdosiertem Tofacitinib gezeigt werden. Ixekizumab führte gegenüber Adalimumab zu einer früheren Verbesserung des Hautbefundes.

Im Kontrast zu den TOA-ACR20 Ergebnissen aus den Head-to-Head Studien überlappen sich die 95%-KI für gepoolte TOA-ACR20 Werte von Ixekizumab und Tofacitinib 10 mg nicht mit denen von ADA, sodass an dieser Stelle von einem schnelleren Wirkeintritt gesprochen werden kann. Die Metaanalysen für den Endpunkt TOA-ACR50 deuten auf einen Wirkungseintritt nach 6-8 Wochen für eine Mehrzahl der Therapeutika hin, wobei sich die Konfidenzintervalle aller gepoolten TOA-ACR50 Ergebnisse überlappen. Bezogen auf die Verbesserung der Hautmanifestation bestätigen die Metaanalyse-Ergebnisse einen schnelleren Wirkungseintritt für Ixekizumab im Vergleich zu Adalimumab.

Da der Wirkungseintritt als Endpunkt in PsA Studien bisher nicht definiert und erhoben wurde, ist der Vergleich unserer TOA-Ergebnisse mit Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur nur begrenzt möglich. In einem Review von Davari et al. (48) wird ein langsamerer Wirkungseintritt für UST im Vergleich zu ADA beschrieben, was sich mit dem Ergebnis aus unserer Arbeit deckt. Des Weiteren sind die Rückschlüsse zu TOA-

ACR20 für TOF und IXE in Relation zu ADA auf Basis der Head-to-Head Studien (34, 42) ähnlich zu den Ergebnissen unserer Metaanalyse, die eine kürzere TOA für IXE und TOF suggerieren. Darüber hinaus sind die Zeiten des Wirkungseintrittes für eine Verbesserung der Schuppenflechte in der vorliegenden Arbeit auch vergleichbar mit denen aus einem früheren Review unserer Arbeitsgruppe, das den Wirkungseintritt von Arzneimitteln zur Behandlung von Psoriasis vulgaris untersuchte. Die Zeitdauer bis 25% der PsO Patienten einen PASI75 erreichten, lag hier bei 4,6 Wochen unter Therapie mit ADA, 3,5 Wochen mit INF-Therapie, 3,2 Wochen und 9,9 Wochen mit verschiedenen MTX-Dosierungsplänen sowie bei 5,1 und 4,6 Wochen mit niedrig und hoch dosierter UST-Therapie (18). Darüber hinaus wurde im Rahmen eines Reviews von Papp et al. ein TOA-PASI75 von 2,4 Wochen für Ixekizumab in der Behandlung von Psoriasis vulgaris berechnet, was sich mit unseren TOA-PASI75 Wert deckt (49). Ein Vergleich der Methodik zur Erstellung des Konfidenzintervalls mit unserer Methodik ist jedoch nicht möglich, da hierzu keine Angaben in der Publikation gemacht werden.

4.4.1 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen seitens der eingeschlossenen Studien und der Methodik auf, was die externe Validität unserer Ergebnisse begrenzen könnte.

Auf der Ebene der Studien ist anzuführen, dass die primären Endpunkte in einer Mehrzahl der Studien selten kurz nach Therapiebeginn erhoben wurden. Der ausgeprägte Mangel an wirkstoffvergleichenden Head-to-Head Studien verhindert den direkten Vergleich der Ergebnisse der meisten Behandlungen. Bei der Interpretation von TOA-Ergebnissen aus unterschiedlichen Studien sollte daher die eingeschränkte Generalisierbarkeit beachtet werden und Einzelstudienarmergebnisse so gelesen werden, als wenn sie aus Beobachtungsstudien stammen würden.

Seitens der Methodik liegt die Hauptlimitation unseres Ansatzes zur Erstellung von TOA Daten und deren Konfidenzintervalle darin, dass sie auf einer Reihe von nicht zu überprüfaren Annahmen basiert. Die Annahme einer linearen Beziehung zwischen zwei benachbarten Messpunkten könnte fehlerhaft sein. Um großen Abweichungen von der Realität vorzubeugen, schlossen wir daher nur Studien ein, bei denen die relevanten Endpunkte mindestens zweimal innerhalb der ersten 16 Wochen gemessen wurden. Die Mehrzahl der identifizierten Studien zu csDMARDs wurde nicht in diesem Review

berücksichtigt, da sie den ACR20- und ACR50-Score nicht als Endpunkt untersuchten. Das liegt hauptsächlich darin begründet, dass das ACR-Ansprechen in PsA Studien erstmals vor 20 Jahren als Effektivitätseindpunkt verwendet wurde (50).

