

# **Abschlußbericht zur Klinischen Prüfung**

## **(Deutsch-/Englisch-Version)**

**zur Vorlage bei der Bundesbehörde, der Landesbehörde, der Ethikkommission,  
dem Drittmittelgeber und dem CSC Magdeburg**

### **Name der Studie:**

Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment (IDEA-Study)

Untersuchung des inflammatorischen Topoproteoms der Psoriasis unter  
Etanercept (Enbrel®) Behandlung (IDEA Studie)

im Sinne einer

nicht-interventionellen Beobachtungsstudie

mit minimal-invasiver Entnahme von Haut- und Blutproben

sowie als wissenschaftsgesteuerte Studie

(Investigator Originated Proposal = IOP / Investigator Initiated Trial = IIT)

nach AMG und GCP-Verordnung

**EudraCT-Nummer:** 2008-006227-31

### **Studien-Medikament:**

Etanercept (Enbrel®, ATC-Code L04AA11) als menschliches Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, welches durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzell-Linie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird.

**IIT-Autoren, LKP und Prüfer:**

Prof. Dr. med. B. Bonnekoh (Leitender Oberarzt), IIT-Autor, Prüfer, Projekt-Leiter

Prof. Dr. med. H. Gollnick (Klinikdirektor, emeritiert zum 30.09.2015), IIT-Autor, LKP

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie - Universitätshautklinik

Otto-von-Guericke-Universität

Leipziger Str. 44

39120 Magdeburg

Tel. 0391-67-15252; Fax: 0391-67-15283

E-mail: bernd.bonnekoh@medizin.uni-magdeburg.de

**TPX Data Management / Wissenschaftliche Assistenz:**

Dr. rer. nat. M. Ganz, Universitätshautklinik Magdeburg

**Ort der Studien-Durchführung:** siehe oben

**Drittmittel-Geber:**

Wyeth Pharma GmbH, Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster

(Ein Unternehmen der Pfizer Gruppe) [Studien-Code 0881X1-4503]

**Zuständige Ethik-Kommission:**

Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät

**Zuständige Bundesoberbehörde:**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Fachgebiet 44),

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

**Sponsor im Sinne von §4 Abs. 24 des Arzneimittelgesetzes (AMG):**

Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit vertraglicher Bevollmächtigung der Prüfer, die Sponsorpflichten als Vertreter des Sponsors auch im Außenverhältnis wahrzunehmen.

**Versicherung:** HGI Gerling / Ecclesia Mildenberger Hospital

**Abmeldung der klinischen Prüfung:** Nach „last-patient-out“ am 20.05.2011 wurde die Studie umgehend bei der Versicherung (s.o.) abgemeldet, mit dererseitiger schriftlicher Bestätigung vom 07.06.2011

Magdeburg, den 28. März 2017



Prof. Dr. med. B. Bonnekoh  
Ltd. OA & Stellvertr. Klinikdirektor

Kommentar: Verzögerungen in dem Berichtswesen erklären sich insbesondere durch i) mehrfache erkrankungsbedingte, jeweils mehrwöchige Dienstausschaff-Zeiten des Projektleiters (PL, mit u.a. vier stationären Behandlungen und vier Operationen incl. Komplikationen im September 2013, im Mai 2014 sowie im Oktober/November 2014) mit entsprechendem Arbeitsaufbau und entsprechender Arbeitsüberlastung, allein schon aufgrund dessen vielfältigen Aufgaben in der täglichen Routine (Patientenversorgung und Lehre), zumal bei sehr beklagenswertem allgemeinen Personalmangel, ii) eine Insolvenz der an der Studie zur TPX-Analyse involvierten Biotech-Unternehmen (Revotar/TPA), iii) Notwendigkeit der Vertretung des Klinikdirektors (KD, LKP) aufgrund seinerseitiger schwerer Erkrankung durch den PL für ein ¾ Jahr (2015) mit nachfolgender Funktionsübergabe an den KD-Nachfolger (2016/17) mit entsprechender allgemeiner und spezieller Arbeitsüberlastung des PL.

## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung & Abstract.....	7
1.1	Zusammenfassung.....	7
1.2	Abstract .....	12
2	Methodik .....	17
2.1	Synopsis des Prüfplans (teils als Zitat aus dem Studienprotokoll) .....	17
2.2	Flussdiagramm zum Ablauf der klinischen Prüfung .....	19
2.3	Topoproteomanalyse (Topoproteomics = TPX) .....	21
2.3.1	Topoproteomics: Prinzip und Rationale .....	21
2.3.2	Kryokonservierung der Hautbiopsien.....	23
2.3.3	Anfertigung von Gefrierschnitten .....	23
2.3.4	TPX-Prozessierung .....	24
2.3.5	TPX-Post-Prozessierung.....	24
2.3.6	Bibliothek der Antikörper für die TPX-Analyse.....	25
2.3.7	Biologische Bedeutung der detektierten Epitope .....	26
3	Ergebnisse – Klinischer Teil .....	29
3.1	Patienten-Kollektiv .....	29
3.1.1	Anzahl der Studienpatienten und Zeitraum der Beobachtung .....	29
3.1.2	Demographische Basis-Daten.....	29
3.1.3	Komorbiditäten .....	31
3.1.4	Serum-Marker für Psoriasis und mögliche Begleit-Konstitutionen.....	32
3.2	Klinische antipsoriatische Wirksamkeit.....	33
3.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) .....	33
3.2.2	Physician Global Assessment (PGA) .....	38
3.2.3	Pruritus (= Juckreiz) .....	40
3.2.4	Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI) .....	44
3.2.5	Photodokumentation des Hautbefundes.....	48
3.3	Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung.....	58
3.3.1	Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild und Thrombozyten.....	58
3.3.2	C-reaktives Protein (CRP) .....	60
3.3.3	Eosinophiles Kationisches Protein (ECP) .....	60
3.4	Verträglichkeit und Sicherheit.....	61
3.4.1	„Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (= SUSAR)“ Kategorie .....	61
3.4.2	„Severe Adverse Event (= SAE)“ Kategorie .....	61
3.4.3	Vitalparameter .....	61

3.4.3.1	Herzfrequenz .....	61
3.4.3.2	Blutdruck .....	63
3.4.3.3	Körpergewicht .....	63
3.4.4	Laborparameter.....	63
3.4.4.1	Routine-Laborparameter.....	63
3.4.5	Adverse Events (Line Listing) .....	69
3.5	Komedikation .....	78
4	Ergebnisse: Topoproteom-Analyse .....	86
4.1	Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Hautbiopsien .....	86
4.2	Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Blutproben.....	88
4.3	Inhaltsverzeichnis zu den elektronisch gespeicherten TPX-Daten.....	90
4.4	Ergebnis-Bericht der Revotar Biotech GmbH zur Einzelepitop-Expression und dualen Ko-Expression (Hautproben).....	93
4.5	Tabellarium zur Darstellung der Einzelepitop-Expression bzw. zur dualen Ko-Expression ..	97
4.6	Ergebnis-Bericht der Revotar Biotech GmbH zur MotifFinder-Analyse .....	98
5	Bisherige Publikation des Projekts .....	103
6	Literatur .....	104
7	Abbildungsverzeichnis.....	108
8	Tabellenverzeichnis .....	110

# 1. Zusammenfassung & Abstract

## 1.1 Zusammenfassung

### Fragestellung:

Im Bezug auf die mittelschwere bis schwere Psoriasis und eine diesbezügliche Standard-Therapie mit dem TNF-Blocker Etanercept (Enbrel®) sollte – mittels einer topoproteomischen Analyse von Hautbiopsien – psoriatisch befallene Haut im Vergleich zu unbeefallener Haut vor Therapiebeginn und im 12-wöchigen Therapieverlauf charakterisiert werden. Dabei zielte die topoproteomische Analyse auf Marker von Kapillaren, dendritischen Zellen/Makrophagen, T-Zellen, Keratinozyten und deren immunologische Aktivierung ab.

### Methodik:

Im Sinne einer Investigator-initiierten Phase-IV-Studie umfasste der Studienplan die monozentrische ein-armige Behandlung von Psoriasis-Patienten mit Etanercept unter den Ein- und Ausschlusskriterien, wie sie der Zulassung des Medikaments entsprechen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Etanercept-„naiv“. In Lokalanästhesie wurde jeweils eine 6-mm-Stanzbiopsie zum Zeitpunkt Baseline aus psoriatisch befallener Haut („affected psoriatic skin“, APS) und unbeefallener Haut („un-affected psoriatic skin“, UPS) sowie zum Zeitpunkt Woche 2 (W02), Woche 6 (W06) und Woche 12 (W12) aus repräsentativen, ursprünglich bei Baseline befallenen Hautarealen entnommen. Die topoproteomische Analyse erfolgte nach dem Prinzip der Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) mit einem Toponome Imaging Cycler (TIC). Dabei kam die Hautgewebe-adaptierte Anwendungsplattform zur Anwendung. Die entsprechenden Algorithmen erlauben eine bezüglich der Gewebetopographie des Hautorgans speziell adaptierte standardisierte Quantifizierung der Epitop-Expression und Kolo-kalisation in der Einheit von PEN (Pixel Events Normalized in relation to 100 µm skin width). An einem Set von Blutproben sollte die entsprechende topoproteomische Analysierbarkeit von Subpopulationen zirkulierender T-Lymphozyten und Monozyten bzw. sog. Precursoren dendritischer Zellen exploriert werden.

### Patientenkollektiv:

Demographie: Insgesamt wurden 6 Patienten in die Studie eingeschlossen (5x männlich, 1x weiblich). Diese n=6 Patienten erhielten sämtlich Etanercept in einer Dosierung von 2 x 50 mg s.c. über 12 Wochen und wurden dann über 4 Wochen unter Fortsetzung dieser Medikation nachbeobachtet. Ein *screening failure*, ein *drop out* oder eine *early termination* traten nicht auf. Das Lebensalter bei Studienbeginn betrug  $42,5 \pm 13,5$  Jahre (minimal 26 Jahre und maximal 59 Jahre). Dabei fand sich bei 5/6 Patienten eine sog. Typ I Psoriasis, d.h. mit einer Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr. Bei einem der Patienten bestand eine Typ II Psoriasis. In der Kohorte betrug das Lebensalter bei Psoriasis-Erstmanifestation  $27,3 \pm 12,8$  Jahre, und die nachfolgende Krankheitsdauer der Psoriasis bis zum Beginn der Studienmedikation lag bei  $15,2 \pm 11,8$  Jahren. Das Körpergewicht ergab sich mit  $85,8 \pm 19,8$  kg. Eine Erhöhung des Serum-Gesamt-IgE auf  $> 100$  KU/L fand sich bei 2/6 Pat. als Hinweis für eine mögliche atopische Kodiathese.

## Ergebnisse – Klinik:

### Wirksamkeit:

- PASI: Bei den n= 6 Patienten wurde unter der Etanercept-Studienmedikation zwischen Baseline und Woche 12 ein Abfall des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) von  $21,6 \pm 5,5$  (Minimum 15,9, Maximum 31,4) auf  $5,8 \pm 2,6$  (Minimum 2,7, Maximum 9,6) beobachtet ( $p = 0,0022$ , gepaarter t-Test). Dies entsprach bei prozentualer Normierung (im Bezug auf einen PASI von 100% bei Baseline) einer PASI-Abnahme auf  $29 \pm 15\%$  ( $p = 0,00008$ ), im Sinne einer kumulativen PASI-71-Wirksamkeit (d.h. 71%ige Abnahme des PASI). Bei Fortsetzen der Etanercept-Therapie bis zum Ende der Nachbeobachtung bei Woche 16 betrug der PASI  $5,4 \pm 2,4$  absolut ( $p = 0,00083$ ) und  $26 \pm 14$  relativ/prozentual ( $p = 0,000044$ ).

Bei Betrachtung der Therapiewirksamkeit über die Beobachtungszeit, d.h. bei Woche 12, ergab sich eine Stratifizierung in n=4 Therapie-*Responder* mit einem PASI-70-Ansprechen als Mindestkriterium und in n=2 Therapie-*Non-Responder*, die individuell nur ein PASI-52- bzw. ein PASI-56- Ansprechen zeigten. Für die n=4 *Responder* ergab sich zum Zeitpunkt von Baseline ein absoluter PASI von  $23,5 \pm 5,9$  und zum Zeitpunkt der Woche 12 ein absoluter PASI von  $4,6 \pm 2,0$  ( $p = 0,0082$ ) und ein relativ/prozentualer PASI von  $20 \pm 9\%$  ( $p = 0,00036$ ), entsprechend einer kumulativen PASI-80-Wirksamkeit (d.h. 80%ige Abnahme des PASI), und zum Zeitpunkt der Woche 16 ein absoluter PASI von  $4,3 \pm 2,3$  ( $p = 0,0024$ ) und ein relativ/prozentualer PASI von  $18 \pm 7\%$  ( $p = 0,00015$ ), entsprechend einer kumulativen PASI-82-Wirksamkeit (d.h. 82%ige Abnahme des PASI).

- PGA: Der PGA-Parameter (*Physician Global Assessment*) des Psoriasis-Schweregrads betrug bei Baseline 6 x schwer. Bei Woche 12 ergab sich eine Therapiewirksamkeit, wie mit dem *PGA of Change* erfaßt, von: 1x "exzellent", 4x "gut" und 1x "mittelmäßig". Bei Woche 16 lautete der *PGA of Change*: 4x "exzellent", 1x "gut" und 1x "mittelmäßig".

- Pruritus: Der Psoriasis-assoziierte Juckreiz fiel auf einer 10-fach geteilten visuellen Analogskala (VAS) im Gesamt-Kollektiv der n=6 Patienten von  $5,2 \pm 3,5$  bei Baseline auf  $1,7 \pm 1,8$  bei Woche 12 ( $p = 0,061$ ), und auf  $1,6 \pm 1,8$  bei Woche 16 ( $p = 0,059$ ). In dem Teilkollektiv der n=4 *Responder* zeigte sich ein Abfall der Juckreizstärke von  $4,8 \pm 4,1$  bei Baseline auf  $1,0 \pm 0,8$  bei Woche 12 ( $p = 0,199$ ) und auf  $0,6 \pm 0,5$  bei Woche 16 ( $p = 0,166$ ).

- DLQI: Es kam zu einer Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität mit einer Abnahme des *Dermatologic Life Quality Index* (DLQI, Finlay & Kahn; Skala von 0 bis 30) im Gesamt-Kollektiv von  $14,7 \pm 10,5$  bei Baseline auf  $4,3 \pm 6,3$  bei Woche 12 ( $p = 0,054$ ) und  $3,5 \pm 6,7$  bei Woche 16 ( $p = 0,054$ ). Bei dem Teilkollektiv der n= 4 *Responder* fiel der DLQI von  $13,3 \pm 13,1$  bei Baseline auf  $1,8 \pm 1,0$  bei Woche 12 ( $p = 0,155$ ) und auf  $0,5 \pm 0,6$  bei Woche 16 ( $p = 0,148$ ).



#### - Kommentar:

1) Ein möglicher Einfluß der Komedikation im Sinne einer diesbezüglichen artefiziellen Verstärkung des antipsoriasischen Effekts der Intervention durch die Etanercept-Studienmedikation ist in dem Beobachtungszeitraum bis Woche 12 ausgeschlossen. Bei einem *Non-Responder* wurde zum Zeitpunkt Woche 12 (nach Abschluß der Beobachtungsphase) eine ergänzende topische Therapie mit einmaliger täglicher Anwendung einer Fix-Kombination aus Calcipotriol und Betamethason verordnet. Insoweit sind also die obigen Follow-up-Befunde zum Zeitpunkt Woche 16 in der Mittelung für das Gesamt-Kollektiv der n=6 Patienten kein alleiniger Etanercept-Effekt.

2) Bezüglich der klinischen/paraklinischen Charakterisierung der *Non-Responder* fielen diese individuell auf durch i) eine Koinzidenz von stark erhöhtem ANA-Titer (1:2560) und einer Serum-Gesamt-IgE-Erhöhung (775 kU/l), jeweils bei Baseline, sowie Fehlen von HLA-Cw06 (Pat. Nr. 1) und ii) eine Koinzidenz von mäßig erhöhtem ANA-Titer (1:320) bei Baseline, Fehlen von HLA-Cw06 und Nachweis eines starken sog. Eruptionsdrucks der Psoriasis, erkenntlich an einem floriden Köbnerphänomen (Pat. Nr. 5).

-

#### Surrogat-Marker der Entzündung:

Im Vergleich von Baseline versus Woche 12 wurden die folgenden Entzündungs-Parameter im peripheren Blut untersucht: CRP ( $4,63 \pm 4,58$  vs.  $1,73 \pm 1,80$  mg/L), Leukozyten ( $8,82 \pm 3,47$  vs.  $6,10 \pm 1,47$  G/L), Lymphozyten ( $1,75 \pm 0,48$  vs.  $2,09 \pm 0,48$  G/L), Monozyten ( $0,54 \pm 0,17$  vs.  $0,39 \pm 0,13$  G/L), Granulozyten ( $6,55 \pm 2,96$  vs.  $3,62 \pm 0,95$  G/L), segmentkernige Granulozyten ( $6,31 \pm 2,92$  vs.  $3,40 \pm 0,89$  G/L), eosinophile Granulozyten ( $0,22 \pm 0,23$  vs.  $0,20 \pm 0,12$  G/L), basophile Granulozyten ( $0,03 \pm 0,05$  vs.  $0,04 \pm 0,04$  G/L), Thrombozyten ( $282,3 \pm 51,8$  vs.  $266 \pm 37,5$  Gpt/L), Eosinophiles Kationische Protein (ECP,  $21,29 \pm 20,38$  vs.  $19,03 \pm 17,22$ ). Dabei zeigte sich auf einem 5%-Signifikanz-Niveau ein Effekt für die Parameter: Leukozyten ( $p=0,04$ ), Granulozyten ( $p=0,02$ ), segmentkernige Granulozyten ( $p=0,03$ ), im Sinne einer therapie-bedingten Abnahme der System-Entzündlichkeit. Dabei lagen für die vorgenannten 3 Parameter zum Zeitpunkt Woche 12 die Einzel-Werte für alle 6 Patienten im Referenzbereich.

#### Verträglichkeit und Sicherheit

SUSAR/SAE-Reporting: Es wurden Ereignisse der Kategorien „Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)“ und „Severe Adverse Event (SAE)“ nicht beobachtet.

AE: Als Adverse Event (AE) in einem möglichen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation kamen zur Beobachtung: 5x passagere Verstärkung von Juckreiz, 4x nicht-fieberhafter/nicht-eitriger respiratorischer Infekt, 2x Übelkeit für wenige Stunden im Anschluß an die Etanercept-Injektion, 2x passagerer Kopfschmerz, 1x Migräne-Anfall (wobei diese Erkrankung seit vielen Jahren bekannt war). Sämtliche vorgenannten AE bildeten sich ohne bleibende Folgen zurück.

Bei einem der 6 Patienten kam es zu einer sog. Injection site reaction (ISR), und zwar in den ersten 6 Wochen der Studienmedikation nach Art einer umschriebenen Rötung (ca. 4 cm durchmessend) an

der Injektionsstelle des Studienmedikaments. Im weiteren Therapieverlauf traten diese Reaktionen bei diesem Patienten nicht mehr auf, im Sinne eines sog. Gewöhnungseffekts.

Bei 2 Patienten wurde im Verlauf der Studienmedikation aus einer Stuhlprobe ein positiver Nachweis von *Helicobacter pylori* (H.p.) geführt. Beide Patienten hatten keine Magen-Darm-Probleme und wurden daher erst nach der Studie H.p.-eradiziert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und diesem H.p.-Nachweis erscheint unwahrscheinlich.

Vitalparameter: Im Vergleich zwischen Baseline und Woche 12 wurden die folgenden Vitalparameter erfasst: Herzfrequenz ( $74,7 \pm 3,3$  vs.  $80,0 \pm 9,5$  Schläge/Min), systolischer Blutdruck (RR;  $130,0 \pm 13,0$  vs.  $124,2 \pm 10,2$  mm Hg), diastolischer Blutdruck (RR;  $84,2 \pm 8,0$  vs.  $79,0 \pm 2,4$  mm Hg) und Körpergewicht ( $85,8 \pm 19,8$  vs.  $86,7 \pm 20,4$  mm Hg). Für die vorgenannten Parameter zeigte sich auf einem 5%-Signifikanz-Niveau kein Unterschied.