Einschränkungen in der Aussagekraft unserer Ergebnisse können sich auch aus der Definition der TOA-Endpunkte ergeben. Es stellt sich die Frage, ob eine Ansprechrate von 25% im Vergleich zu bspw. 50% ausreichend ist, um von einem Wirkungseintritt sprechen zu können. Die Ergebnisse der eingeschlossenen RCTs zeigen jedoch, dass eine höhere Rate an ACR20-Ansprechen, wie z.B. 50% von vielen Studienarmen nicht im Rahmen der Induktionstherapie erreicht werden konnte. Als möglicherweise klinisch relevanteres Resultat haben wir daher den TOA-ACR50 als primären Endpunkt herangezogen.

Die wichtigsten Stärken der vorliegenden Arbeit finden sich in der systematischen Herangehensweise und Entwicklung des Ansatzes zur Generierung von Konfidenzintervallen aus graphischen Daten. Die 95%-KI für TOA-Werte tragen zu präziseren Effektschätzern bei. Zudem erhöht die Metaanalyse von TOA-Daten bei ausreichender Homogenität, das Vertrauen in unsere Effektschätzer.

4.4.2 Klinische Anwendung

Die vorliegende Arbeit bietet als erstes systematisches Review einen Überblick über die Dauer bis zum Wirkungseintritt von Medikamenten zur Behandlung von PsA. Die Ergebnisse könnten von Institutionen, Forschern, Klinikern und Patienten genutzt werden, um einzuschätzen, ab wann mit einer spürbaren bzw. sichtbaren Verbesserung in Gelenk- und Hautbeschwerden gerechnet werden kann. Dies könnte besonders bei der Auswahl eines geeigneten Medikamentes für einen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sowie schnell fortschreitender Gelenksdestruktion von Bedeutung sein. Ärzte sollten Patienten informieren, wenn ein Wirkstoff mit verzögertem Wirkeintritt ausgewählt wurde.

Die von uns entwickelte Methode zur Extraktion von TOA-Daten und Generierung von Konfidenzintervallen kann in Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung verwendet werden. Der Ansatz ist dabei auch auf andere Krankheitsbilder mit dazugehörigen Effektivitätseindpunkten bei Vorhandensein entsprechender Daten geeignet.

4.4.3 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

In Zukunft besteht ein Bedarf an mehr Head-to-Head Studien, die einen direkten Vergleich der Wirksamkeit von zwei oder mehr Therapien zulassen. Neben neu entwickelten Wirkstoffen, sollten RCTs in Zukunft auch etablierte csDMARDs mit aktuellen Effektivitätseindpunkten untersuchen, da sie in der Klinik unter den DMARDs die häufigste Erstlinientherapie darstellen. In einigen eingeschlossenen Studien wurden die ACR20-Ansprechraten bereits zwei Wochen nach Therapiebeginn erfasst. Dies sollte in zukünftigen Studien ebenfalls erfolgen, um eine erste Abschätzung zur Schnelligkeit des Wirkeintritts untersuchter Arzneimittel zu ermöglichen.

4.4.4 Schlussfolgerung

Zusammengefasst, lässt die aktuelle Datenlage keine abschließende Aussage zu dem Medikament mit dem schnellsten Wirkeintritt zu. Mehr sorgfältig durchgeführte RCTs, insbesondere Head-to-Head Studien, die verschiedene Wirkstoffe miteinander vergleichen, sind notwendig, um konkretere Aussagen dazu treffen zu können. Bezogen auf den ACR20 trat im indirekten Vergleich zu Infliximab (alleine und in Kombination mit Methotrexat), Ixekizumab und Tofacitinib die Wirkung von Apremilast, Methotrexat und Ustekinumab tendenziell langsamer ein. Dies galt nicht für den ACR50. Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien zeigten einen schnelleren Wirkeintritt von Infliximab plus Methotrexat gegenüber einer Methotrexat-Monotherapie in Bezug ACR-Ansprechen. Ergebnisse aus Dosis- und Intervallvergleichsstudien zeigten keinen klaren Trend. Ixekizumab zeigte hinsichtlich des PASI75 gegenüber Adalimumab einen schnelleren Wirkungseintritt. Da Daten zum genauen Zeitpunkt des Wirkungseintritts in PsA-Studien nicht erhoben werden, ist eine Verifizierung unseres Ansatzes bisher nicht möglich. Unsere Analysen ergaben jedoch Ergebnisse, die mit der Literatur und Erfahrungen aus der Klinik vereinbar sind.