Blut-Routineparameter: Kein signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich zwischen Baseline und Woche 12 für den 1-Std.-Wert der Erythrozyten-Sedimentationsrate (bei jeweils 1x missing data), für Natrium, Kalium, Creatinin, Harnstoff, ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT und Bilirubin.

Urin-Routineparameter: Kein signifikanter Unterschied zeigte sich im Vergleich zwischen Baseline und Woche 12 für Urobilinogen, pH-Wert und spezifisches Gewicht. Beim Vergleich dieser Zeitpunkte war für die übrigen, semi-quantitativ bzw. qualitativ erfassten Urin-Parameter (Bilirubin, Ketonkörper, Glukose, Protein, Erythrozyten/Hämoglobin, Nitrit/Bakterien, Leukozyten, Farbe und Trübung) individuell und kumulativ keine richtungsweisende bzw. klinisch signifikante Änderung erkennbar.

#### Ergebnisse – Topoproteomics (TPX):

Zunächst wurde für die TPX-Analyse eine Antikörperbibliothek etabliert, welche die Detektion der folgenden Epitope erlaubte: BCL2, CCR6, CD11a, CD11b, CD120a, CD120b, CD138, CD15, CD1a, CD2, CD207, CD24, CD29, CD3, CD31, CD4, CD44, CD45, CD45RA, CD45RO, CD52, CD54, CD56, CD58, CD62E, CD62P, CD68, CD7, CD8a, CLA, c-myc, Collagen Typ IV, Cytokeratin 14, Factor XIII, HLA-DR, IL-22R, IL-23R, Ki67, Podoplanin, SNA1, STAT3, TIA1, Vimentin.

Im Bezug auf das o.g. Patientenkollektiv und die entsprechende Etanercept –Therapie wurde für die Gesamthaut und deren Kompartimente (Epidermis, extrakapilläre Dermis, Kapillaren, basale Epidermis, Th17-Zellen) ein umfangreicher TPX-Bildatlas und ein darauf basierendes TPX-Werte-Tabellarium mit entsprechenden Einzel-epitop-Expressionen und sämtlichen dualen Epitop-

Kolokalisationen erarbeitet (fallbezogen und für das Gesamtkollektiv und die Teilkollektive der n=4 *Responder* und der n=2 *Non-Responder*), zzgl. graphischer Darstellungen.

Desweiteren wurden, am Gesamt-Kollektiv, *MotifFinder*-Analysen durchgeführt. Diese basierten auf einer sog. Suchtiefe von 4, d.h. es wurden sämtliche *combinatorial molecular phenotypes (cmp's)* mit 4-facher definierter Epitop-Designierung berücksichtigt. Insgesamt erfolgten 5 Vergleiche, und zwar zwischen den Bedingungen: APS vs. UPS, APS vs. W12, APS vs. W02, APS vs. W06. Dabei wurde eine deskriptive Statistik mit einem  $p < 0,005$  (Wilcoxon Test) gewählt.

Unter diesen Bedingungen erbrachte die MotifFinder-Analyse beim Vergleich APS vs. UPS 3956 Treffer (*hits*). Diese Ergebnisse grenzten sich dann bei Betrachtung von sog. cmp-Triplets, bei denen also mindestens drei Epitop-Positionen eine binäre Ausprägung von 1, also nicht von 0, zeigten, auf 300 Treffer ein.

Von den obigen beim Vergleich APS vs. UPS gefundenen 3956 Treffern ließen sich 146 im Vergleich APS vs. W12 bestätigen, ohne ein cmp-Quadruplet und mit lediglich 8 cmp-Triplets, wie im folgenden benannt:

Epidermis<sup>+</sup>, c-myc<sup>+</sup>, SNA1<sup>+</sup>

CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>

CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>

CD3<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>

CD45RO<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD11a<sup>+</sup>

CD8a<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD11a<sup>+</sup>

CD45<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD11a<sup>+</sup>

CD45<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>

Im nächsten Schritt wurden die vorgenannten 146 Treffer dahingehend analysiert, welche in den Vergleichen APS vs. W02 und APS vs. W06 eine stetige Abnahme der Expressionsstärke zeigten. So ergab sich eine Einengung auf 38 Treffer, mit nur den folgenden beiden cmp-Triplets:

Epidermis<sup>+</sup>, c-myc<sup>+</sup>, SNA1<sup>+</sup>, CollagenType IV<sup>-</sup>

CD45<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>

Obig ist nur ein kleiner Teil der TPX-Daten/-Ergebnisse skizziert. Im Rahmen der Berichterstattung lässt sich dieses TPX-Daten-/Ergebnis-Material in Gänze aufgrund des extrem großen Umfangs nur elektronisch darstellen, und zwar abgespeichert auf einem beiliegenden „data stick“.

## 1.2 Abstract

### Objective:

With regard to moderate to severe psoriasis and a corresponding standard treatment with the TNF-blocker etanercept (Enbrel®) a topoproteomic analysis of skin biopsies was performed. For this purpose affected psoriatic skin was studied in comparison to unaffected skin before treatment and within the treatment course for 12 weeks. The analysis focussed upon markers for capillaries, dendritic cells, macrophages, T-cells, keratinocytes and immunologic cell activation.

### Methodology:

In terms of an investigator-initiated phase IV protocol the study design comprised a monocentric one-arm treatment of psoriasis patients with etanercept under the inclusion and exclusion criteria, as they correspond to the approved label. The patients were etanercept-„naive“. Under local anesthesia a punch biopsy with 6 mm diameter was taken at baseline from affected psoriatic skin (APS) and unaffected psoriatic skin (UPS) and at week 2 (W02), week 6 (W06) and week 12 (W12) from representative, originally (i.a. at baseline) affected skin. Topoproteome analysis followed the principle of multi epitope ligand cartography (MELC) using a toponome imaging cyler (TIC) and the skin tissue-adapted application platform. The corresponding algorithms relate to the special skin tissue topography and allow a standardized quantification of epitopes` expression and colocation in the unit of PEN (Pixel Events Normalized in relation to 100 µm skin width). In a collection of blood samples the feasibility to analyze topoproteomics of subpopulations of T-cells and monocytes and so-called precursors of dendritic cells as circulating in the blood was explored.

### Patients` cohort:

Demographics: A total of 6 patients were included in the study (5x male, 1x female). All n=6 patients received etanercept in a dosage of 2 x 50 mg s.c. over 12 weeks and were followed-up for 4 weeks under continuation of the medication. A screening failure, a drop out or an early termination did not occur. Age at the begin of the study was  $42.5 \pm 13.5$  years (minimum of 26 years and maximum of 59 years). There was a so-called type I psoriasis (i.e. with its first manifestation in life before the age of 40 years) in 5/6 patients. A type II psoriasis was present in only one patient. In the cohort of all patients the age at the first presentation of psoriasis was  $27.3 \pm 12.3$  years, and the subsequent duration of psoriasis until study treatment was  $15.2 \pm 11.8$  years. The body weight measured  $85.8 \pm 19.8$  kg. A total serum-IgE > 100 kU/l was found in 2/6 patients as indication for the possible existence of an atopic co-constitution.

### Results – Clinics:

#### Efficacy:

- PASI: For n=6 patients under the etanercept treatment from baseline to week 12 there was a decrease of PASI (psoriasis area and severity index) from  $21.6 \pm 5.5$  (minimum 15.9, maximum 31.4) to

5.8±2.6 (minimum 2.7, maximum 9.6;  $p=0.0022$ , paired t-test). This corresponded to a relative decrease of PASI down to 29±15% ( $p=0.00008$ ), in the sense of a cumulative PASI-71-efficacy (i.e. 71% decrease of PASI in relation to 100% at baseline). Continuation of the etanercept treatment until the end of follow-up at week 16 resulted in an absolute PASI of 5.4±2.4 ( $p=0.00083$ ) and in a relative PASI of 26±14% ( $p=0.000044$ ).

When analyzing treatment efficacy over the observation period until week 12 with an individual PASI-70-response as minimum response criterium, a stratification into  $n=4$  treatment *responders* and  $n=2$  treatment *non-responders* became evident. Both treatment *non-responders* did show only a PASI-52- and PASI-56-response, respectively. For the subcohort of  $n=4$  treatment *responders* there was an absolute PASI of 23.5 ±5.9 at baseline and of 4.6±2.0 ( $p=0.0082$ ) at week 12, corresponding to a relative PASI of 20±9% at week 12 ( $p=0.00036$ ) which means a cumulative PASI-80-efficacy (i.e. 80% decrease of PASI). The  $n=4$  treatment *responders* reached at week 16 an absolute PASI of 4.3±2.3 ( $p=0.0024$ ) and a relative PASI of 18±7% ( $p=0.00015$ ), corresponding to a cumulative PASI-82-efficacy (i.e. 82% decrease of PASI).

- PGA: The PGA (*Physician Global Assessment*) of psoriasis severity was 6x “severe” at baseline. At week 12 there was a treatment efficacy, as evaluated by *PGA of Change*, of: 1x “excellent”, 1x “good” und 1x “moderate”. At week 16 *PGA of Change* was: 4x “excellent”, 1x “good” and 1x “moderate”-.

- Psoriasis-associated itch: In the cohort of  $n=6$  patients the itch severity dropped on a 10-fold-divided visual analogue scale (VAS) from 5.2±3.5 at baseline to 1.7±1.8 at week 12 ( $p=0.061$ ), and to 1.6±1.8 at week 16 ( $p=0.059$ ). In the sub-cohort of  $n=4$  treatment *responders* there was a decrease of itch severity from 4.8±4.1 at baseline to 1.0±0.8 at week 12 ( $p=0.199$ ) and to 0.6±0.5 at week 16 ( $p=0.166$ ).

- DLQI: There was a reduction of impairment of life quality with a decrease of Dermatologic Life Quality Index (*DLQI*, Finlay & Kahn; scale from 0 to 30) in the cohort of  $n=6$  patients from 14.7±10.5 at baseline to 4.3±6.3 at week 12 ( $p=0.054$ ) and to 3.5±6.7 at week 16 ( $p=0.054$ ). In the subcohort of  $n=4$  treatment *responders* *DLQI* dropped from 13.3±13.1 at baseline to 1.8±1.0 at week 12 ( $p=0.155$ ) and to 0.5±0.6 at week 16 ( $p=0.148$ ).

- Commentary:

1) A possible influence of co-medication in terms of an artificial enforcement of the anti-psoriatic efficacy of the intervention by etanercept treatment, i.e. a corresponding bias can be ruled out in the observation period until week 12. Beyond the week 12 visit (after the observation period) a treatment *non-responder* ( $n=1$ ) got prescribed an additional once daily application of a fixed combination topical (i.e. calcipotriol/betamethasone). This means that the above shown follow-up cumulative data for the total cohort of  $n=6$  patients at week 16 do not represent a sole etanercept treatment effect.

2) With regard to the clinical / para-clinical characterization of the n=2 treatment *non-responders* they stood out by i) a coincidence of a substantially elevated ANA-titre (1:2560) and an elevation of serum-total-IgE (775 kU/l), each at baseline, and missing of HLA-Cw06 (pat. no. 1) and ii) a coincidence of moderately elevated ANA-titre (1:320) at baseline, missing of HLA-Cw06 and a strong so-called eruption pressure of psoriasis, evident by highly active Köbner phenomenon (pat. no. 5).

#### Surrogate-Markers of Inflammation:

Comparing baseline vs. week 12 the following parameters were investigated in the peripheral blood: CRP ( $4.63 \pm 4.58$  vs.  $1.73 \pm 1.80$  mg/L), leukocytes ( $8.82 \pm 3.47$  vs.  $6.10 \pm 1.47$  G/L), lymphocytes ( $1.75 \pm 0.48$  vs.  $2.09 \pm 0.48$  G/L), monocytes ( $0.54 \pm 0.17$  vs.  $0.39 \pm 0.13$  G/L), granulocytes ( $6.55 \pm 2.96$  vs.  $3.62 \pm 0.95$  G/L), polymorphonuclear granulocytes ( $6.31 \pm 2.92$  vs.  $3.40 \pm 0.89$  G/L), eosinophil granulocytes ( $0.22 \pm 0.23$  vs.  $0.20 \pm 0.12$  G/L), basophil granulocytes ( $0.03 \pm 0.05$  vs.  $0.04 \pm 0.04$  G/L), thrombocytes ( $282.3 \pm 51.8$  vs.  $266.0 \pm 37.5$  Gpt/L), eosinophil cationic protein (ECP,  $21.29 \pm 20.38$  vs.  $19.03 \pm 17.22$ ). Given a 5%-significance-level there was an effect for the parameters: leukocytes ( $p=0.04$ ), granulocytes ( $p=0.02$ ), polymorphonuclear granulocytes ( $p=0.03$ ), indicating a treatment-related suppression of the systemic inflammation level. With regard to the fore-mentioned 3 parameters and the timepoint of week 12, the individual data for all n=6 patients were within the lower and upper reference levels.

#### Tolerance and Safety

SUSAR/SAE-Reporting: Incidences of the categories “Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)” and “Severe Adverse Event (SAE)” were not observed.

AE: As AE (adverse event) in a possible causal relation to study medication were observed: 5x transient increase of itch, 4x non-febrile / non-purulent respiratory infect, 2x transient nausea for few hours subsequently to the injection of etanercept, 2x transient headache, 1x migraine attack (in a case where this condition was previously known for many years). All fore-mentioned AE regressed completely without any permanent sequelae.

Injection site reaction (ISR) due to study medication occurred in one of six patients. In detail, this ISR consisted in a local erythematous reaction (about 4 cm in diameter) at the sites of etanercept injection during the first 6 weeks of study medication. In the subsequent treatment course there were no more such reactions, in terms of a habituation effect.

In two patients *Helicobacter pylori* (H.p.) was detected in a stool specimen during the observation period. Both patients did not have any gastro-intestinal complaints und got an appropriate treatment for H.p. eradication after the trial. A causal relation between study medication and these H.p. findings does not seem to be probable.

Vital parameters: In the comparison between baseline and week 12 the following parameters were measured: heart frequency ( $74.7 \pm 3.3$  vs.  $80.0 \pm 9.5$  bpm), systolic blood pressure (RR;  $130.0 \pm 13.0$  vs.  $124.2 \pm 10.2$  mm Hg), diastolic blood pressure (RR;  $84.2 \pm 8.0$  vs.  $79.0 \pm 2.4$  mm Hg) and body weight ( $85.8 \pm 19.8$  vs.  $86.7 \pm 20.4$  mm Hg). There was no significant effect ( $p=0.05$ ).

Blood routine parameters: Comparing baseline and week 12 there was no significant difference ( $p=0.05$ ) for the erythrocyte sedimentation rate (1-hr.; 1x missing data, each), for sodium, potassium, creatinin, urea, ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT and bilirubin.

Urine routine parameters: No significant difference ( $p=0.05$ ) was observed in the comparison of baseline and week 12 for urobilinogen, pH and specific weight. At these time points the other semi-quantitatively and qualitatively measured urine parameters (bilirubin, keton bodies, glucose, protein, erythrocytes/hemoglobin, nitrit/bacteria, leukocytes, colour und transparency) individually and cumulatively did not show any substantial or clinical significant change.

#### Results - Topoproteomics (TPX):

For the TPX-analysis an antibody library was established, which allowed the detection of the following epitopes: BCL2, CCR6, CD11a, CD11b, CD120a, CD120b, CD138, CD15, CD1a, CD2, CD207, CD24, CD29, CD3, CD31, CD4, CD44, CD45, CD45RA, CD45RO, CD52, CD54, CD56, CD58, CD62E, CD62P, CD68, CD7, CD8a, CLA, c-myc, collagen type IV, cytokeratin 14, factor XIII, HLA-DR, IL-22R, IL-23R, Ki67, podoplanin, SNA1, STAT3, TIA1, vimentin.

In relation to the cohort of  $n=6$  patients and the etanercept treatment we established for the total skin tissue and its compartments (epidermis, extracapillary dermis, dermal capillaries) a vast TPX-image atlas, and a resulting TPX tabellarium with corresponding graphics for all expressions of single epitopes and dual colocated epitopes. Data are shown for individual cases as well as statistical averages for the total cohort of  $n=6$  patients and the subcohorts of  $n=4$  treatment *responders* and for  $n=2$  treatment *non-responders*.

Additionally MotifFinder analyses were performed. These were based upon a search depth of 4, what means that all possible combinatorial molecular phenotypes (cmp's) with 4 defined epitope designations were considered. Overall, a five-fold comparison was performed: APS vs. UPS, APS vs. W12, APS vs. W02, APS vs. W06. A descriptive statistic approach was chosen with  $p < 0.005$  (Wilcoxon test).

Under these conditions MotifFinder analysis revealed for the comparison of APS vs. UPS 3956 hits. These results got narrowed down to 300 hits by focussing upon only so-called cmp-triplets (with at least three epitope positions showing a binary expression of 1, and not 0).

Out of the fore-mentioned 3956 hits from comparison of APS vs. UPS there was a portion of 146 hits to be confirmed by the comparison APS vs. W12, with no cmp-quadruplets and 8 cmp-triplets, as follows:

epidermis<sup>+</sup>, c-myc<sup>+</sup>, SNA1<sup>+</sup>

CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>

CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>

CD3<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>

CD45RO<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD11a<sup>+</sup>

CD8a<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD11a<sup>+</sup>

CD45<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD11a<sup>+</sup>

CD45<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>

In the next step of data mining the fore-mentioned 146 hits were analyzed with regard to the criterium to show a steady decrease of expression, under the comparisons of APS vs. W02 and APS vs. W06. This narrowed the results down to 38 hits, with just the following two cmp-triplets:

epidermis<sup>+</sup>, c-myc<sup>+</sup>, SNA1<sup>+</sup>, CollagenType IV<sup>-</sup>

CD45<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>

In the above paragraphs only a minor part of the vast space of TPX-data/-results is described. The complete set of TPX-data/-results can be presented only in the format of an electronic addendum (saved on an accompanying data stick).



## 2 Methodik

### 2.1 Synopsis des Prüfplans (teils als Zitat aus dem Studienprotokoll)

#### Studien-Titel

Untersuchung des inflammatorischen Topoproteoms der Psoriasis unter Etanercept (Enbrel®) Behandlung (IDEA Studie) im Sinne einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie mit minimal-invasiver Entnahme von Haut- und Blutproben sowie als wissenschaftsgesteuerte Studie (d.h. Investigator Originated Proposal = IOP / Investigator Initiated Trial = ITT) nach AMG und GCP-Verordnung

#### Medikament

Etanercept (Enbrel®) als gentechnisch hergestelltes TNF-Rezeptor-Fusionsprotein

#### Entwicklungsphase: IV

#### Studien-Zielparameter

primär:

- Analyse des Topoproteoms des Hautgewebes
- Analyse des Topoproteoms der mononukleären Zellen des peripheren Blutes

sekundär:

- Analyse der Veränderung von PASI, PGA, Pruritus-Score und DLQI (zur Erfassung der Wirksamkeit bzw. von *Respondern* und *Non-Respondern*)
- Erfassen des möglichen Auftretens von unerwünschten Ereignissen jeweils im Verlauf einer Standard-Therapie mit 2 x 50 mg Enbrel® s.c. pro Woche über 12 Wochen

#### Studien-Design

- Prospektive, einarmige, nicht-placebo-kontrollierte, monozentrische Studie
- Behandlung über 12 Wochen mit Enbrel® 2 x 50 mg s.c. / Woche mit Nachbeobachtung über weitere 4 Wochen
- Entnahme von 6-mm-Hautbiopsien in örtlicher Betäubung vor Therapiebeginn (befallene und unbefallene Haut [affected psoriatic skin = APS; unaffected psoriatic skin = UPS]) sowie zu den Zeitpunkten von 2, 6 und 12 Wochen [W2, W6 und W12] nach Therapie-Beginn

(ursprünglich befallene Haut, jeweils repräsentative Areale) für die Topoproteom-Analytik des Hautgewebes

- Peripher-venöse Entnahme von 10 ml Blut (heparinisiert) am Unterarm vor Therapiebeginn sowie zu den Zeitpunkten von 2, 6 und 12 Wochen nach Therapie-Beginn für die Topoproteom-Analytik an mononukleären Zellen des peripheren Bluts
- Erfassung von Wirksamkeit (PASI, PGA, Photodokumentation des Hautbefundes, DLQI)
- Kontrolle von Verträglichkeit/Sicherheit (insbesondere Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung incl. sog. Vitalparameter sowie Laborparameter bezüglich AE / SAE) durch regelmäßige Visiten alle 2 Wochen
- Die Topoproteom-Analytik erfolgt in Kooperation mit der diesbezüglich exklusiv spezialisierten Revotar Biotech GmbH, Magdeburg, als Tochter-Firma der Revotar Biopharmaceuticals AG 16761 Hennigsdorf/Berlin [Nachfolger: TPA Biotech GmbH, Magdeburg].
- Die Topoproteom-Analytik fokussiert auf i) inflammatorische Marker, ii) die Subpopulationen von T-Zellen und antigen-präsentierenden Zellen, iii) deren funktionale Vernetzung über kostimulatorische Pathways und iv) Interferenzen mit Endothelien und Keratinozyten. Desweiteren wird auf die Aufschlüsselung des TNF- $\alpha$ -Signaling (TNF- $\alpha$ -kontrolliertes Netzwerk) und der Th1/Th17-Dichotomie abgezielt.