4.5 Referenzen

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1973;3(1):55-78.
2. Hartman RI, Kimball AB. Clinical presentation of psoriasis and psoriatic arthritis. In: Warren R, Menter A, editors. *Handbook of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 17-26.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):377-90.
4. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
5. Eder L, Gladman DD. Psoriatic Arthritis: Phenotypic Variance and Nosology. *Current Rheumatology Reports*. 2013;15(3):316.
6. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology*. 2003;42(12):1460-8.
7. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;47(3):351-60.
8. Baraliakos X, Kleyer A, Simon D, Köhm M, Ohrndorf S, Sewerin P. Bildgebung bei der Psoriasisarthritis und Aspekte der röntgenologischen Progression. *Zeitschrift für Rheumatologie*. [Internet]. 2019. [letzter Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00393-019-00735-9>.
9. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015;6(4):194-203.
10. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewe R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Canete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(3):499-510.

11. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(5):1060-71.
12. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. [Internet]. 2003 [letzter Zugriff: 12.01.2020]. URL: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1.
13. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 [Internet]. 2011 [Stand: März 2011; letzter Zugriff: 09.01.2020]. URL: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
15. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Harle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T. AWMF: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2017. [Internet]. 2017. [Stand: Oktober 2017; letzter Zugriff: 09.01.2020]. URL: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.
16. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(7):2264-72.
17. Mark M, Baurzhan M, Tobias W, Zbigniew JS, The Gitter Badger, badshah400. Engauge Digitizer. Version 10.0 [Software]. 2017 [Stand: März 2017; letzter Zugriff: 06.06.2018]. URL: <https://markummittchell/engauge-digitizer>.
18. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, Schmitt J. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(8):1963-70.

19. Dean AGSK, Soe MM. OpenEpi: open source epidemiologic statistics for public health, Version. [Software]. 2013 [Stand: April 2013; letzter Zugriff: 06.06.2018]. URL: <https://openepi.com>.
20. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;10(Suppl 1):29-31.
21. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, Altman DG. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *European Journal of Epidemiology*. 2016;31(4):337-50.
22. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(5):1040-50.
23. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(10):3279-89.
24. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt M, Peloso PM, Chen K, Li Y, Mansikka HT, Khatri A, Othman AA, Wishart N, Liu J, Padley RJ. Safety and efficacy of ABT-122, a TNF and IL-17-targeted dual variable domain (DVD)-IgTM, in psoriatic arthritis patients with inadequate response to methotrexate: results from a phase 2 trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;68:1268-70.
25. Nash P, Ohson K, Walsh J, Delev N, Nguyen D, Teng L, Gomez-Reino JJ, Aelion JA. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(5):690-8.
26. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, Hu C, Stevens R, de Vlam KL. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(10):3156-67.
27. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-

- blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):48-55.
28. Kavanaugh A, Husni ME, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, Hsia EC. Safety and Efficacy of Intravenous Golimumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results Through Week Twenty-Four of the GO-VIBRANT Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(11):2151-61.
 29. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(4):976-86.
 30. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150-7.
 31. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1227-36.
 32. Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of Dermatological Science*. 2010;59(1):40-9.
 33. Baranauskaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, Srinivasan S, Nasonov E, Vastesaeger N, RESPOND investigators. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(4):541-8.
 34. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Cuchacovich RS, Shuler CL, Lin CY, Braun DK, Lee CH, Gladman DD, SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebocontrolled and active