### **Studien-Population**

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, sie nicht vertragen oder bei denen diese Therapien kontraindiziert ist. (Dies entspricht der aktuell gültigen Zulassung.)

### **Ein- und Ausschluss-Kriterien**

Diese entsprechen genau der aktuell gültigen Zulassung.

### **Patienten-Zahl**

Es soll eine Gesamtzahl von 6 auswertbaren Etanercept-Therapie-*Respondern* erreicht werden, die über 12 Wochen durchgehend behandelt werden.

### **Daten-Auswertung**

- Es wird eine explorative, deskriptive statistische Analyse durchgeführt.
- Für das Hautgewebe ist ein Vergleich im Therapieverlauf (incl. prä/post-Betrachtung) wie auch im Bezug auf die vor Therapiebeginn entnommene Probe von unbefallener Haut möglich.
- Für die Blutproben ist ein Vergleich im Therapieverlauf (incl. prä/post-Betrachtung) möglich.

- Für die klinischen Parameter (PASI, PGA, Pruritus, DLQI) ist ein Vergleich im Therapieverlauf (incl. prä/post-Betrachtung) möglich.

## 2.2 Flussdiagramm zum Ablauf der klinischen Prüfung

	Scree- ning	Tag 0	Woche nach Therapiebeginn						14 16	
			2	4	6	8	10	12		
		Enbrel® (Etanercept) Studien-Medikation 2 x 50 mg s.c. pro Woche (gemäß Zulassung)							Follow-up	
Aufklärung	X									
Einwilligung	X									
Eingangs-Anamnese	X									
Zwischen-Anamnese		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Einschluss-Kriterien	X									
Ausschluss-Kriterien	X									
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Photodokumentation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Labor										
- GOT, GPT, Bilirubin	X	X		X		X		X		X
- Kreatinin, Harnstoff	X	X		X		X		X		X
- Blutbild	X	X	X	X	X	X		X		X
- CRP, ESR	X	X		X		X		X		X
- ANA	X									
- HIV	X									
- Hepatitis B + C	X									
- HLA-Cw6	X									
- Serum-Rückstellung	X							X		
- Urin-Status	X							X		
- Schwangerschaft-Test	X									
EKG	X									
Vorliegen eines Röntgen- Thorax-Befunds <sup>1</sup>	X									
Tb-Haut/-Blut-Test	X									
UAW-Überwachung (AE/SAE)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
6-mm-Hautbiopsie für Topoproteom-Analyse:										
- unbefallene Haut [UPS]		X								
- befallene Haut [APS]		X								
- repräsentative, ursprünglich befallene Haut [W2/6/12]			X		X			X		
Ziehen der Fäden nach Hautbiopsie			X	X		X			X	
10 ml Blut-Probe für Topoproteom-Analyse		X	X		X			X		

<sup>1</sup>Nicht älter als 6 Monate.

## 2.3 Topoproteomanalyse (Topoproteomics = TPX)

### 2.3.1 Topoproteomics: Prinzip und Rationale

Die Topoproteom Analyse basiert auf der *Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) robot technology*. Diese Technologie kombiniert zellbiologische Ansätze und biomathematische Strategien, um über die Visualisierung von Protein-Netzwerken – auf zellulärer sowie subzellulärer Ebene – Zellinteraktionen und -Funktionen zu analysieren. Das Grundprinzip besteht darin, dass in einem roboterisierten Pipettier-Inkubator mit Kamera-Fluoreszenzmikroskop, auch als Toponome Imaging Cycler (TIC) bezeichnet, ein Hautgewebeschnitt einem automatisiert sich wiederholenden Prozessierungs-Detektions-Zyklus unterzogen wird. Dieser Zyklus besteht aus 1) Inkubation mit einem Fluorophor-markiertem Antikörper, 2) Signal-Detektion mittels Fluoreszenzmikroskopie und 3) Elimination der Fluoreszenz durch *soft bleaching* (Abbildung 1). Der Hautgewebeschnitt dient also als ein Bio-Chip und ist dabei unterteilt in topographische Mikroeinheiten ('topographic micro units', TMUs). Diese TMUs sind definiert durch die Pixel-Matrix der CCD Kamera, welche die Fluoreszenz-Bilder detektiert, und zwar in Relation zu einer gegebenen Objektivergrößerung. Dabei entspricht ein Pixel einer Fläche von  $450 \times 450 \text{ nm}^2$  bei einer gewählten 20x Objektivergrößerung.

Die anschließende experten-basierte Binarisierung (als ein 0/1 Code) und punkt-genaue Ausrichtung, Überlagerung und computer-visualistische Analyse der elektronisch gespeicherten Fluoreszenzbilder ermöglicht eine Analyse im Sinne von sog. kombinatorischen molekularen Phänotypen ('combinatorial molecular phenotypes' (CMPs)). Unter diesen CMPs ist die positive und negative TMU/Pixel-bezogene räumliche Koexpression von beliebig zu betrachtenden Epitop-Kombinationen zu verstehen. Zur Bestimmung der CMP-Frequenz ist im Sinne einer hautorganspezifischen Adjustierung eine Orientierung des Hautgewebeschnitts mit horizontaler Ausrichtung der Basalmembranzzone erforderlich, wobei gleichzeitig eine Normalisierung auf eine horizontale Hautbreite von  $100 \mu\text{m}$  erfolgt. Die CMP-Frequenz lässt sich so in der Dimension von 'pixel events normalized' (PEN) erfassen.

Durch die Wahl entsprechender CMP-Masken ermöglicht sich eine selektive Betrachtung der folgenden Haut-Kompartimente, z.B.:

- ▶ Epidermis
- ▶ extra-kapilläre /-vaskuläre Dermis
- ▶ dermale Gefäße

Diese Kompartimentierung ist in Abbildung 2 dargestellt.

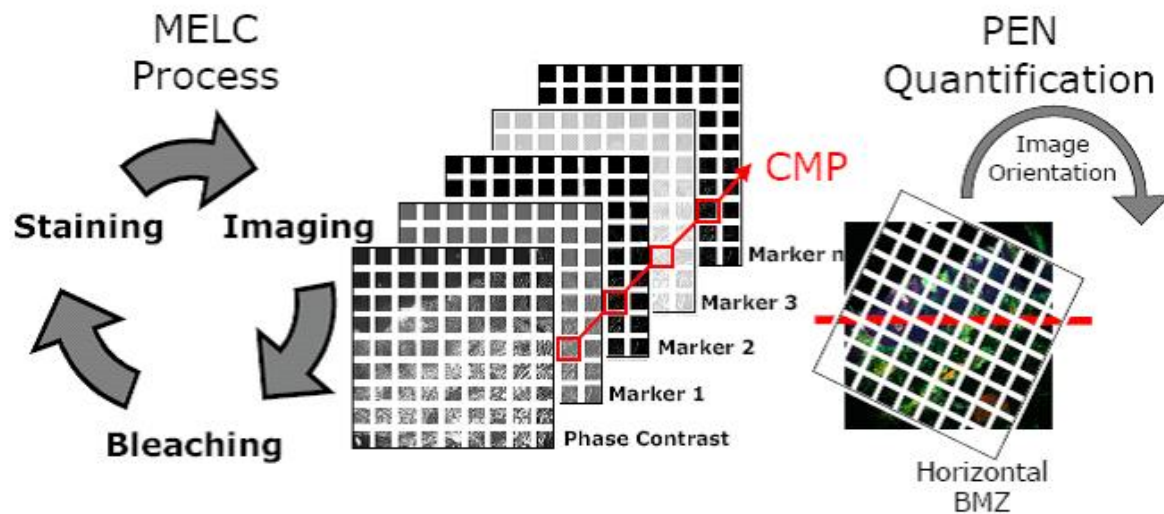


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Illustrierung des Prinzips der Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) Robot Technology [W. Schubert] als Grundlage für die Topoproteom-Analyse. Ein Gewebeschnitt wird zunächst dem Grundprozess eines iterativen Zyklus aus 1) Inkubation mit einem Fluorophor-markierten Antikörper (bzw. einer Fluoreszenzsonde), 2) mikroskopischem Fluoreszenz-*Imaging* und 3) *Soft Bleaching* unterworfen. Nach experten-basierter Binarisierung werden die Fluoreszenzbilder (*Images*) punkt-genau zu einem sog. Bild-Stapel (*Image Stack*) überlagert (*Alignment*), so dass dann *Combinatorial Molecular Phenotypes* (CMPs) ausgelesen und computer-visualistisch dargestellt werden können. In einer hautorganspezifischen Adjustierung der Methodik [B. Bonnekoh et al.] wird die CMP-Frequenz nach horizontaler Ausrichtung der Basalmembranzzone (BMZ) und in Normalisierung auf eine horizontale Hautgewebebreite von 100 µm in der Dimension von PEN (*Pixel Events Normalized*) angegeben.



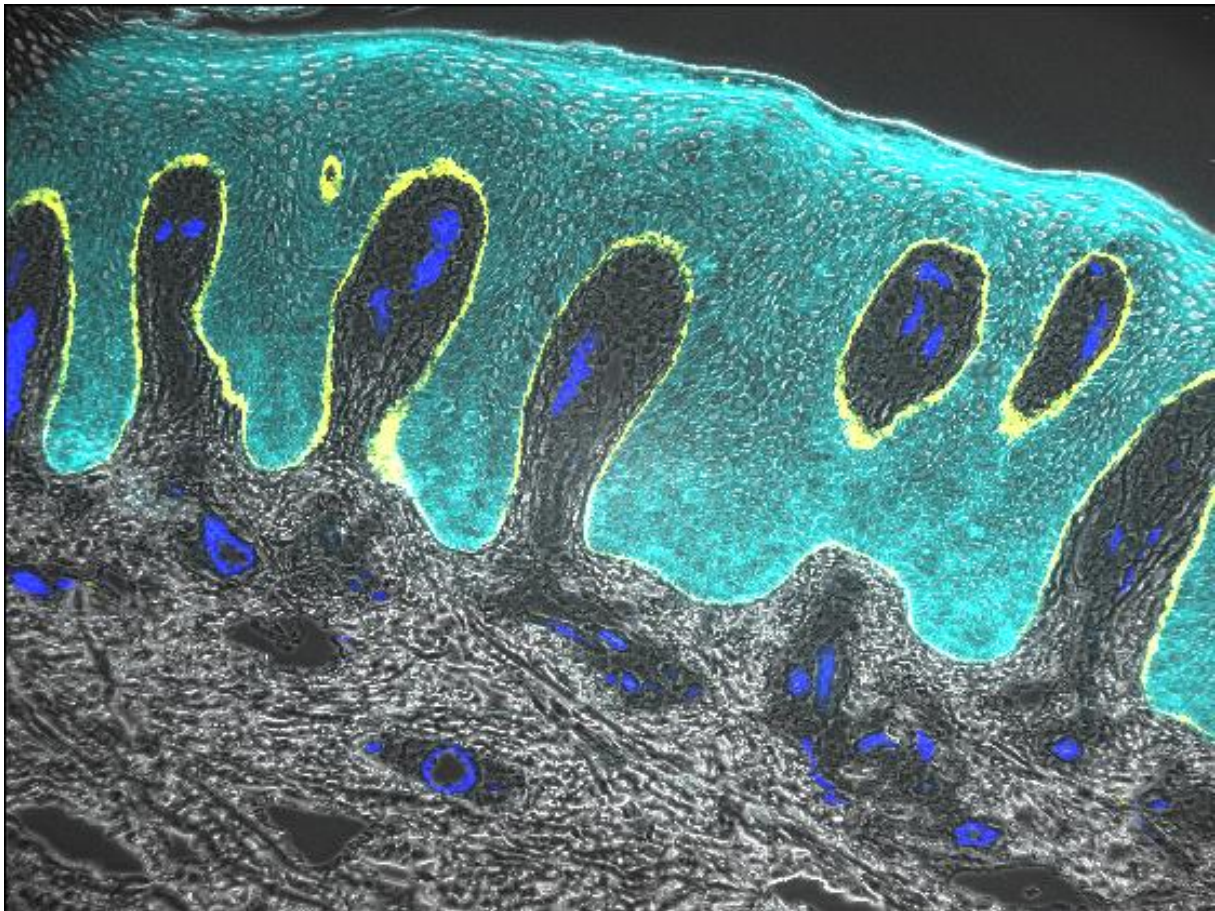


Abbildung 2: Kompartimentierung des Hautorgans durch Verwendung entsprechender CMP-Motiv-Masken in 1) Epidermis (grün), 2) extrakapilläre Dermis (Phasenkontrast) und 3) dermale Kapillaren (blau).

### 2.3.2 Kryokonservierung der Hautbiopsien

Unmittelbar nach Entnahme der Stanzbiopsien mit einem horizontalen Durchmesser von 6 mm wurden diese jeweilig in der folgenden standardisierten Weise kryo-konserviert: Die Einfrierprozedur beinhaltete das Umschließen der Gewebeprobe mit einem Einfriermedium (Shandon Cryomatrix, Anatomical Pathology International, Runcorn (Cheshire), Großbritannien) in einer Aluminium-Kassette. Die in der oben offenen Kassette asservierte Gewebeprobe wurde in einen Container mit -26°C vorgekühltem 2-Methylbutan gegeben, der dann in einem Flüssigstickstoffbad für 60 Sekunden standardisiert weiter abgekühlt wurde. Die Lagerung der so eingefrorenen Gewebeprobe erfolgte bei -80°C.

### 2.3.3 Anfertigung von Gefrierschnitten

An einem Kryotom wurden bei -22°C Gefrierschnitte mit einer Dicke von 4 µm angefertigt. Diese Gefrierschnitte wurden auf silanisierte Glasträger aufgebracht, mit anschließender Kühlung für 4 h bei -20°C und dann Aufbewahrung bei -80°C bis zur TPX-Prozessierung.

### 2.3.4 TPX-Prozessierung

Der Gefrierschnitt auf dem silaniserten Objektträger wurde für 10 min unter Aceton cryo-fixiert bei -26°C, mit Trocknung an der Luft bei Raumtemperatur. Anschließend erfolgte eine Rehydrierung mit Phosphate Buffered Saline (PBS, pH 7,4), wobei die Lösung 10x zur Hälfte ausgetauscht wurde, i.S.e. Spülung. Unspezifische Antikörperbindungsstellen wurden mit Normalserum von der Ziege (1:30 in PBS) für 30 min blockiert, mit nachfolgender Spülung (10x).

Alle folgenden Antikörperschritte erfolgten vollautomatisiert in einem Toponome Image Cycler, (Revotar Biotech GmbH/TPA GmbH, Magdeburg, Deutschland ).

Die initiale Ausleuchtung der Messbereiche (Hellfeld, Dunkelfeld) wurde gespeichert. Ein Messzyklus bestand aus 1) der Background-Messung (Phasenkontrast und Fluoreszenz), 2) 15 min Inkubation mit dem Fluoreszenz-markierten Antikörper inkl. 30x PBS-Spülung, 3) dem Imaging (Phasenkontrast und Fluoreszenz) unter Verwendung eines 20x Objektivs mittels CCD-Kamera und 4) einem photonischen Bleichen (spezif. Für die Anregungswellenlänge) der Fluoreszenz der Antikörpermarkierungen. Dieser Messzyklus wurde für alle 44 Antikörper (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 2.3.6) sukzessive auf einem und demselben Gewebeschnitt angewendet. Nach Abschluss des letzten Zyklus erfolgte eine HE-Färbung mit Hämalun nach Mayer (VWR, Darmstadt, Deutschland)

### 2.3.5 TPX-Post-Prozessierung

Die Images wurden automatisch in einer elektronischen Datenbank gespeichert und im Bezug auf den jeweiligen Background korrigiert.

Über eine Autokorrelationsfunktion der jeweiligen Phasenkontrastbilder erfolgte die punkt-genaue Überlagerung der Images zu einem Stapel (image stack).

Experten-basiert erfolgte dann die horizontale Ausrichtung der Images entlang der Basalmembranzone und die Schwellensetzung im Sinne einer Binarisierung. Gleichzeitig wurden dabei in jedem Image möglicherweise gegebene Artefakte markiert, so dass diese Areale und zugehörige, hierzu im Bezug auf die Basalmembranzone senkrecht verlaufende Sektoren aus dem gesamten Image-Stapel entfernt wurden.

Die Kompartiment-Masken wurden In der IDEA-Studie erstellt durch Wahl entsprechender CMP-Motive, wie folgt:

- **Epidermis:** Vereinigung der positiven Pixel von Zytokeratin14 und CD138 (Zytokeratin 14  $\cup$  CD138),
- **Gefäße:** Vereinigung der positiven Pixel von Aktin, Podoplanin, CD31, CD62E, und CD62P außerhalb der Epidermis (Aktin  $\cup$  Podoplanin  $\cup$  CD31  $\cup$  CD62E  $\cup$  CD62P),
- **Extrakapilläre /extravaskuläre Dermis:** Restfläche nach Subtraktion der Epidermis und der Gefäße von der Gesamthautfläche,
- **basale Epidermis:** Vereinigung der positiven Pixel von CD29, Podoplanin, und Collagen IV (CD29  $\cup$  Podoplanin  $\cup$  Collagen IV) innerhalb der Epidermis,
- **Th17-Zellen:** IL-23R, STAT3, und CCR6 mit der Schnittmenge von CD3 und CD4 (IL-23R  $\cup$  STAT3  $\cup$  CCR6)  $\cap$  CD3  $\cap$  CD4.



Desweiteren erfolgte eine Filterung zur Elimination von unspezifischen Hintergrund-Signalen = „Rauschen“ (d.h. Signalen von einzeln liegenden Pixeln bzw. kleinsten verstreuten Grüppchen mit < 4 Pixeln).

### 2.3.6 Bibliothek der Antikörper für die TPX-Analyse

Tabelle 1: Im Rahmen der IDEA-Studie wurden zur TPX-Analyse die folgenden Antikörper eingesetzt, um insgesamt 44 Epitope zu detektieren (alphanumerische Sortierung).

Nr.	Name	Mar- kierung	Klon	Isotyp	Species
1.	Aktin	FITC	1A4	IgG2a	Maus
2.	BCL2	FITC	Bcl-2/100	IgG1	Maus
3.	CCR6	PE	11A9	IgG1κ	Maus
4.	CD11a	PE	25.3	IgG1	Maus
5.	CD11b	FITC	BEAR1	IgG1	Maus
6.	CD120a	PE	H398	IgG2a	Maus
7.	CD120b	PE	4D1B10(MR2-1)	IgG1	Maus
8.	CD138	FITC	MI15	IgG1	Maus
9.	CD15	FITC	AHN1.1	IgM	Maus
10.	CD1a	PE	NA1/34	IgG2aκ	Maus
11.	CD2	FITC	39C1.5	IgG2a	Ratte
12.	CD207	PE	DCGM4	IgG1	Maus
13.	CD24	PE	SN3	IgG1	Maus
14.	CD29	FITC	4B7R	IgG1	Maus
15.	CD3	PE	UCHT1	IgG1κ	Maus
16.	CD31	FITC	158-2B3	IgG1	Maus
17.	CD4	PE	OKT4	IgG2bκ	Maus
18.	CD44	PE	J.173	IgG1κ	Maus
19.	CD45	PE	T29/33	IgG1κ	Maus
20.	CD45RA	PE	ALB11	IgG1	Maus
21.	CD45RO	FITC	UCHL1	IgG2a	Maus
22.	CD52	PE	YTH34.5	IgG2b	Ratte
23.	CD54	PE	84H10	IgG1	Maus
24.	CD56	FITC	NCAM16.2	IgG2bκ	Maus
25.	CD58	PE	AICD58	IgG2a	Maus
26.	CD62E	FITC	unbekannt	IgG1	Maus
27.	CD62P	FITC	AK-6	IgG1	Maus
28.	CD68	FITC	KP1	IgG1κ	Maus
29.	CD7	PE	8H8.1	IgG2a	Maus
30.	CD8a	PE	RPA-T8	IgG1κ	Maus
31.	CLA	FITC	HECA-452	IgMκ	Ratte
32.	c-myc	FITC	9E10	IgG1	Maus
33.	CollagenTypIV	FITC	polyklonal	polyklonal	Kaninchen
34.	Cytokeratin14	FITC	LL002	IgG3	Maus
35.	FactorXIII_A	FITC	polyklonal	IgG	Schaf
36.	HLA-DR	PE	Immu357	IgG1	Maus
37.	IL-22R	PE	305405	IgG1	Maus
38.	IL-23R	FITC	218213	IgG2b	Maus
39.	Ki67	FITC	7B11	IgG1κ	Maus
40.	Podoplanin	PE	NZ-1.3	IgG2a	Ratte

41.	SNA1	FITC		Lektin	Sambucus nigra
42.	STAT3	FITC	232209	IgG2b	Maus
43.	TIA1	PE	2G9A10F5	IgG1κ	Maus
44.	Vimentin	FITC	VIM3B4	IgG2a	Maus

### 2.3.7 Biologische Bedeutung der detektierten Epitope

Tabelle 2: Mit der TPX-Antikörper-Bibliothek detektierte Epitope und Kurz-Charakterisierung ihrer biologisch-funktionellen Bedeutung.

Epitop	ggfs. Synonym	Zelltyp	Funktion des Epitops
Aktin		Muskelzellen	Bestandteil von Mikrofilamenten und des Zytoskeletts, Kontraktilität
CD1a	R4, T6	Dendritische Zellen, Langerhanszellen	Antigenpräsentation
CD2	T11, LFA-2	T-Zellen	Adhäsion, T-Zell-Aktivierung
CD3	T3E, TCRC	T-Zellen	Signaltransduktion, T-Zell-Rezeptor (TCR)
CD4		TH-(T-Helfer-)Zellen	Bindung von MHC-II
CD7	TP41	T-Zellen, Blut-Stammzellen, NK-Zellen	
CD8	Leu2, MAL, p32	CTL = zytotoxische T-Zellen, T-Suppressorzellen	Bindung von MHC-I
CD11a		sämtliche Leukozyten	Zelladhäsion über ICAM-1
CD11b		diverse Leukozyten	Zelladhäsion, Vermittlung der Phagozytose
CD15	SSEA-1, Lewis X	Granulozyten	Ligand für Selektine
CD24	Heat stable antigen CD24 (HSA)	Reife Granulozyten. Diverse B-Zellen.	Zelloberflächen-Adhäsionsmolekül (Glykoprotein)
CD28		T-Zellen	Proliferation
CD29			Zelladhäsion

CD31		Endothelzellen	
CD44			Zelladhäsion, Migration
CD45		sämtliche Leukozyten	
CD45RA		naive T-Zellen	
CD45RO		Gedächtnis (memory) T-Zellen	
CD52			
CD54		Endothelzellen, Immunzellen	Zelladhäsion, Lymphozyten- Aktivierung, Migration
CD56	NCAM	NK-Zellen	Adhäsion
CD58			Adhäsion
CD62E		Endothelzellen	Adhäsion
CD62P		Endothelzellen, Platelets	Adhäsion
CD68	Macrosialin, SCARD1, GP110	Makrophagen, Dendritische Zellen	Homing
CD120a			TNFR1
CD120b			TNFR2
CD138			Proliferation, Migration
CD196=CCR6	CC-Chemokine Receptor 6, CD196	Lymphozyten, Keratinozyten	Interaktion mit Beta- Defensinen.
CD207	Langerin	Langerhans Zellen	Endocytischer Rezeptor, der die Bildung von Birbeck Granula induziert.
BCL2			Anti-apoptotische Wirkung
CLA	Cutaneous Lymphocyte- associated Antigen		Homing-Funktion
Collagen IV			Epidermo-dermale und kapilläre Basalmembranen

FactorXIIIA		dermale Dendritische Zellen	
HLA-DR			HLA Klasse II Antigen als inflammatorischer Marker
IL-22R			Rezeptor für IL-22 als starkes Proliferationssignal an Keratinozyten
IL-23R			Rezeptor für Interleukin 23
Ki67	MKI67 (nukleäres Protein, dessen Expression mit Zellproliferation und ribosomaler RNA-Transkription assoziiert ist)	Sämtliche Zellen	Expression in allen Phasen des Zellzyklus (G1, S, G2, Mitose), aber nicht in ruhenden Zellen (G0)
Podoplanin		Lymphkapillaren, Keratinozyten	
SNA1			Inhibierung der zellfreien proteinsynthese
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3		In Antwort auf Zytokine/ Wachstumsfaktoren, STAT3 wird phosphoryliert durch JAK mit Translocation zum Zellkern zur Transkriptionsaktivierung
c-myc		u.a. Lymphozyten	Transkriptionsfaktor mit allg. expressionsverstärkender Wirkung
TIA1		Zytotoxische T-Zellen	
Vimentin			Intermediärfilament des Zytoskeletts von Mesenchymzellen
Zytokeratin 14		Keratinozyten	Mitglied der Typ I Keratin-Familie.

## 3 Ergebnisse – Klinischer Teil

### 3.1 Patienten-Kollektiv

#### 3.1.1 Anzahl der Studienpatienten und Zeitraum der Beobachtung

Insgesamt wurden n = 6 Patienten in die Studie eingeschlossen (siehe Tabelle 3). Bei allen Patienten wurde die Studienmedikation begonnen und über 12 bzw. 16 Wochen durchgeführt. Der erste Patienten-Einschluß („first patient in“) datiert auf den 17.03.2010. Die letzte Patienten-Entlassung aus der Studie („last patient out“) erfolgte am 20.05.2011.

Tabelle 3: IDEA-Studie: Ecktermine und -daten

Studie: Termin-Daten			
Patient Nr.	Datum Einwilligung	Datum Baseline Visite	Datum Letzte Visite (=Ende Follow-up)
1	17.3.2010	18.3.2010	12.7.2010
2	23.4.2010	23.4.2010	13.8.2010
3	17.9.2010	17.9.2010	5.1.2011
4	14.10.2010	11.11.2010	4.3.2011
5	25.11.2010	02.12.2010	24.3.2011
6	28.1.2011	28.1.2011	20.5.2011

#### 3.1.2 Demographische Basis-Daten

Das Patientenkollektiv bestand aus 5 Männern und einer Frau (siehe Tabelle 4). Das Lebensalter bei Studienbeginn lag bei  $42,5 \pm 13,5$  Jahren. Zum Zeitpunkt der Psoriasis-Erstmanifestation betrug das Lebensalter  $27,3 \pm 12,8$  Jahre. Die Dauer zwischen der Psoriasis-Erstmanifestation und dem Studienbeginn betrug  $15,2 \pm 11,8$  Jahre. Der Psoriasistyp I, definiert als derjenige mit einer Psoriasis-Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr, fand sich bei 5 der 6 Patienten. Dementsprechend war der Psoriasistyp II, mit also einer Psoriasis-Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr, bei einem der 6 Studienpatienten vertreten.

Tabelle 4: IDEA-Studie: Demographie des Patientenkollektivs.

Patienten: demografische Daten					
Patient Nr.	Geschlecht	Alter bei Studienbeginn [Jahre]	Alter bei Psoriasis-Erstmanifestation [Jahre]	Krankheitsdauer seit Psoriasis - Erstmanifestation [Jahre]	Psoriasis-Typ
1	m	59	52	7	II
2	m	26	18	8	I
3	m	38	18	20	I
4	m	44	26	18	I
5	w	31	28	3	I
6	m	57	22	35	I
MW±S	5 m / 1 w	42,5 ± 13,5	27,3 ± 12,8	15,2 ± 11,8	5x I / 1x II

m = männlich; w = weiblich; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung

### 3.1.3 Komorbiditäten

Tabelle 5: Begleiterkrankungen (sog. Komorbidität) in der IDEA-Studie.

Pat. Nr. 1	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Rhinokonjunktivitis allergica	
	Hyperlipidämie, gering ausgeprägt	
	Nikotin-Konsum	seit dem 17. Lebensjahr
	Z.n. Gicht-Anfällen, re. Großzehe, gelegentlich	
	Z.n. Schilddrüsen-Op: Thyreoidektomie wegen Struma nodosa	ca. 2006
	Z.n. Nephrektomie wegen Schrumpfnieren	2000
	Z.n. Onychomykose	

Pat. Nr. 2	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Nikotin-Konsum	Seit der Jugend (ca. 14. Lebensjahr)
	Z.n. Autounfall	1995
	Z.n. Nasenpolypen Op	

Pat. Nr. 3	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Z.n. Bandscheiben-Operation (mit aktuell gewissen Restbeschwerden)	2007
	Nikotin-Konsum	Seit 18. Lebensjahr

Pat. Nr. 4	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Adipositas	aktuell nachweisbar (vor Beginn der Studienmedikation)
	Chronisch venöse Insuffizienz mit Seitenastvarikosis an beiden Beinen	aktuell nachweisbar (vor Beginn der Studienmedikation)

	Arterielle Hypertonie	
	Hyperlipidämie	
	Nikotin-Konsum, gelegentlich	
	Z.n. Sprunggelenk-Op rechts (infolge Sturz-Verletzung im Winter)	Ca. 1988

Pat. Nr. 5	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Zeichen der Mykosisierung an den Füßen	Aktuell (vor Beginn der Studienmedikation)
	Rhinokonjunktivitis allergica	
	Z.n. Sectio caesarea	2007
	Nikotin-Konsum	Seit 2007
	Chronisch venöse Insuffizienz	

Pat. Nr. 6	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Chronisch venöse Insuffizienz, beide Unterschenkel	aktuell nachweisbar
	Strabismus beidseits	seit der frühen Kindheit
	Z.n. Meniskus-Op beidseits	2005 2002
	Z.n. Nikotin-Konsum	1971-1976

### 3.1.4 Serum-Marker für Psoriasis und mögliche Begleit-Konstitutionen

Es erfolgte vor Beginn der Studienmedikation eine Charakterisierung der Patienten hinsichtlich der folgenden konstitutions-relevanten Serum-Surrogatmarker; bzw. es wurde auf entsprechende Vorbefunde, falls vorhanden zurückgegriffen:

- Psoriasis-typischer HLA-Cw\*06 Typ
- für Spondylarthropathien typischer HLA-B27 Typ
- Nachweis anti-nukleärer Antikörper (ANA)



- Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (anti-CCP), wie sie bei der rheumatoiden Arthritis vermehrt nachweisbar sind

- Serum-Gesamt-IgE [Referenzwert < 100 kU/l], wie es bei der Atopie typischerweise erhöht nachweisbar ist, zuzüglich Serum-ECP [Referenzwert < 12 µg/l] und Serum-Tryptase [Referenzwert < 15 µg/l]

Die entsprechenden Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Dabei fand sich also bei den Patienten ein positiver HLA-Cw6-Nachweis in 2/6, ein positiver HLA-B27-Nachweis in 0/5, ein positiver ANA-Titer in 5/6, ein positiver anti-CCP-Titer in 0/5, ein erhöhtes Gesamt-IgE in 2/6, eine ECP-Erhöhung in 3/6 und eine erhöhte Tryptase in 0/6.

Tabelle 6: Marker für Psoriasis und assoziierte Konstitutionen / Erkrankungen

Patient Nr.	HLA-Cw*	HLA-B27	ANA	Anti-CCP	Gesamt-IgE	ECP	Tryptase
			[ < 80]	U/ml [ < 30]	kU/l [ < 100]	µg/l [12,0]	µg/l [ < 15,0]
1	04,12	negativ	1:2560	2,6	775	17,4	8,41
2	03,05 (evtl. 08)	n.b.	1:160	n.b.	933	23,3	6,55
3	06,07	negativ	1:80	0,6	17,0	60,7	9,69
4	07	negativ	1:320	0,6	34,0	11,3	3,02
5	03,04	negativ	1:320	1,1	18,4	11,1	4,03
6	06	negativ	negativ	3,3	54,9	3,92	4,23

n.b. = nicht bestimmt

## 3.2 Klinische antipsoriatische Wirksamkeit

### 3.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Bei den n= 6 Patienten wurde unter der Etanercept-Studienmedikation zwischen Baseline und Woche 12 ein Abfall des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) von  $21,6 \pm 5,5$  (Minimum 15,9, Maximum 31,4) auf  $5,8 \pm 2,6$  (Minimum 2,7, Maximum 9,6) beobachtet ( $p = 0,0022$ , gepaarter t-Test). Dies entsprach bei prozentualer Normierung (im Bezug auf einen PASI von 100% bei Baseline) einer PASI-Abnahme auf  $29 \pm 15\%$  ( $p = 0,00008$ ), im Sinne einer kumulativen PASI-71-Wirksamkeit (d.h. 71%ige Abnahme des PASI). Bei Fortsetzen der Etanercept-Therapie bis zum Ende der Nachbeobachtung in Woche 16 betrug der PASI  $5,4 \pm 2,4$  absolut ( $p = 0,00083$ ) und  $26 \pm 14\%$ , also relativ/prozentual ( $p = 0,000044$ ).

Bei Betrachtung der Therapiewirksamkeit über die Beobachtungszeit, d.h. bei Woche 12, ergab sich eine Stratifizierung in n=4 Therapie-*Responder* mit einem PASI-70-Ansprechen als Mindestkriterium und in n=2 Therapie-*Non-Responder*, die nur ein PASI-52- bzw. ein PASI-56- Ansprechen zeigten. Für die n=4 *Responder* ergab sich zum Zeitpunkt der Woche 12 ein absoluter PASI von  $4,6 \pm 2,0$  ( $p = 0,0082$ ) und ein relativer/prozentualer PASI von  $20 \pm 9\%$  ( $p = 0,00036$ ), entsprechend einer kumulativen PASI-80-Wirksamkeit (d.h. 80%ige Abnahme des PASI), und zum Zeitpunkt der Woche 16 ein absoluter PASI von  $4,3 \pm 2,3$  ( $p = 0,0024$ ) und ein relativer/prozentualer PASI von  $18 \pm 7\%$  ( $p = 0,00015$ ), entsprechend einer kumulativen PASI-82-Wirksamkeit.

Tabelle 7: Absolutwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der IDEA-Studie.

**Psoriasis Area and Severity Index = PASI in Absolutwerten**

<b>Patient Nr.</b>	<b>Screening</b>	<b>Baseline</b>	<b>Woche 2</b>	<b>Woche 4</b>	<b>Woche 6</b>	<b>Woche 8</b>	<b>Woche 10</b>	<b>Woche 12</b>	<b>Woche 14</b>	<b>Woche 16</b>
<b>1</b>	21	19,9	18,3	14,8	12,5	10,9	12,8	9,6	6,9	8,1
<b>2</b>	31,4	31,4	25,6	19,5	16,8	10,5	8,8	3,6	6,4	6,4
<b>3</b>	19,8	19,8	19,8	13,2	7,3	6,4	6,4	4,9	4,7	3,6
<b>4</b>	12	18,3	14	11,3	7,4	5,2	3,1	2,7	2,3	1,4
<b>5</b>	15,9	15,9	13,7	9,7	8,9	8,4	7,8	7,0	7,2	6,9
<b>6</b>	24,4	24,4	23,6	16,6	9,1	7,7	7,4	7,2	7,2	5,8
<sup>1</sup> MW±S	<b>20,8±6,7</b>	<b>21,6±5,5</b>	<b>19,2±4,9</b>	<b>14,2±3,6</b>	<b>10,3±3,7</b>	<b>8,2±2,2</b>	<b>7,7±3,2</b>	<b>5,8±2,6</b>	<b>5,8±1,9</b>	<b>5,4±2,4</b>
<sup>1</sup> p-Wert								<b>0,0022</b>		<b>0,00083</b>
<sup>2</sup> MW±S		<b>23,5±5,9</b>						<b>4,6±2,0</b>		<b>4,3±2,3</b>
<sup>2</sup> p-Wert								<b>0,0082</b>		<b>0,0024</b>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>1</sup>)Deskriptive Statistik (gepaarter t-Test für den Vergleich Baseline vs. Woche 12 bzw. Woche 16) für das Gesamt-Kollektiv von n=6 Patienten; <sup>2</sup>)Deskriptive Statistik für das Teil-Kollektiv von n=4 *Responder*. *Non-Responder* = Pat. Nr. 1 und 5.

Tabelle 8: Relativwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der IDEA-Studie.

**Psoriasis Area and Severity Index = PASI in Prozentwerten (in Bezug auf Baseline = 100%)**

<b>Patient Nr.</b>	<b>Screening</b>	<b>Baseline</b>	<b>Woche 2</b>	<b>Woche 4</b>	<b>Woche 6</b>	<b>Woche 8</b>	<b>Woche 10</b>	<b>Woche 12</b>	<b>Woche 14</b>	<b>Woche 16</b>
<b>1</b>	106	100	92	74	63	55	64	48	35	41
<b>2</b>	100	100	82	62	54	33	28	11	20	20
<b>3</b>	100	100	100	67	37	32	32	25	24	18
<b>4</b>	66	100	77	62	40	28	17	15	13	8
<b>5</b>	100	100	86	61	56	53	49	44	45	43
<b>6</b>	100	100	97	68	37	32	30	30	30	24
<sup>1</sup> <b>MW±S</b>	<b>95 ± 15</b>	<b>100</b>	<b>89 ± 9</b>	<b>66 ± 5</b>	<b>48 ± 11</b>	<b>39 ± 12</b>	<b>37 ± 17</b>	<b>29 ± 15</b>	<b>28 ± 11</b>	<b>26 ± 14</b>
<sup>1</sup> <b>p-Wert</b>								<b>0,00008</b>		<b>0,00004</b>
<sup>2</sup> <b>MW±S</b>		<b>100</b>						<b>20 ± 9</b>		<b>18 ± 7</b>
<sup>2</sup> <b>p-Wert</b>								<b>0,00036</b>		<b>0,00015</b>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>1</sup>)Deskriptive Statistik (gepaarter t-Test für den Vergleich Baseline vs. Woche 12 bzw. Woche 16) für das Gesamt-Kollektiv von n=6 Patienten; <sup>2</sup>)Deskriptive Statistik für das Teil-Kollektiv von n=4 *Responder*. *Non-Responder* = Pat. Nr. 1 und Nr. 5.