- (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016(76):79–87.
35. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, Adams D, Kerr L, Lee C, Shuler C, Genovese M. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017:2317-27.
 36. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, Dahmen G, Wollenhaupt J, Schulze-Koops H, Kogan J, Ma S, Schumacher MM, Bertolino AP, Hueber W, Tak PP. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(2):349-56.
 37. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpfu S. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.
 38. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewe R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpfu S, Group FS. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(14):1329-39.
 39. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, Dokoupilova E, Andersson M, Kajekar R, Mpfu S, Pricop L. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):47.
 40. Asahina A, Etoh T, Igarashi A, Imafuku S, Saeki H, Shibasaki Y, Tomochika Y, Toyozumi S, Nagaoka M, Ohtsuki M, Study investigators. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study. *Journal of Dermatology*. 2016;43(8):869-80.
 41. Gladman DD, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, Kudlacz E, Wang C, Menon S, Hendriks T, Kanik KS. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumor

- necrosis factor inhibitors: opal beyond, a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;68:4371-5.
42. Mease PJ, Hall S, Gerald OF, Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, Cieslak D, Graham D, Wang C, Menon S, Hendrikx T, Kanik K. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic DMARDs: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;68:3975-8.
 43. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunynetz R, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373(9664):633-40.
 44. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK, Group PS. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
 45. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, Wang Y, Shen YK, Doyle MK, Mendelsohn AM, Gottlieb AB, Group PS. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(6):990-9.
 46. van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, Wolbink G, de Groot M, de Rie MA, Zwinderman AH, Dijkmans BA, Tak PP. A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(8):1303-9.
 47. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:35-43.
 48. Davari P, Leo MS, Kamangar F, Fazel N. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014;7:243-9.
 49. Papp KA, Lebwohl MG. Onset of Action of Biologics in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis. *JDD*. 2017;17(3):247-50.
 50. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9227):385-90.

5 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Phuong Anh Pham, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Welches Medikament hat den schnellsten Wirkeintritt in der Behandlung von Psoriasis-Arthritis?“ („Which medical drug has the fastest onset of action in the treatment of psoriatic arthritis?“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation zu dieser Dissertation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben ist. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN, Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals, Rheumatology International 2019.

Beitrag von Phuong Anh Pham im Einzelnen:

- Erstellung des Studienprotokolls und Registrierung bei PROSPERO
- Durchführung von Änderungen am Studienprotokoll
- Mitgestaltung der Einschlusskriterien
- Festlegung der primären und sekundären Endpunkte
- Erstellung der Suchstrategie für die bibliografischen Datenbanken
- Identifizierung geeigneter Studien aus den Ergebnissen der Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ¹
- Sichtung der Ergebnisse aus der Suche im International Clinical Trials Registry Plattform und Sichtung zusätzlicher Artikel aus Quellenverzeichnissen eingeschlossener Artikel nach relevanten Studien
- Volltext-Beschaffung von Artikeln, die näher auf die Erfüllung von Einschlusskriterien untersucht wurden. Zudem Volltext-Beschaffung eingeschlossener Studien
- Kontaktierung und Schriftverkehr mit Erstautoren und Sponsoren, um fehlende oder unvollständige Daten anzufordern
- Systematische Datenextraktion² und standardisierte Dokumentation der 26 Studien sowie Durchführung von 20 Metaanalysen
- Bewertung des Risikos für systematische Verzerrungen eingeschlossener Studien anhand des Cochrane Risk of Bias 2 Tool ³
- Datenextraktion primärer Endpunkte der Publikation (TOA-Daten) mithilfe von Engauge Digitizer ³
- Berechnung aller relevanten Werte mithilfe von Open Epi, die für die Generierung von 95%-Konfidenzintervallen notwendig waren
- Extraktion von oberen und unteren 95%-Konfidenzintervallgrenzen aus Graphen mittels Engauge Digitizer ³
- Überprüfung der Genauigkeit der Datenablesung mittels Engauge Digitizer anhand von Ergebnissen aus zwei Studien, in denen das ACR20-Ansprechen sowohl grafisch als auch in Tabellenform dargestellt wurde

- Erstellung der Vorlage für die Grafik 1 (Figure 1) aus der Publikation
- Aufbereitung von TOA-Daten in Microsoft Excel Tabellen für die Metaanalyse in Stata
- Interpretation der extrahierten Daten und Ergebnisse zusammen mit Ko-Autoren
- Ursachensuche für Heterogenität zwischen Studien, deren Ergebnisse in der Metaanalyse berücksichtigt wurden
- Hauptarbeit an der Verfassung des Abstracts
- Hauptarbeit an der Verfassung des Manuskriptes der Publikation ⁴
- Erstellung aller Tabellen aus der Publikation
- Erstellung aller Tabellen sowie Abbildung S2 aus dem Zusatzmaterial der Publikation
- Beantwortung der Kommentare der Review-Autoren von Rheumatology International sowie Durchführung notwendiger Änderungen im Manuskript