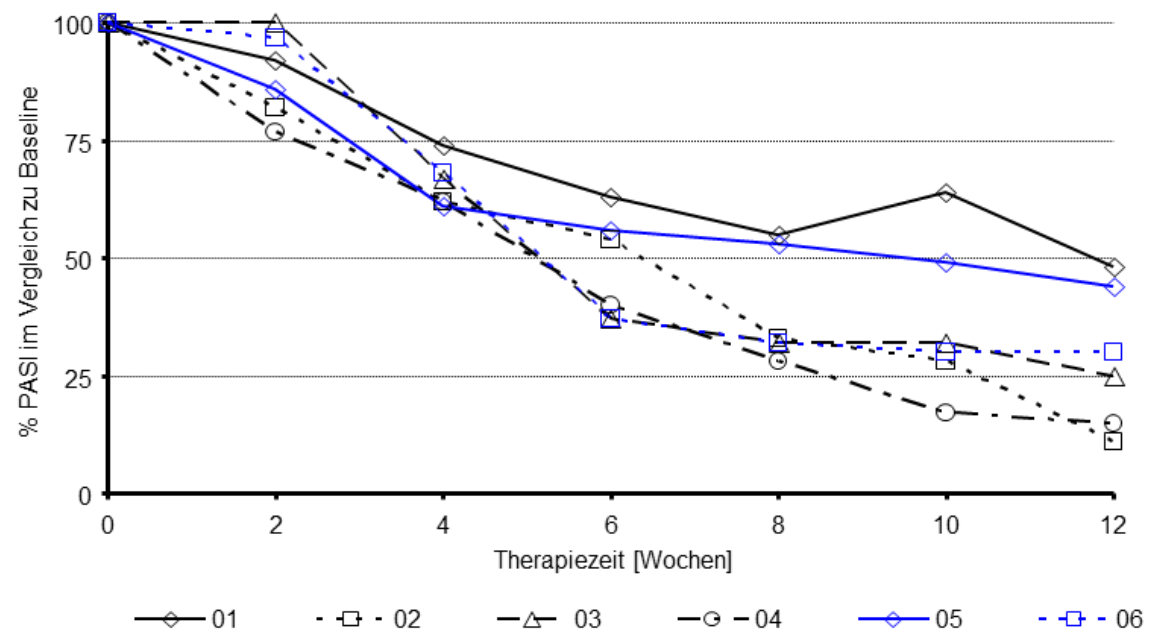


Abbildung 3: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) im Verlauf der Beobachtungszeit der IDEA-Studie für jeden der n=6 Patienten.

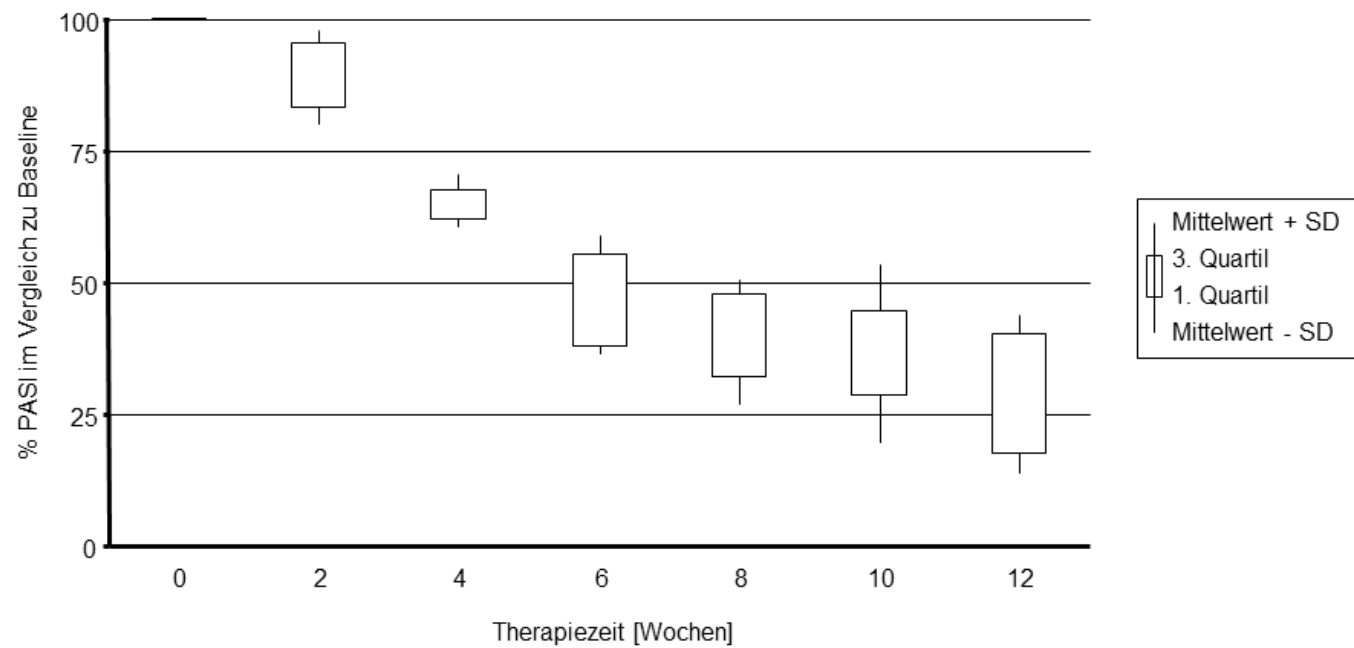


Abbildung 4: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) in der Beobachtungszeit der IDEA-Studie als Kumulativwerte für n=6 Patienten.

### 3.2.2 Physician Global Assessment (PGA)

Tabelle 9: Physician Global Assessment (PGA) im Verlauf der IDEA-Studie.

**Static Physician Global Assessment = Static PGA (Ausprägungsgrad der Psoriasis)**  
auf 6-stufiger Skala: Abgeheilt; Minimal; Mild; Mäßig/Moderat; Schwer; Sehr schwer

Static PGA		
Patient Nr.	Screening	Baseline
1	Schwer	Schwer
2	Schwer	Schwer
3	Schwer	Schwer
4	Schwer	Schwer
5	Schwer	Schwer
6	Schwer	Schwer
$\Sigma$	6x Schwer	6x Schwer
k.A. – keine Angaben		

Tabelle 10: Relativwerte des PGA im zeitlichen Verlauf der IDEA-Studie.

**Physician Global Assessment of Change = PGA of Change**  
**(Veränderung im PGA im Bezug zum Ausgangsbefund, d.h. Baseline)**  
auf 7-stufiger Skala: Abgeheilt; Exzellent; Gut; Mittelmäßig; Geringfügig; Unverändert; Verschlechtert

PGA of Change								
							Follow-up	
Patient Nr.	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16
1	Geringfügig	Geringfügig	k.A.	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut
2	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Gut	Exzellent
3	Unverändert	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Gut	Exzellent
4	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Exzellent	Exzellent	Exzellent	Exzellent
5	Unverändert	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig
6	Unverändert	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Gut	Gut	Exzellent
Σ			1x k.A.		1x Exzellent	1x Exzellent	1x Exzellent	4x Exzellent
			2x Gut	4x Gut	3x Gut	4x Gut	4x Gut	1x Gut
	2x Mittelmäßig	2x Mittelmäßig	2x Mittelmäßig	2x Mittelmäßig	2x Mittelmäßig	1x Mittelmäßig	1x Mittelmäßig	1x Mittelmäßig
	3x Geringfügig	4x Geringfügig	1x Geringfügig					
	3x Unverändert							

k.A. – keine Angaben

### 3.2.3 Pruritus (= Juckreiz)

Tabelle 11: Pruritus (Juckreiz) im Verlauf der IDEA-Studie.

**Pruritus (auf visueller Analogskala von 0 bis 10) in Absolutwerten**

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16
1	1	4	8	0	1	2	4	1	1	2
2	4	5	3	1	3	2.5	2	2	1	1
3	4	4	2	1,5	1,5	1	1,5	1	1,5	0,5
4	6.5	10	5	5	3	0	0	0	0	0
5	10	8	8	6	5	5	5	5	5	5
6	2	0	0.5	3	1	1	1	1	1	1
<sup>1)</sup> MW±S	4,6 ± 3,3	5,2 ± 3,5	4,4 ± 3,1	2,8 ± 2,4	2,4 ± 1,6	1,9 ± 1,7	2,3 ± 1,9	1,7 ± 1,8	1,6 ± 1,7	1,6 ± 1,8
<sup>1)</sup> p-Wert								0,061	0,059	
<sup>2)</sup> MW±S								1,0±0,8	0,6±0.5	
<sup>2)</sup> p-Wert								0,199	0,166	

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>1)</sup>Deskriptive Statistik (gepaarter t-Test für den Vergleich Baseline vs. Woche 12 bzw. Woche 16) für das Gesamt-Kollektiv von n=6 Patienten; <sup>2)</sup>Deskriptive Statistik für das Teil-Kollektiv von n=4 *Responder*



Tabelle 12: Pruritus (Juckreiz) in Relativwerten in Bezug auf Baseline (= 100%) im Verlauf der IDEA-Studie.

**Pruritus (auf visueller Analogskala von 0 bis 10) in Prozentwerten (in Bezug auf Baseline = 100%)**

<b>Patient Nr.</b>	<b>Screening</b>	<b>Baseline</b>	<b>Woche 2</b>	<b>Woche 4</b>	<b>Woche 6</b>	<b>Woche 8</b>	<b>Woche 10</b>	<b>Woche 12</b>	<b>Woche 14</b>	<b>Woche 16</b>
<b>1</b>	25	100	200	0	25	50	100	25	25	50
<b>2</b>	80	100	60	20	60	50	40	40	20	20
<b>3</b>	100	100	50	38	38	25	38	25	38	13
<b>4</b>	65	100	50	50	30	0	0	0	0	0
<b>5</b>	125	100	100	75	63	63	63	63	63	63
<b>6</b>	nd	100	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<sup>1</sup> <b>MW±S</b>	<b>79 ± 38</b>	<b>100</b>	<b>92 ± 64</b>	<b>37 ± 29</b>	<b>43 ± 17</b>	<b>38 ± 25</b>	<b>48 ± 37</b>	<b>31 ± 23</b>	<b>29 ± 23</b>	<b>29 ± 26</b>
<sup>1</sup> <b>p-Wert</b>								<b>0,0026</b>		<b>0,0039</b>
<sup>2</sup> <b>MW±S</b>		<b>100</b>						<b>22 ± 20</b>		<b>11 ± 10</b>
<sup>2</sup> <b>p-Wert</b>								<b>0,021</b>		<b>0,0043</b>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>1</sup>Deskriptive Statistik (gepaarter t-Test für den Vergleich Baseline vs. Woche 12 bzw. Woche 16) für das Gesamt-Kollektiv von n=6 Patienten; <sup>2</sup>Deskriptive Statistik für das Teil-Kollektiv von n=4 Responder

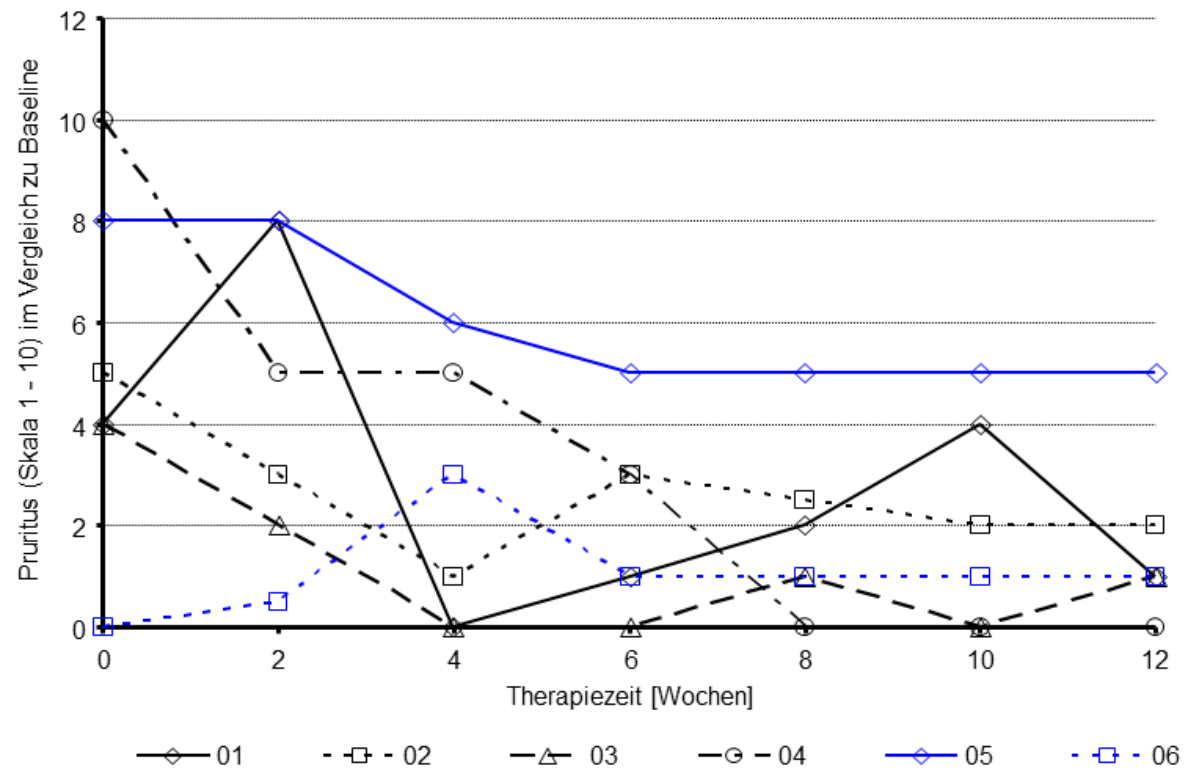


Abbildung 5: Pruritus, wie auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 ermittelt, in Absolutwerten im Verlauf der IDEA-Studie für jeden der n=6 Patienten.

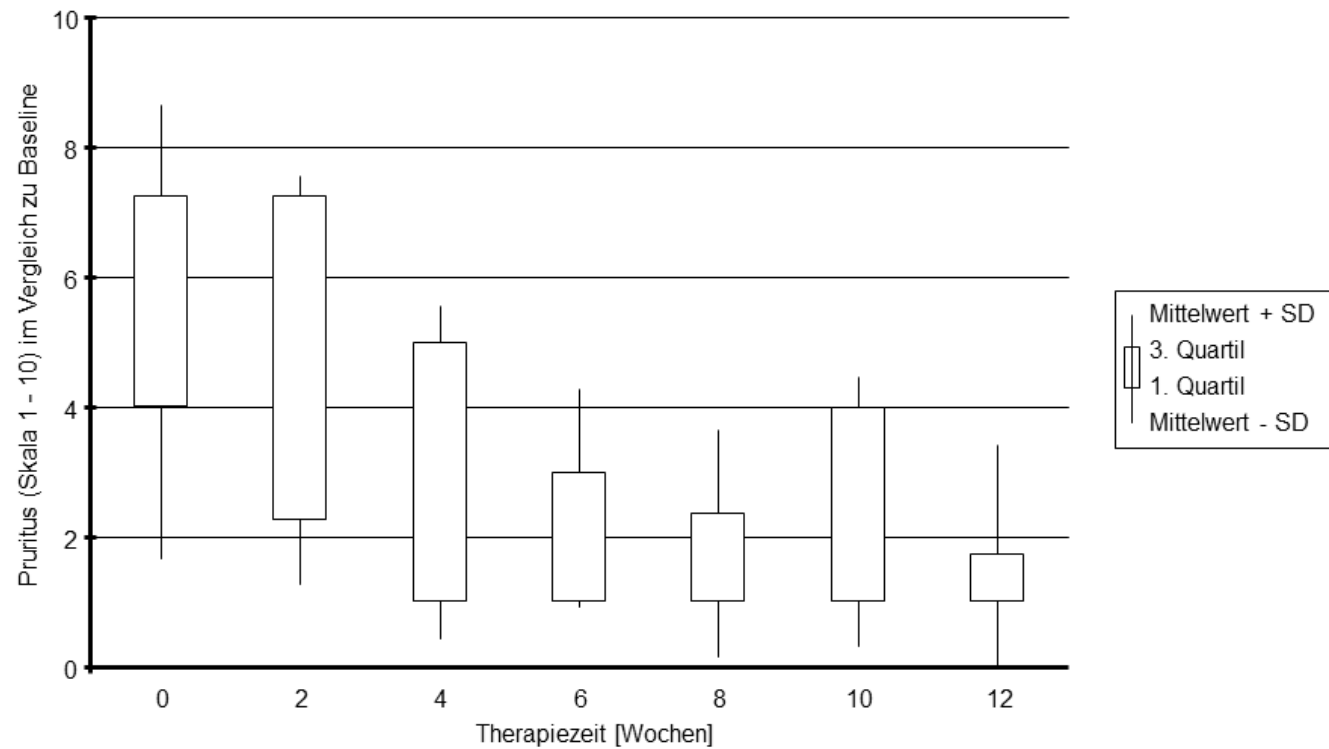


Abbildung 6: Pruritus, wie auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 ermittelt, in Absolutwerten und kumulativ im Verlauf der IDEA-Studie für n=6 Patienten.

### 3.2.4 Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI)

Tabelle 13: DLQI auf einer Skala von 0 bis 30 (fehlende bis maximale Beeinträchtigung) im Verlauf der IDEA-Studie.

**Dermatologischer Lebensqualität Index (Finlay & Kahn) = DLQI in Absolutwerten**

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16
1	9	15	15	2	k.A.	2	5	2	2	2
2	21	23	23	8	8	5	3	2	2	1
3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0
4	27	26	26	13	8	4	3	3	3	0
5	20	20	18	18	15	15	15	17	17	17
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<sup>1</sup> MW±S	13,5 ± 10,7	14,7 ± 10,5	14,2±10,5	7,2 ± 7,1	6,6 ± 5,9	4,7 ± 5,3	4,7 ± 5,3	4,3 ± 6,3	4,3 ± 6,3	3,5 ± 6,7
<sup>1</sup> p-Wert								0,054	0,054	
<sup>2</sup> MW±S	13,3±13,1							1,8±1,0	0,5±0,6	
<sup>2</sup> p-Wert								0,155	0,148	

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>1</sup>)Deskriptive Statistik (gepaarter t-Test für den Vergleich Baseline vs. Woche 12 bzw. Woche 16) für das Gesamt-Kollektiv von n=6 Patienten; <sup>2</sup>)Deskriptive Statistik für das Teil-Kollektiv von n=4 Responder

Tabelle 14: DLQI in Relation zu 100% des Ausgangsbefunds bei Baseline im Verlauf der IDEA-Studie. Ein DLQI-Abfall entspricht einer Abnahme der Lebensqualität-Beeinträchtigung.

**Dermatologischer Lebensqualität Index (Finlay & Kahn) = DLQI in Prozentwerten (in Bezug auf Baseline = 100%)**

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16
1	60	100	100	13	100	13	33	13	13	13
2	91	100	100	35	35	22	13	9	9	4
3	100	100	67	33	33	33	33	33	33	0
4	104	100	100	50	31	15	12	12	12	0
5	100	100	90	90	75	75	75	85	85	85
6	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<sup>1</sup> MW±S	<b>93 ± 16</b>	<b>100</b>	<b>93 ± 13</b>	<b>54 ± 34</b>	<b>62 ± 33</b>	<b>43 ± 36</b>	<b>44 ± 36</b>	<b>42 ± 40</b>	<b>42 ± 40</b>	<b>34 ± 46</b>
<sup>1</sup> p-Wert								<b>0,017</b>		<b>0,017</b>
<sup>2</sup> MW±S		<b>100</b>						<b>39±42</b>		<b>26±49</b>
<sup>2</sup> p-Wert								<b>0,062</b>		<b>0,058</b>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>1</sup>)Deskriptive Statistik (gepaarter t-Test für den Vergleich Baseline vs. Woche 12 bzw. Woche 16) für das Gesamt-Kollektiv von n=6 Patienten; <sup>2</sup>)Deskriptive Statistik für das Teil-Kollektiv von n=4 *Responder*

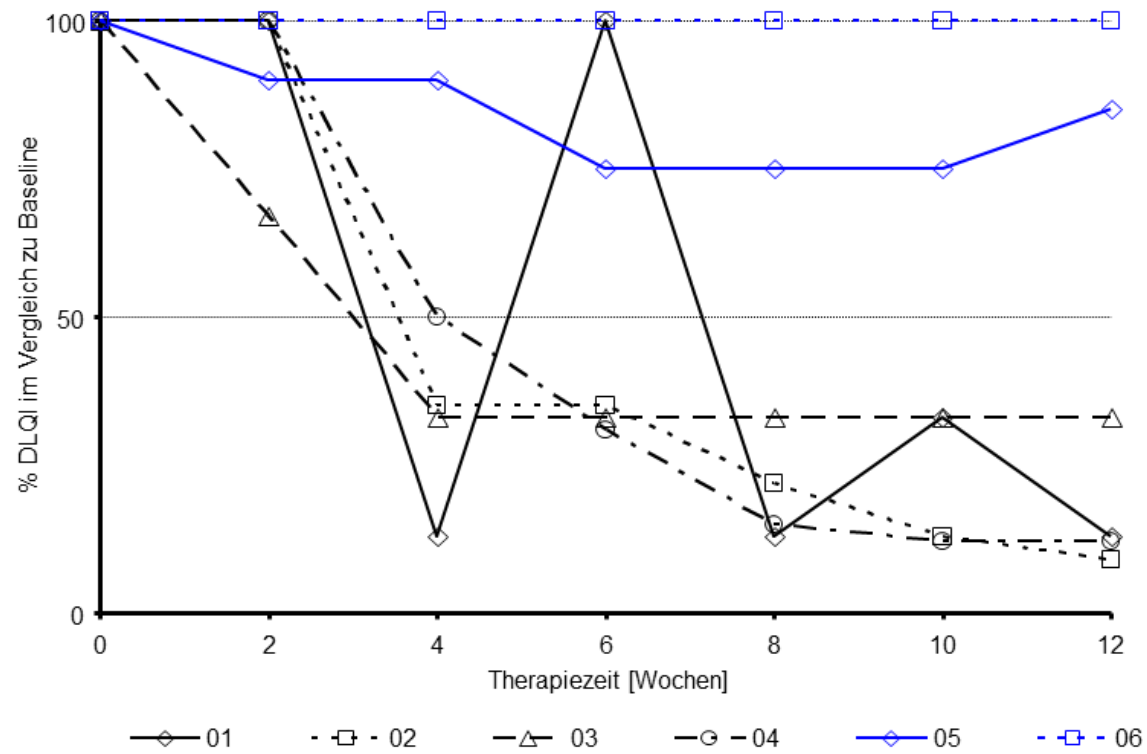


Abbildung 7: Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zum Baseline-Ausgangsbefund (100%) für jeden der n=6 Patienten im Verlauf der IDEA-Studie.

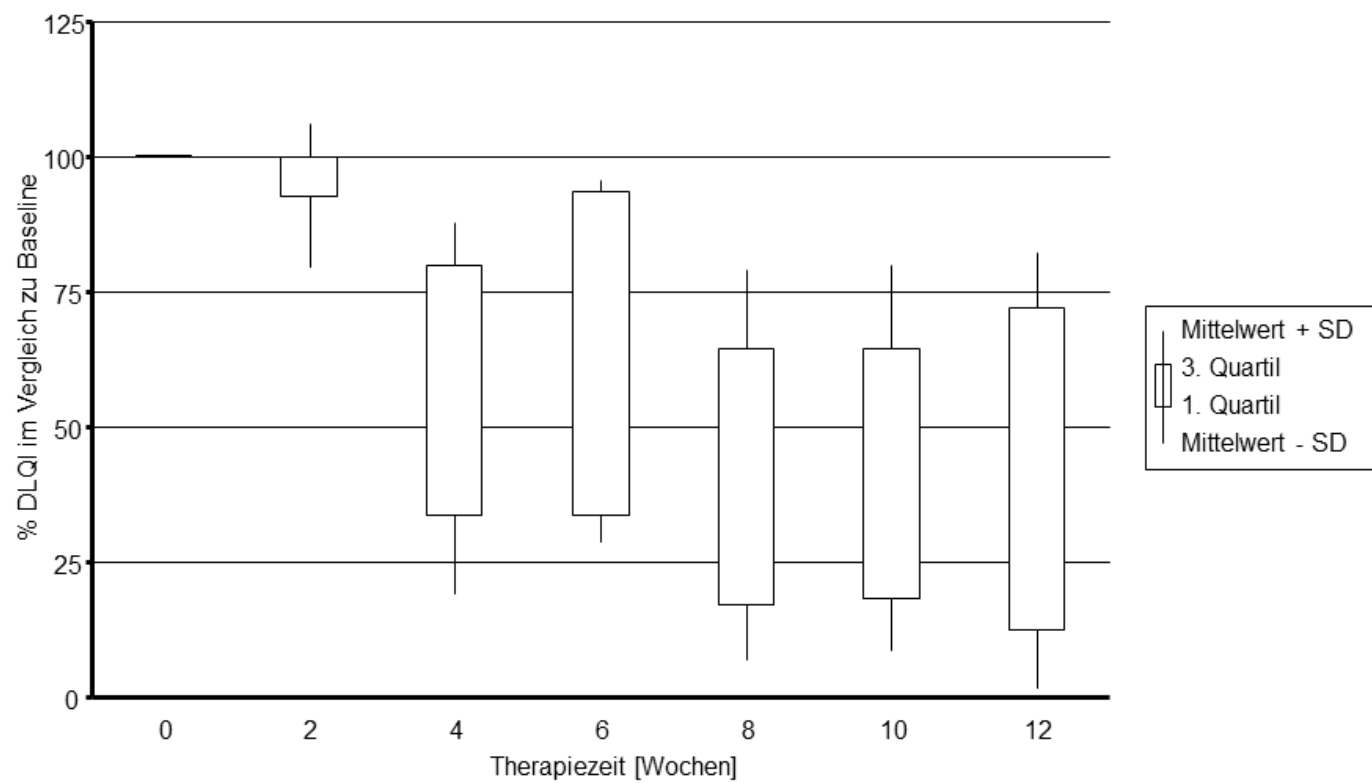


Abbildung 8: Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zum Baseline-Ausgangsbefund (100%) im Verlauf der IDEA-Studie.

### **3.2.5 Photodokumentation des Hautbefundes**

Im Folgenden werden in Abbildung 9 bis Abbildung 26 für jeden Patienten repräsentative Hautareale unmittelbar vor Beginn der Enbrel®-Therapie und am Ende der Beobachtungsphase (Woche 12 bzw. Woche 16) gezeigt.





Abbildung 9: Patient 1, Baseline



Abbildung 10: Patient 1, Woche 16



Abbildung 11: Patient 2, Baseline



Abbildung 12: Patient 2, Woche 12





Abbildung 13: Patient 2, Baseline



Abbildung 14: Patient 2, Woche 12



Abbildung 15: Patient 3, Baseline



Abbildung 16: Patient 3, Woche 16





Abbildung 17: Patient 3, Baseline

Abbildung 18: Patient 3, Woche 16



Abbildung 19: Patient 4, Baseline (Tätowierung am Oberarm abgedeckt)



Abbildung 20: Patient 4, Woche 16 (Tätowierung am Oberarm abgedeckt)





Abbildung 21: Patient 4, Baseline



Abbildung 22: Patient 4, Woche 16



Abbildung 23: Patient 5, Baseline



Abbildung 24: Patient 5, Woche 12





Abbildung 25: Patient 6, Baseline

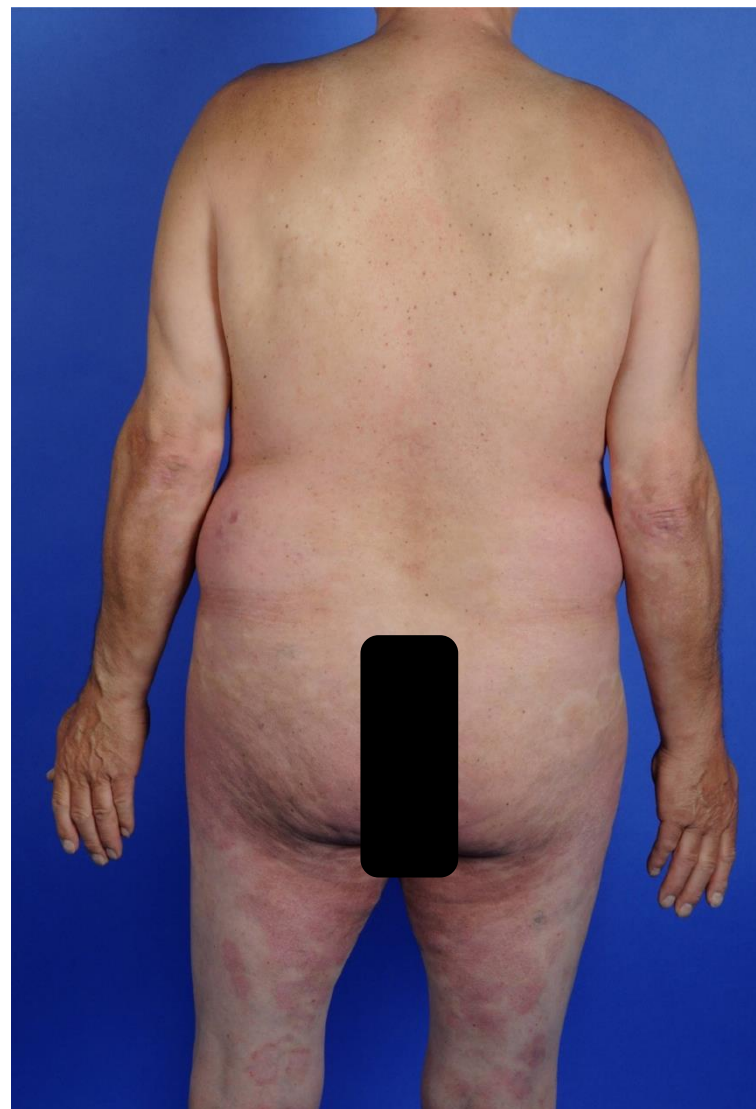


Abbildung 26: Patient 6, Woche 12

### 3.3 Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung

#### 3.3.1 Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild und Thrombozyten

Zunächst sind die entsprechenden Referenzwerte in Tabelle 15 angegeben.

Tabelle 15: Referenz-/Norm-Werte für Absolutzahlen des weißen Blutbilds und der Thrombozyten.

Parameter	Abkürzung	Minimum	Maximum	Einheit
Gesamtleukozytenzahl	WBC	3,9	10,2	x 1000 / mm <sup>3</sup> bzw. G/L
Lymphozyten	LYMPH	1,1	4,5	
Monozyten	MONO	0,1	0,9	
Gesamt-Granulozyten	GRANU	1,72	9,0	
Segmentkernige neutrophile Granulozyten	SEGM	1,8	7,3	
Eosinophile Granulozyten	EOSI	0,02	0,5	
Basophile Granulozyten	BASO	0.00	0,2	
Thrombozyten	THROMB	150	375	

Die vorgenannten Parameter sind in der Tabelle 16 (weißes Blutbild) und in der Tabelle 17 (Thrombozyten) für die Patienten zum Zeitpunkt Baseline, Woche 12 und Woche 16 zusammengestellt.

Tabelle 16: Parameter des „weißen Blutbilds“ im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. Norm-abweichende Werte in Rot.

	WBC			LYMPH			MONO			GRANU			SEGM			EOSI			BAS		
	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16
1	11,00	6,50	7,30	1,54	2,40	2,26	0,77	0,39	0,36	8,69	3,71	4,75	8,69	3,44	4,60	0,00	0,20	0,07	0,00	0,07	0,07
2	8,90	7,20	7,70	1,78	2,66	2,46	0,53	0,36	0,54	6,59	4,18	4,70	6,14	3,82	4,31	0,45	0,36	0,39	0,00	0,07	0,08
3	11,30	7,90	12,40	2,26	2,45	2,48	0,68	0,63	0,74	8,36	4,82	9,30	7,68	4,50	8,80	0,56	0,32	0,50	0,11	0,08	0,12
4	4,50	4,20	8,00	1,22	1,55	2,00	0,32	0,38	0,48	2,97	2,31	5,52	2,88	2,14	5,28	0,09	0,13	0,16	0,00	0,04	0,08
5	12,50	6,30	8,30	2,38	1,89	2,49	0,50	0,38	0,66	9,75	4,03	5,15	9,63	3,91	4,98	0,13	0,06	0,17	0,00	0,00	0,00
6	4,70	4,50	5,20	1,32	1,58	1,66	0,42	0,23	0,36	2,96	2,70	3,17	2,82	2,56	3,02	0,09	0,14	0,10	0,05	0,00	0,05
MW	8,82	6,10	8,15	1,75	2,09	2,23	0,54	0,39	0,53	6,55	3,62	5,43	6,31	3,40	5,16	0,22	0,20	0,23	0,03	0,04	0,07
S	3,47	1,47	2,36	0,48	0,48	0,33	0,17	0,13	0,16	2,96	0,95	2,06	2,92	0,89	1,95	0,23	0,12	0,17	0,05	0,04	0,04
p <sup>§</sup>		0,04	0,60 <sup>#</sup>		0,16	0,01 <sup>#</sup>		0,07	0,91 <sup>#</sup>		0,02	0,38 <sup>#</sup>		0,03	0,37 <sup>#</sup>		0,75	0,69 <sup>#</sup>		0,47	0,05 <sup>#</sup>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>§</sup> gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>#</sup> deskriptive Statistik

Tabelle 17: Thrombozyten im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. Keine norm-abweichenden Werte.

	Thrombozyten (Gpt/l)		
Pat. Nr.	Baseline	Woche 12	Woche 16
1	355	244	249
2	273	243	252
3	308	302	289
4	225	239	287
5	309	325	343
6	224	243	231
MW	282,33	266	275,17
S	51,82	37,54	40,26
p <sup>§</sup>		0,46	0,77 <sup>#</sup>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>#</sup>deskriptive Statistik

### 3.3.2 C-reaktives Protein (CRP)

Der Referenzwert für das C-reaktive Protein (CRP) beträgt < 5 mg/l.

Tabelle 18: C-reaktives Protein (CRP) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. **Norm-abweichende Werte in Rot.**

	CRP		
Pat. Nr.	Baseline	Woche 12	Woche 16
1	2,2	0,7	1,1
2	9,1	< 0,6	1,0
3	2,6	2,5	1,5
4	1,1	< 0,6	12,1
5	11,7	5,1	2,7
6	1,1	0,9	1,0
MW	4,63	1,73	3,23
S	4,58	1,80	4,39
p <sup>§</sup>		0,11	0,65 <sup>#</sup>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>#</sup>deskriptive Statistik.

### 3.3.3 Eosinophiles Kationisches Protein (ECP)

Der Referenzwert für das ECP beträgt < 12 µg/l.

Tabelle 19: Eosinophiles kationisches Protein (ECP) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. **Norm-abweichende Werte in Rot.**

	ECP		
Pat. Nr.	Baseline	Woche 12	Woche 16
1	17,4	22,2	6,63
2	23,3	16,3	20,7
3	60,7	51,2	60,9
4	11,3	6,5	9,71
5	11,1	14,9	12,8
6	3,92	3,05	3,12
MW	21,29	19,03	18,98
S	20,38	17,22	21,39
p <sup>§</sup>		0,39	0,25 <sup>#</sup>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>#</sup>deskriptive Statistik

## **3.4 Verträglichkeit und Sicherheit**

### **3.4.1 „Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (= SUSAR)“ Kategorie**

Eine SUSAR-Beobachtung wurde im gesamten Studien-Verlauf nicht gemacht.

### **3.4.2 „Severe Adverse Event (= SAE)“ Kategorie**

Eine SAE-Beobachtung wurde im gesamten Studien-Verlauf nicht gemacht.

### **3.4.3 Vitalparameter**

#### **3.4.3.1 *Herzfrequenz***

Siehe Tabelle 20.

Tabelle 20: Herzfrequenz, Blutdruck und Körpergewicht im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie.

Pat. Nr.	Herzfrequenz (/ min)			Blutdruck systolisch (mm Hg)			Blutdruck diastolisch (mm Hg)			Körpergewicht (kg)		
	Baseline	W12	W16	Baseline	W12	W16	Baseline	W12	W16	Baseline	W12	W16
1	76	92	80	130	110	160	80	80	90	67	67	64
2	80	68	80	120	120	125	80	76	80	93	97	100
3	72	84	84	130	120	130	85	75	80	72	72	77
4	76	88	72	155	130	130	100	80	80	112	112	111
5	72	72	84	125	125	120	80	80	80	67	67	66
6	72	76	72	120	140	135	80	80	80	104	105	105
MW	74,67	80,00	78,67	130,00	124,17	133,33	84,17	78,50	81,67	85,83	86,67	87,17
S	3,27	9,47	5,47	13,04	10,21	14,02	8,01	2,35	4,08	19,83	20,36	20,68
p <sup>s</sup>		0,26	0,20 <sup>#</sup>		0,42	0,68 <sup>#</sup>		0,14	0,56 <sup>#</sup>		0,26	0,44 <sup>#</sup>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>s</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>#</sup>deskriptive Statistik

### 3.4.3.2 Blutdruck

Siehe Tabelle 20.

### 3.4.3.3 Körpergewicht

Siehe Tabelle 20.

## 3.4.4 Laborparameter

### 3.4.4.1 Routine-Laborparameter

In Tabelle 21 bis Tabelle 26 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt.

Dabei gelten die folgenden Norm-/Referenz-Werte (Tabelle 21 und Tabelle 25).

Tabelle 21: Norm-/Referenzwerte für die Blut-Routine-Parameter.

Parameter	Einheit	Norm-/Referenzwerte		
		Männer	Frauen	
ESR*, 1-Std.-Wert	mm	unter 50 Jahren:  < 15 mm	unter 50 Jahren:  ≤ 20	
		über 50 Jahren:  ≤ 20 mm	über 50 Jahren  ≤ 30	
Natrium	mmol/l	135-145		
Kalium	mmol/l	3,50-5,10		
Creatinin	μmol/l	59-104	45-84	
Harnstoff	mmol/l	< 8,3		
ALAT	μmol/s.l	0,17-0,85	0,17-0,58	
ASAT	μmol/s.l	0,17-0,85	0,17-0,58	
Gamma-GT	μmol/s.l	0,10-0,70		
Bilirubin	μmol/l	< 21,0		

\*ESR = Erythrozytensedimentationsrate

Tabelle 22: Blut-Routine-Laborparameter I: Erythrozyten-Sedimentations-Rate (= ESR, syn. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit = BSG). **Norm-abweichender 1-Std.-Wert in Rot.**

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter	Baseline		Woche 12		Woche 16	
			1-Std.-Wert (mm)	2-Std.-Wert (mm)	1-Std.-Wert (mm)	2-Std.-Wert (mm)	1-Std.-Wert (mm)	2-Std.-Wert (mm)
1	m	59	26	56	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	m	26	n.b.	n.b.	6	12	2	4
3	m	38	4	10	4	8	3	6
4	m	44	6	10	3	5	n.b.	n.b.
5	w	31	n.b.	n.b.	14	28	8	26
6	m	57	10	21	6	13	10	20
MW			11,50	24,25	6,60	13,20	5,75	14,00
S			9,98	21,79	4,34	8,87	3,86	10,71
p <sup>§</sup>					0,19	0,10	0,50 <sup>&amp;</sup>	0,34 <sup>&amp;</sup>

m = männlich; w = weiblich; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>&</sup>deskriptive Statistik



Tabelle 23: Blut-Routine-Laborparameter II: Natrium, Kalium, Creatinin, Harnstoff. Norm-abweichende Werte in Rot.

	Natrium (mmol/l)			Kalium (mmol/l)			Creatinin (μmol/l)			Harnstoff (mmol/l)		
	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16
1	142	140	141	4,54	4,24	4,27	139 <sup>§</sup>	124 <sup>§</sup>	150 <sup>§</sup>	8,2	7,5	8,4 <sup>§</sup>
2	141	n.b.	144	4,21	4,47	4,2	70	83	81	5,7	5,1	5,6
3	138	139	143	4,28	4,55	4,25	68	76	73	5,9	4,8	4,1
4	144	145	144	5,12	4,35	4,65	75	76	73	4,8	4,8	4,3
5	137	137	139	4,04	4,12	4,29	47	49	49	3,4	3,3	4,1
6	140	143	143	4,39	4,36	4,01	63	67	65	4,1	4,5	5,6
MW	140,33	140,80	142,33	4,43	4,35	4,28	77,00	79,17	81,83	5,35	5,00	5,35
S	2,58	3,19	1,97	0,38	0,15	0,21	31,86	24,91	35,11	1,69	1,38	1,65
p <sup>§</sup>		0,50	0,08 <sup>#</sup>		0,64	0,23 <sup>#</sup>		0,60	0,07 <sup>#</sup>		0,18	1,00 <sup>#</sup>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>#</sup>deskriptive Statistik

<sup>§</sup> Creatinin- bzw. passagere Harnstoff-Erhöhung bei diesem Patienten Nr. 1 vorbekannt und durch einen Z.n. Nephrektomie erklärbar.