Anmerkung zu Punkten, an den weitere Review-Autoren beteiligt waren:

¹ Unabhängig durchgeführt von Phuong Anh Pham und Lisa Eisert

² Daten wurden von Phuong Anh Pham extrahiert und von Corinna Dressler auf Richtigkeit geprüft

³ Unabhängig durchgeführt von Phuong Anh Pham und Corinna Dressler

⁴ Corinna Dressler und Ricardo Niklas Werner haben Korrekturen sowie einzelne Ergänzungen im Methodenteil vorgenommen

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

6 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RHEUMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 31 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Rheumatology	6,584	15.661	0.022310
2	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	41,994	12.350	0.081020
3	Arthritis & Rheumatology	8,188	7.871	0.039000
4	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	15,911	5.454	0.026630
5	RHEUMATOLOGY	18,744	5.245	0.033810
6	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	5,478	4.356	0.011310
7	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,529	4.277	0.009370
8	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	15,259	4.269	0.030790
9	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	15,360	4.149	0.030190
10	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	2,155	3.522	0.004160
11	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	22,832	3.470	0.024930
12	Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease	608	3.450	0.001880
13	JOINT BONE SPINE	3,427	3.304	0.006300
14	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	8,090	3.201	0.012620
15	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,388	3.198	0.005530
16	Current Rheumatology Reports	2,425	3.079	0.006010
17	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	3,223	3.021	0.004440
18	LUPUS	7,199	2.969	0.011200
19	Pediatric Rheumatology	953	2.543	0.003060
20	International Journal of Rheumatic Diseases	1,825	2.423	0.005020
21	CLINICAL RHEUMATOLOGY	7,141	2.141	0.012530

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	8,804	1.998	0.020980
23	JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	1,661	1.974	0.002630
24	Modern Rheumatology	2,660	1.955	0.006400
25	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	5,979	1.952	0.012400
26	Revista Brasileira De Reumatologia	859	1.350	0.001540
27	Acta Reumatologica Portuguesa	413	1.105	0.000640
28	ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE	699	0.697	0.000900
29	Archives of Rheumatology	47	0.208	0.000130
30	AKTUELLE RHEUMATOLOGIE	49	0.094	0.000040
31	JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL PAIN	310	0.000	0.000240

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

7 Druckexemplar der Publikation

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

Volltext verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04244-5>

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

Pham PA, Dressler C, Eisert L, Nast A, Werner RN. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals. *Rheumatology International*. 2019;39(4):605-18.

Dressler C, Eisert L, **Pham PA**, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis. A systematic review, meta- analysis and GRADE evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33.

10 Danksagung

Ich möchte mich zunächst vor allem bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Alexander Nast bedanken, der mir das Projekt anvertraut und die Promotion unter besten Rahmenbedingungen ermöglicht hat. Durch ihn habe ich gelernt zielorientiert und strukturiert zu arbeiten.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. Corinna Dressler für die intensive Betreuung, statistischen Analysen und sorgfältigen Korrekturlesungen meiner Manuskripte. Mit ihrem umfangreichen Wissen, konstruktiven Rückmeldungen und Literaturempfehlungen stand sie mir jederzeit zur Seite. Die Fertigstellung der Dissertation wäre ohne ihre fortwährende Unterstützung nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank gilt zudem Dr. med. Ricardo Niklas Werner für seine geduldige Art und die motivierenden Gespräche. Er hat die statistische Methodik entscheidend geprägt und gab wertvolle Anregungen für Interpretation von Ergebnissen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin in der Dermatologie der Charité für die liebevolle Aufnahme in das Team bedanken.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, Großeltern und der Familie Sinow für die Liebe und das Vertrauen, dass sie mir stets entgegengebracht haben.

Mein größter Dank gilt meiner Schwester und meinen Freunden Anna und Dong. Sie waren immer für mich da und haben mich in schwierigen Phasen ermutigt.