Tabelle 24: Blut-Routine-Laborparameter III: ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT, Bilirubin. Norm-abweichende Werte in Rot.

	ALAT ( $\mu\text{mol/s.l}$ )			ASAT ( $\mu\text{mol/s.l}$ )			$\gamma$ -GT ( $\mu\text{mol/s.l}$ )			Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )		
	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16	W0	W12	W16
1	0,41	0,55	0,55	0,51	0,52	0,74	2,04	2,07	2,15	5,8	8,9	11,7
2	1,26	0,49	0,68	0,55	0,36	0,45	1,38	0,8	1,05	n.b.	7,9	7,9
3	0,37	0,41	0,47	0,51	0,48	0,44	0,39	0,45	0,64	5,0	10,5	5,9
4	0,41	0,40	0,45	0,51	0,42	0,44	0,51	0,50	0,66	7,7	10,6	8,4
5	0,27	0,26	0,26	0,32	0,27	0,28	0,30	0,29	0,29	11,6	7,4	5,5
6	0,32	n.b.	0,46	0,31	n.b.	0,35	0,30	0,28	0,34	9,9	9,3	6,6
MW	0,51	0,42	0,48	0,45	0,41	0,45	0,82	0,73	0,85	8,00	9,10	7,67
S	0,37	0,11	0,14	0,11	0,10	0,16	0,72	0,68	0,69	2,76	1,31	2,27
p <sup>§</sup>		0,50	0,81 <sup>#</sup>		0,11	0,97 <sup>#</sup>		0,41	0,69 <sup>#</sup>		0,47	0,86 <sup>#</sup>

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline; <sup>#</sup>deskriptive Statistik

Tabelle 25: Norm-/Referenz-Werte für den Urin-Status.

Parameter	Norm-/Referenz-Bereich	Einheit
Bilirubin	negativ	
Urobilinogen	<	mg/dl
Ketonkörper	negativ	
Glukose	negativ	
Protein	negativ	
Erythrozyten/Hämoglobin	negativ	
pH-Wert	5,0 bis 7,5	
Nitrit/Bakterien-Nachweis	negativ	
Leukozyten	0	
Spezifisches Gewicht	1,015 bis 1,025	
Farbe	gelb	
Trübung	keine	

Tabelle 26: Urin-Status. Norm-abweichende Werte in Rot.

Pat.	Bilirubin		Urobili- nogen		Keton- körper		Glukose		Protein		Erythrozyten/ Hämoglobin		pH-Wert		Nitrit/ Bakterien		Leuko- zyten		Spezifisches Gewicht		Farbe		Trübung	
Ges.	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12	W0	W12
1m	neg.	neg.	0,2	0,2	neg.	neg.	neg.	neg.	+	neg.	neg.	neg.	5,5	5,5	neg.	neg.	neg.	neg.	1,014-	1,015	gelb	hell- gelb	keine	keine
2m	neg.	neg.	0,2	0,2	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	6,0	6,0	neg.	neg.	neg.	neg.	1,022	1,017	gelb	hell- gelb	keine	keine
3m	neg.	neg.	0,2	1,0	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	+	neg.	neg.	7,0	6,5	neg.	neg.	neg.	neg.	1,008-	1,023	hell- gelb	gelb	keine	keine
4m	neg.	neg.	0,2	0,2	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	(+)	neg.	neg.	5,0	5,5	neg.	neg.	neg.	neg.	1,023	1,029+	gelb	gelb	keine	keine
5w	neg.	neg.	0,2	0,2	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	(+)**	7,0	7,0	neg.	neg.	+&	neg.	1,018	1,008-	gelb	farb- los	keine	keine
6m	neg.	neg.	0,2	0,2	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	(+)	neg.	neg.	5,5	5,5	neg.	neg.	neg.	neg.	1,018	1,029+	gelb	gelb	keine	keine
MW			0,20	0,33									6,00	6,00					1,02	1,02				
S			0,00	0,33									0,84	0,63					0,01	0,01				
P				0,36										1,00						0,48				

Pat. = Patient; Ges. = Geschlecht; m = männlich; w = weiblich; W = Woche; neg. = negativ; n.b. = nicht bestimmt/bekannt; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; gepaarter t-Test vs. Baseline

& In der Leukozyten-Zählung: 9,6 [4,0 – 10,0] Gpt/l

\*\*Bei Menstruation.

### 3.4.5 Adverse Events (Line Listing)

Tabelle 27: Adverse Events (AE) im Rahmen der IDEA-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 12	Ende des Follow-up = Woche 16	Ggfs. Kommentar
1	18. Mar 2010	11. Jun 2010	12. Jul 2010	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
1	Übelkeit	nein / leicht	18. Mar 2010	18. Mar 2010	keine	möglich	
	Kopfschmerz	nein / leicht	18. Mar 2010	18. Mar 2010	keine	möglich	
	Übelkeit	nein / leicht	22. Mar 2010	22. Mar 2010	keine	möglich	

	Kopfschmerz	nein / leicht	22. Mar 2010	22. Mar 2010	keine	möglich	
	Juckreiz	nein / mittel	19. Mar 2010	15 . Apr. 2010	keine	möglich	
	Juckreiz, verstärkt	nein / mittel	12. May 2010	11. Jun 2010	keine	möglich	
	Juckreiz, etwas verstärkt	nein / leicht	12. Jun 2010	12. Jul 2010	keine	möglich	Der Juckreiz zeigte eine Stärke von 4/10 (VAS) bei Baseline und von 2/10 (VAS) bei Woche 16.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 12	Ende des Follow-up = Woche 16	Ggfs. Kommentar
2	23. Apr 2010	16. Sep 2010	13. Aug 2010	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
2	Juckreiz am ganzen Körper, 10 Minuten nach der Injektion der Studienmedikation beginnend und dann für ca. 15 bis 45 Minuten anhaltend.	Nein / Leicht	08. May 2010	17. Jun 2010	nein	möglich	
2	Leicht hypertrophe Narbenbildung an Stelle der Probebiopsie vom 23. Apr. 2010	Nein / Leicht	04. Jun 2010	12. Aug. 2010	nein	unwahrscheinlich	
	Husten ohne Auswurf mit prästernalem Druckgefühl	Nein / Leicht	26. Jun 2010	15. Jul 2010	nein	möglich	Interpretierbar als passagerer nicht-febriler Infekt der Atemwege.

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Beginn der Studienmedikation</b> <b>= Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase</b> <b>= Woche 12</b>	<b>Ende des Follow-up</b> <b>= Woche 16</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
3	17. Sep 2010	10. Dec 2010	5. Jan 2011	

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
3	Kleine Schnittwunde, wie am 16. Sept 2010 auf Arbeit am Endglied des 3. Fingers rechts zugezogen (ca. 8 mm lang, reizfrei)	nein / leicht	16. Sep 2010	30. Sep 2010	nein	nein	Ereignis trat vor Beginn der Studienmedikation auf.
3	Leichter Husten ohne Schnupfen und ohne Fieber i.S.e. „Erkältung“	nein / leicht	08. Oct 2010	28. Oct 2010	nein	möglich	
3	Juckreiz an Füßen etwas verstärkt	nein / leicht	10. Dec 2010	22. Dec 2010	nein	möglich	



Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 12	Ende des Follow-up = Woche 16	Ggfs. Kommentar
4	11. Nov 2010	04. Feb 2011	4. Mar 2011	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
4	Z.n. Ziehen eines Weisheitszahn am 02. Nov 2010: aktuell keinerlei diesbezügliche Probleme	nein / leicht	02. Nov 2010	10. Nov 2010	nein	nein	Ereignis trat vor Beginn der Studienmedikation auf.
4	Juckreiz etwas verstärkt, und zwar im Nacken	nein / leicht	27. Nov 2010	19. Jan 2010	nein	möglich	

4	Am 09. Dec. 2010 positiver Nachweis von Helicobacter pylori im Stuhl, und zwar in einer Probe vom 26. Nov. 2010; klinisch komplett asymptomatisch	nein / mittel	26. Nov 2010	n.b.	nein	unwahrscheinlich	Bei gänzlicher fehlender klinischer Symptomatik wurde eine entsprechende Therapie zur Helicobacter pylori Eradikation auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Studie zurückgestellt.
4	Leichte „Erkältung“ mit Husten und Schnupfen	nein / leicht	30. Dec 2010	02. Jan 2011	nein	möglich	
4	Arbeitsunfall mit schwerer Quetschverletzung des linken Mittel- und Ring-Fingers incl. Trümmerfraktur: ambulante operative Behandlung im Krhs. Olvenstedt	nein / mittel	24. Jan 2011	04. Mar 2011 (weitgehende komplikationslose Abheilung der Verletzung)	möglicherweise längerfristige oder dauerhafte gewisse Bewegungseinschränkung	nein	

n.b. = nicht bekannt

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Beginn der Studienmedikation</b> <b>= Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase</b> <b>= Woche 12</b>	<b>Ende des Follow-up</b> <b>= Woche 16</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
5	02. Dec 2010	24. Feb 2011	14. Mar 2011	

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
5	Leichter Schnupfen ohne Fieber	nein / leicht	22. Nov 2010	01. Dec 2010	nein	nein	Ereignis trat vor der ersten Injektion der Studienmedikation auf.
5	Migräne-Anfall	nein / mittel	19. Jan 2011	19. Jan 2011	nein	unwahrscheinlich	Migräne seit vielen Jahren bekannt. Migräneanfall war aktuell weniger stark ausgeprägt als sonst.

**Zusatzbeobachtung:**

5	Köbner-Phänomen im Bereich der Biopsie-Stellen. (Als weiteren Hinweis für einen grundsätzlich sehr starken sog. Eruptionsdruck der Psoriasis, gab die Patientin an, „schon immer“ eine gewisse prämenstruelle Verstärkung der Psoriasis wie auch des damit assoziierten Juckreizes zu beobachten, was auch während der Studie der Fall war.)	nein / leicht	10. Feb 2011	n.e.	nein	unwahrscheinlich	Hierbei handelt es sich formal nicht um ein AE, da sich dieses Ereignis auf den genuinen Charakter der Psoriasis bezieht
---	--	---------------	--------------	------	------	------------------	--

n.e. = nicht erfaßt

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Beginn der Studienmedikation</b> <b>= Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase</b> <b>= Woche 12</b>	<b>Ende des Follow-up</b> <b>= Woche 16</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
6	28. Jan 2011	21. Apr 2011	20. May 2011	

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
6	Erythem (3 bis 4 cm groß) an der Stelle der Injektion der Studienmedikation für 2 bis Tage bestehend	Nein / leicht	28. Jan 2011	10. Mar 2011	nein	ja	
6	Helicobacter pylori Schnelltest positiv (Bestätigung in einem Kontroll-Test vom 04. Apr 2011)	nein / mittel	11. Mar 2011	n.b.	nein	unwahrscheinlich	Bei fehlenden entsprechenden Beschwerden wurde eine Therapie zur Helicobacter pylori Eradikation auf einen Zeitpunkt unmittelbar nach Beendigung der Studie zurückgestellt

### 3.5 Komedikation

Tabelle 28: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der IDEA-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
1	18. Mar 2010	11. Jun 2010	12. Jul 2010	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
1	L-Thyroxin = Euthyrox®	125 µg	1x täglich	2006	über Studienende fortlaufend (Dauer-medikation)	nein (kein zusätzlicher antipsoriat. Effekt)	

1	Candesartan = Atacand®	16 mg	1x täglich	2000	über Studienende fortlaufend (Dauer-medikation)	nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	
1	Terbinafin	125 mg	1x täglich	15. Mar 2010	15. Apr 2010	nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	zur Behandlung einer Onychomykose
1	Nystatin Suspension = Moronal®	2 ml	4x täglich	20. Mar 2010	31. Mar 2010	nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	wegen einer oralen Candidose
1	Calcipotriol/Betamethason Fix-Kombi = Daivobet® Gel	Calcipotriol-Monohydrat 50 µg und Betamethason-Dipropionat 0,5 mg / 1 g	1x täglich	12. Jun 2010	über das Ende der Studie hinaus	nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt) während der Beobachtungsphase	In der Follow-up-Phase ist von einem möglichen zusätzlichen antipsoriatischen Effekt dieser topischen Therapie auszugehen.

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Beginn der Studienmedikation</b> <b>= Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase</b> <b>= Woche 24</b>	<b>Ende des Follow-up</b> <b>= Woche 28</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
2	23. Apr 2010	16. Sep 2010	13. Aug 2010	

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
2	Silikon-Gel (~ zyklische und polymere Siloxane sowie Vitamin C-Ester) = Dermatix® Ultra	1x täglich	topisch	04. Jun 2010	12. Aug 2010	nein (kein zusätzlicher antipsoriat. Effekt)	Zur Behandlung einer beginnend hypertrophen Narbenbildung an zwei Biopsie-Stellen.



<b>Pat. Nr.</b>	<b>Beginn der Studienmedikation</b> <b>= Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase</b> <b>= Woche 24</b>	<b>Ende des Follow-up</b> <b>= Woche 28</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
3	17. Sep 2010	10. Dec 2010	5. Jan 2011	

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
3	PVP-Jod-Desinfektion	5 Tropfen	Topisch, Schnittwunde, rechte Hand, 3. Finger, Endglied	17. Sep 2010	17. Sep 2010	nein (kein zusätzlicher antipsoriat. Effekt)	Behandlung einer kleinen Schnittwunde, die der Studienteilnehmer sich am 16. Sep 2010, also vor Beginn der Studienmedikation bei der Arbeit zugezogen hatte.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
4	11. Nov 2010	04. Feb 2011	4. Mar 2011	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
4	Sultamicillintosilat = Unacid® PD oral Filmtabl.	~ 375 mg Sultamicillin	2 x 2, p.o.	24. Jan 2011	02. Feb. 2011	nein (kein zusätzlicher antipsoriat. Effekt)	Antibiotische Abschirmung bei einer schweren Quetschverletzung des linken Mittel- und Ringfingers (im Rahmen eines Arbeitsunfalls) mit ambulanter operativer Therapie
4	Etoricoxib = = Arcoxia®	90 mg	1x1	24. Jan 2011	24. Jan 2011	nein (kein zusätzlicher antipsoriat. Effekt)	Einnahme wegen postoperativer Schmerzen (s.o.)

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Beginn der Studienmedikation</b> <b>= Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase</b> <b>= Woche 24</b>	<b>Ende des Follow-up</b> <b>= Woche 28</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
5	02. Dec 2010	24. Feb 2011	14. Mar 2011	

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
5	Xylometazolin/Dexpanthenol = Nasic® Nasenspray	1 Sprühstoß (0,1 ml entspr. 0,1 g) enth.: Xylometazolin-HCl 0,05 mg/0,1 mg, Dexpanthenol 5 mg/5 mg	2 Spühstöße abends	27. Nov 2010	15. Dec. 2010	nein (kein zusätzlicher antipsoriat. Effekt)	
5	Ciclopiroxolamin = Batrafen® Gel	1 g enth.: Ciclopirox 7,7 mg	1x täglich topisch	26. Nov. 2010	07. Jan 2010	nein (kein zusätzlicher antipsoriat. Effekt)	Anwendung ausschließlich im Fußbereich bei V.a. Tinea.

5	Ibuprofen = Dolormin® Weichkps.	400 mg	1 x 1, p.o.	19. Jan 2011	19. Jan 2011	nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	Einnahme wegen des Anfalls einer Migräne, die seit vielen Jahren bekannt ist.
5	Ibuprofen = Dolormin® Weichkps.	400 mg	1 x 1, p.o.	10. Feb 2011	10. Feb 2011	nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	Einnahme wegen Kopf- und Menstruationsbeschwerden

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 24</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 28</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
6	28. Jan 2011	21. Apr 2011	20. May 2011	

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
6	keine	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

## 4 Ergebnisse: Topoproteom-Analyse

### 4.1 Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Hautbiopsien

Tabelle 29: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Hautbiopsien

Patient Nr.	Responder	Zeitpunkt	Bedingung	Kodierung Zeitpunkt/Bedingung	Kodierung der Biopsie	Run ID = Messung Nr.	Group ID = Interne Nr.
01	Nein	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A687	11834	10232
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A688	11835	10232
		Woche 2	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W02 APS	A690	11872	10249
		Woche 6		W06 APS	A694	11850	10248
		Woche 12		W12 APS	A705	11851	10240
02	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A691	11832	10232
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A692	11833	10232
		Woche 2	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W02 APS	A697	11873	10249
		Woche 6		W06 APS	A700	11848	10248
		Woche 12		W12 APS	A711	11849	10240
03	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A729	11866	10233
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A730	11841/11867	10233

		Woche 2	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W02 APS	A735	11902	10249
		Woche 6		W06 APS	A755	11874	10248
		Woche 12		W12 APS	A773	11861/11875	10240
04	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A759	11842	10233
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A760	11843	10233
		Woche 2	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W02 APS	A764	11903	10249
		Woche 6		W06 APS	A781	11854	10248
		Woche 12		W12 APS	A802	11855	10240
05	Nein	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A767	11862	10234
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A768	11863	10234
		Woche 2	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W02 APS	A775	11980/11981	10249
		Woche 6		W06 APS	A790	11984/11985	10248
		Woche 12		W12 APS	A811	11869	10240
06	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A796	11864	10234
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A797	11847/11865	10234
		Woche 2	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W02 APS	A804	11893	10249
		Woche 6		W06 APS	A819	11871	10248
		Woche 12		W12 APS	A835	11857	10240

W = week; APS = affected psoriatic skin; UPS = unaffected psoriatic skin

## 4.2 Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Blutproben

Tabelle 30: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Blutproben

Patient Nr.	Responder	Zeitpunkt	Kodierung Zeitpunkt	Run ID = Messung Nr.	Group ID = Interne Nr.
01	Nein	Baseline	W0	11974	10247
		Woche 2	W02	11972	10145
		Woche 6	W06	11970	10145
		Woche 12	W12	11968	10241
02	Ja	Baseline	W0	11928	10245
		Woche 2	W02	11946	10145
		Woche 6	W06	11956	10145
		Woche 12	W12	11934	10245
03	Ja	Baseline	W0	11940	10247
		Woche 2	W02	11948	10145
		Woche 6	W06	11958	10145
		Woche 12	W12	11930	10245



04	Ja	Baseline	W0	11938	10246
		Woche 2	W02	11950	10145
		Woche 6	W06	11964	10145
		Woche 12	W12	11932	10245
05	Nein	Baseline	W0	11942	10247
		Woche 2	W02	11952	10145
		Woche 6	W06	11966	10145
		Woche 12	W12	11922	10246
06	Ja	Baseline	W0	11924	10246
		Woche 2	W02	11954	10145
		Woche 6	W06	11918	10145
		Woche 12	W12	11944	10246

### 4.3 Inhaltsverzeichnis zu den elektronisch gespeicherten TPX-Daten

Dabei seien die Bezeichnungen bzw. Abkürzungen der Ordner und Dateien erklärt, wie folgt:

Unterordner, in denen sich Daten der einzelnen Patienten befinden, sind als **IDEAxx** bezeichnet, wobei **xx** für die Patienten-Nr. steht.

Datei-Bezeichnungen für die jeweiligen Einzelmessungen setzen sich aus der Gruppen-ID und der Run-ID (siehe Tabelle 29 und Tabelle 30) zusammen. Beispiel: **SEE\_pgxxxxx\_ridyyyyy.pdf**, wobei **xxxxx** die Gruppen-ID und **yyyyy** die Run-ID bezeichnet.

Der „Platzhalter“ **\*\*\*** steht für die Kompartimente **totalSkin, epidermis, basalEpidermis, dermis, vessels** und **th17**.

Tabelle 31: Die folgende Datenstruktur besteht bei der elektronischen Speicherung (auf dem beigegeführten USB-Stick)

Pfad	Dateiname	Inhalt
	IDEA-Stick-content.txt	Verzeichnis aller Dateien auf dem USB-Stick
	antibodies.pdf	Antikörperliste, PDF-Datei
	antibodies.xls	Antikörperliste, EXCEL-Datei
	mf_report2.pdf	Motiffinder Report Revotar Biotech GmbH
	project_reporting.pdf	Projekt Report Revotar Biotech GmbH
Report	IDEA-Abschlussbericht.pdf	
	IDEA-Abschlussbericht-Addendum-SEE-Tabellen.pdf	
	IDEA-Abschlussbericht-Addendum-ECE-Tabellen.pdf	
skinSampleData	ECE_IDEA_all_PEN_withCompartments_paired.xls	Summierte Datentabelle für duale Epitop-Koexpression für alle Patienten und Konditionen/Zeitpunkte, EXCEL-Datei
	ECE_IDEA_all_PEN_withCompartments_paired.xls.pdf	Summierte Datentabelle für duale Epitop-Koexpression für alle Patienten und Konditionen/Zeitpunkte, PDF-Datei
	SEE_IDEA_all_PEN_withCompartments.xls	Summierte Datentabelle für Einzelepitop-Expression für alle Patienten und Konditionen/Zeitpunkte, EXCEL-Datei
	SEE_IDEA_all_PEN_withCompartments.xls.pdf	Summierte Datentabelle für Einzelepitop-Expression für alle Patienten und Konditionen/Zeitpunkte, PDF-Datei
skinSampleData\IDEAxx	ECE_pgxxxxx_ridyyyyy.pdf	Duale Ko-Expression: Diagramme u. Tabellen für einen Pat. u. eine Bedingung
	ECE_pgxxxxx_ridyyyyy.pdf.xls	Duale Ko-Expression: PEN-Werte für einen Pat. und eine Bedingung (Excel-Format)
	ECE_pgxxxxx_ridyyyyy.xls.pdf	Duale Ko-Expression: PEN-Werte für einen Pat. und eine Bedingung (pdf-Format)
	SEE_pgxxxxx_ridyyyyy.pdf	Einzel-Epitop-Expression: Image-Galerie für einen Pat. u. eine

	SEE_pgxxxxx_ridyyyyy.pdf.xls	Bedingung Einzel-Epitop-Expression: PEN-Werte für einen Pat. u. eine Bedingung (Excel-Format)
	SEE_pgxxxxx_ridyyyyy.xls.pdf	Einzel-Epitop-Expression: PEN-Werte für einen Pat. u. eine Bedingung (pdf-Format)
	SEE_pgxxxxx_ridyyyyy_noCompartments.pdf	Bildgalerie für Einzelepitop-Expression Gesamthaut
skinSampleData\noCompartments\IDEAxx	SEE_pgxxxxx_ridyyyyy_noCompartments.pdf	
skinGroupedData	ECE_IDEA_all_PEN_withCompartments_paired.xls	
	ECE_IDEA_all_PEN_withCompartments_paired.xls.pdf	
	ECE_IDEA_***.pdf	Report für gruppierte Runs je Kompartiment für duale Epitop-Koexpression
	ECE_IDEA_***.xls	Datentabelle für duale Epitop-Koexpression je Kompartiment
	ECE_IDEA_***.xls.pdf	Datentabelle für duale Epitop-Koexpression je Kompartiment
	SEE_IDEA_all_PEN_withCompartments.pdf	Report für gruppierte Runs für Einzelepitop- Expression <ul style="list-style-type: none"> <li>absolute Pixelzahl pro Kompartiment, prozentuale Pixelzahl pro Kompartiment</li> <li>absolute pixel events normalized (PEN) pro Kompartiment</li> <li>Summarische Datentabelle</li> </ul>
	SEE_IDEA_all_PEN_withCompartments.xls	Summierte Datentabelle für Einzelepitop-Expression
	SEE_IDEA_all_PEN_withCompartments.xls.pdf	Summierte Datentabelle für Einzelepitop-Expression
	mf_report2.pdf	Motiffinder Report Revotar Biotech GmbH
skinGroupedData\motiffinder	IDEA_APS_UPS_mfrSession.mat	
	IDEA_APS_UPS_mfrSession_hh.mat	
	IDEA_APS_UPS_table_1to3956.pdf	Motiffinder-Vergleich befallener und unbefallener Haut mit Suchtiefe 4 (Quadruplet-Suche)
	IDEA_APS_UPS_table_1to3956.xls	Motiffinder-Vergleich befallener und unbefallener Haut mit Suchtiefe 4 (Quadruplet-Suche)
	IDEA_APS_W12_orig_mfrSession.mat	
	IDEA_APS_W12_table2_1to146.xls	
	IDEA_APS_W12_table_1to146.pdf	
	IDEA_APS_W12_withMotifsApsUps.mat	
	IDEA_W12_withMotifsApsUpsW12_mfrSession.mat	
	IDEA_W12_withMotifsApsUpsW12_table_1to146.pdf	Re-Evaluation der APS-UPS-Motive für die Konditionen APS und W12
	IDEA_W12_withMotifsApsUpsW12_table_1to146.xls	Re-Evaluation der APS-UPS-Motive für die Konditionen APS und W12
	IDEA_W2_withMotifsApsUpsW12_mfrSession.mat	
	IDEA_W2_withMotifsApsUpsW12_table_1to146.pdf	Re-Evaluation für die Kondition W02
	IDEA_W2_withMotifsApsUpsW12_table_1to146.xls	Re-Evaluation für die Kondition W02
	IDEA_W6_withMotifsApsUpsW12_mfrSession.mat	
	IDEA_W6_withMotifsApsUpsW12_table_1to146.pdf	Re-Evaluation für die Kondition W06
	IDEA_W6_withMotifsApsUpsW12_table_1to146.xls	Re-Evaluation für die Kondition W06
	IDEA_aps_w6_withMotifsApsUpsW12.mat	

	motif1_GroupedData.pdf	Patientenbezogenen statistische Bewertung des Motivs 1
	motif1_groupedData.xls	Patientenbezogenen statistische Bewertung des Motivs 1
	motif1_combinedGroupedData.pdf	Gruppenbezogenen statistische Bewertung des Motivs 1
	motif2_GroupedData.pdf	Patientenbezogenen statistische Bewertung des Motivs 2
	motif2_groupedData.xls	Patientenbezogenen statistische Bewertung des Motivs 2
	motif2_combinedGroupedData.pdf	Gruppenbezogenen statistische Bewertung des Motivs 2
	motifs_allRuns_selectionAfterStep1_ranked_PEN_APS_1to300.pdf	Reduzierte Motiffinder-Daten (Triplet-Suche)
	motifs_allRuns_selectionAfterStep1_ranked_PEN_APS_1to300.xls	Reduzierte Motiffinder-Daten (Triplet-Suche)
	motifs_allRuns_selectionApsUpsW12_ranked_PEN_APS.xls	
	motifs_sortedByTendency.pdf	Re-Evaluationsergebnis
skinGroupedData\motiffinder\motif1	motifs_sortedByTendency.xls	Re-Evaluationsergebnis
	pgxxxxx_ridyyyyy.pdf	Bildgalerie und Datentabellen für jeden Patienten und alle Konditionen/Zeitpunkte
skinGroupedData\motiffinder\motif1\pgxxxxx_ridyyyyy	pgxxxxx_ridyyyyy.pdf.xls	Datenzusammenfassung.
	binary_HLA-DR_CD45_not-CD4_CD44.png	Bilddatei
	combined_HLA-DR_CD45_not-CD4_CD44.png	Bilddatei
	mask_pen.png	Bilddatei
	norm_HLA-DR_CD45_not-CD4_CD44.png	Bilddatei
skinGroupedData\motiffinder\motif2	raw_HLA-DR_CD45_not-CD4_CD44.png	Bilddatei
	pgxxxxx_ridyyyyy.pdf	Bildgalerie und Datentabellen für jeden Patienten und alle Konditionen/Zeitpunkte
skinGroupedData\motiffinder\motif2\pgxxxxx_ridyyyyy	pgxxxxx_ridyyyyy.pdf.xls	Datenzusammenfassung.
	binary_c-myc_not-CollagenTypIV_SNA1_Epidermis.png	Bilddatei
	combined_c-myc_not-CollagenTypIV_SNA1_Epidermis.png	Bilddatei
	mask_epidermis.png	Bilddatei
	mask_pen.png	Bilddatei
	norm_c-myc_not-CollagenTypIV_SNA1_Epidermis.png	Bilddatei
	raw_c-myc_not-CollagenTypIV_SNA1_Epidermis.png	Bilddatei
bloodSampleData	IDEA_blood_Wbc.pdf	Zellanzahl relativ zu weißen Blutzellen (Summe der Lymphozyten und Monozyten) von klinischen Routinereferenzdaten
	IDEA_blood_cellcounts_w0_w12.xls	Summarische Datentabelle für Zellanzahl für Kondition W0 und W12
	IDEA_blood_cellcounts_w0_w12.xls.pdf	Summarische Datentabelle für Zellanzahl für Kondition W0 und W12
	IDEA_blood_motifcounts_w0_w12.xls	Summierte Datentabelle für Zell-Motif-Anzahl für Kondition W0 und W12
	IDEA_blood_motifcounts_w0_w12.xls.pdf	Summierte Datentabelle für Zell-Motif-Anzahl für Kondition W0 und W12
	IDEA_blood_motifcounts_w0_w12_relativeToWbc.pdf	Zell-Motif-Anzahl relativ zu weißen Blutzellen (Summe der Lymphozyten und Monozyten) von klinischen Routinereferenzdaten für Kondition W0 und W12
bloodSampleData\IDEAxx	Zellkerne_PGxxxxx_RIDyyyyy.pdf	Phasenkontrastbild mit Zellkernmarkierungen
	pgxxxxx_ridyyyyy.pdf	Bildgalerie aller Einzelmarker

#### 4.4 Ergebnis-Bericht der Revotar Biotech GmbH zur Einzelepitop-Expression und dualen Ko-Expression (Hautproben)



IDEA reporting

HH

page 1

19.12.2011

### ***Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept (Enbrel®) Treatment (IDEA study)***

Clinical Trial: EudraCT-No. 2008-006227-31

## **1 Skin tissue samples**

- Compartments
  - total skin
  - epidermis
  - dermis
  - vessels
  - basal epidermis
  - Th17
- Definition and description of masks and compartments
  - total skin  
valid tissue area for analysis without background and artefacts
  - epidermis  
mask created by the union of the positive pixels of Cytokeratin14 and CD138 (Cytokeratin14  $\cup$  CD138)
  - vessels  
mask created by the union of the positive pixels of Aktin, Podoplanin, CD31, CD62E, and CD62P (Aktin  $\cup$  Podoplanin  $\cup$  CD31  $\cup$  CD62E  $\cup$  CD62P) outside the epidermis
  - dermis  
mask computed by subtraction of epidermis and vessels mask from total skin mask
  - basal epidermis  
mask created by the union of the positive pixels of CD29, Podoplanin, and CollagenIV (CD29  $\cup$  Podoplanin  $\cup$  CollagenIV) inside the epidermis
  - Th17  
mask created by the union of the positive pixels of IL-23R, STAT3, and CCR6 by intersection with CD3 and CD4 (IL-23R  $\cup$  STAT3  $\cup$  CCR6)  $\cap$  CD3  $\cap$  CD4
- Sample assignment

GroupIDs	RunIDs	SampleIDs	Condition
10232	11834	IDEA-01	APS
10232	11835	IDEA-01	UPS
10249	11872	IDEA-01	W02
10248	11850	IDEA-01	W06
10240	11851	IDEA-01	W12
10232	11832	IDEA-02	APS
10232	11833	IDEA-02	UPS
10249	11873	IDEA-02	W02
10248	11848	IDEA-02	W06
10240	11849	IDEA-02	W12
10233	11866	IDEA-03	APS
10233	11841	IDEA-03	UPS
10233	11867	IDEA-03	UPS
10249	11902	IDEA-03	W02
10248	11874	IDEA-03	W06

Geschäftsführer: Andreas van Bon

Handelsregister: HRB 8362 - Amtsgericht Stendal - Finanzamt Magdeburg II Steuer-Nr. 102/108/08227  
Berliner Sparkasse / LBB AG: - Kto. 60000 024 477 - BLZ 100 500 00 - BIC (Swift-Code) BELA3333 - IBAN DE06100500006000024477

10240	11861	IDEA-03	W12
10240	11875	IDEA-03	W12
10233	11842	IDEA-04	APS
10233	11843	IDEA-04	UPS
10249	11903	IDEA-04	W02
10248	11854	IDEA-04	W06
10240	11855	IDEA-04	W12
10234	11862	IDEA-05	APS
10234	11863	IDEA-05	UPS
10249	11980	IDEA-05	W02
10249	11981	IDEA-05	W02
10248	11984	IDEA-05	W06
10248	11985	IDEA-05	W06
10240	11869	IDEA-05	W12
10234	11864	IDEA-06	APS
10234	11847	IDEA-06	UPS
10234	11865	IDEA-06	UPS
10249	11893	IDEA-06	W02
10248	11871	IDEA-06	W06
10240	11857	IDEA-06	W12

One Sample may contain more than one run.

## 1.1 Sample data

- Image gallery report (as pdf file named *SEE\_pgxxxxx\_ridxxxxx.pdf*) on single expression of epitopes with
  - binarised images
  - masks and compartments
  - absolute pixel counts per compartment, percentage of pixel counts per compartment
  - absolute pixel events normalized (PEN) per compartment
  - data summary table
- Data table for single expression of epitopes (as excel file named *SEE\_pgxxxxx\_ridxxxxx.pdf.xls*, and as pdf file named *SEE\_pgxxxxx\_ridxxxxx.xls.pdf*)
- Summarized data table for single expression of epitopes (as excel file named *SEE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments.xls*, and as pdf file named *SEE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments.xls.pdf*)
- Dual coexpression of epitopes per compartment (as pdf file named *ECE\_pgxxxxx\_ridxxxxx.pdf*)
- Data table for dual coexpression of epitopes (as excel file named *ECE\_pgxxxxx\_ridxxxxx.pdf.xls*, and as pdf file named *ECE\_pgxxxxx\_ridxxxxx.xls.pdf*)
- Summarized data table for dual coexpression of epitopes (as excel file named *ECE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments\_paired.xls*, and as pdf file named *ECE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments\_paired.xls.pdf*)

## 1.2 Data grouped by condition

- Conditions
  - APS – affected psoriatic skin
  - UPS – unaffected psoriatic skin

- W02 – after 2 weeks of treatment (representative originally affected skin)
  - W06 – after 6 weeks of treatment (representative originally affected skin)
  - W12 – after 12 weeks of treatment (representative originally affected skin)
- Grouped runs report (as pdf file named *SEE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments.pdf*) on single expression of epitopes
  - absolute pixel counts per compartment, percentage of pixel counts per compartment
  - absolute PEN per compartment
  - data summary table
- Summarized data table for single expression of epitopes (as excel file named *SEE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments.xls*, and as pdf file named *SEE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments.xls.pdf*)
- Grouped runs reports per compartment (as pdf file named *ECE\_IDEA\_xxx.pdf*) on coexpression of epitopes
  - absolute pixel counts per compartment, percentage of pixel counts per compartment
  - absolute PEN per compartment
  - data summary table
- Data table per compartment for coexpression of epitopes (as excel file named *ECE\_IDEA\_xxx.xls*, and as pdf file named *ECE\_IDEA\_xxx.xls.pdf*)
- Summarized data table for coexpression of epitopes (as excel file named *ECE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments\_paired.xls*, and as pdf file named *ECE\_IDEA\_all\_PEN\_withCompartments\_paired.xls.pdf*)
- Data table with statistical measures (xls, pdf) [generated on university site]
- Motiffinder results based on total skin compartment

## 2 Blood samples

- Definition and description of mononuclear cell mask
  - mask defining platelets created by the union of the positive pixels of CD41, CD42b, CD61, and CD62P ( $CD41 \cup CD42b \cup CD61 \cup CD62P$ )
  - mask used as negative mask for exclusion of platelets

- Sample assignment with cellcounting

GroupIDs	RunIDs	SampleIDs	Condition
10247	11974	IDEA01	W0
10241	11968	IDEA01	W12
10245	11928	IDEA02	W0
10245	11934	IDEA02	W12
10245	11930	IDEA03	W0
10247	11940	IDEA03	W12
10245	11932	IDEA04	W0
10246	11938	IDEA04	W12
10246	11922	IDEA05	W0
10247	11942	IDEA05	W12
10246	11924	IDEA06	W0
10246	11944	IDEA06	W12

- Sample assignment without cellcounting

GroupIDs	RunIDs	SampleIDs	Condition
10145	11972	IDEA01	W02
10145	11970	IDEA01	W06

10145	11946	IDEA02	W02
10145	11956	IDEA02	W06
10145	11948	IDEA03	W02
10145	11958	IDEA03	W06
10145	11950	IDEA04	W02
10145	11964	IDEA04	W06
10145	11952	IDEA05	W02
10145	11966	IDEA05	W06
10145	11954	IDEA06	W02
10145	11918	IDEA06	W06

## 2.1 Sample data

- Image gallery report (as pdf file named *pgxxxxx\_ridxxxxx.pdf*)
- Cell count images (as pdf file named *Zellkerne\_PGxxxxx\_RIDxxxxx.pdf*) for condition W0 and W12
- Summarized data table for cell counts  
(as excel file named *IDEA\_blood\_cellcounts\_w0\_w12.xls*, and as pdf file named *IDEA\_blood\_cellcounts\_w0\_w12.xls.pdf*)
  - absolute cell counts, relative cell counts to reference
- Summarized data table for cell motif counts  
(as excel file named *IDEA\_blood\_motifcounts\_w0\_w12.xls*, and as pdf file named *IDEA\_blood\_motifcounts\_w0\_w12.xls.pdf*)
  - absolute cell motif counts, relative cell motif counts to reference
- Cell counts relative to white blood cells (sum of lymphocytes and monocytes) from clinical routine lab reference data (as pdf file named *IDEA\_blood\_Wbc.pdf*)
- Cell motif counts relative to white blood cells (sum of lymphocytes and monocytes) from clinical routine lab reference data (as pdf file named *IDEA\_blood\_motifcounts\_w0\_w12\_relativeToWbc.pdf*)

## 3 Addendum

- Images, visualised motifs, and graphics for reports and publications on request
- Backup of all data on Revotar site for further analysis



## **4.5 Tabellarium zur Darstellung der Einzelepitop-Expression bzw. zur dualen Ko-Expression**

Einzelepitop-Expression: siehe Dokument IDEA Abschlußbericht Addendum SEE-Tabellen.pdf

Duale Ko-Expression: siehe Dokument IDEA Abschlußbericht Addendum ECE-Tabellen.pdf

# MULTI EPITOPE COMBINATORIAL ANALYSIS

## PER GROUP COMPARISON

### 1 Introduction

This report explains the results of multi epitope combinatorial analysis per group comparison.

### 2 Definitions

#### CMP

Combining the binarized images of a sample we form a list of vectors representing the presence (=1) and absence (=0) of antibodies expressed in each pixel. The order of the antibodies is stable, so the  $i^{\text{th}}$  position in the vector corresponds to the  $i^{\text{th}}$  antibody. These vectors are called CMPs (combinatorial molecular phenotypes).

#### Motif

A motif summarizes CMPs by the relevance of an antibody for discrimination between the compared groups. Motifs are strings of '1', '0', and '\*' or '-' as wildcard. A '1' means that the corresponding antibody is present, a '0' means that the corresponding antibody is not present. A wildcard means that the antibody is of no relevance for this motif.

Example: \*\*11\*\*0 corresponds to the antibody combination where the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> antibody are considered as present (above the binarization threshold) and the 7<sup>th</sup> is considered as not present (below the threshold). All other antibodies are of no relevance for this motif (they can be either 0 or 1).

#### Child motif

A motif is a child motif of a (parent) motif if all non-wildcards ('0' or '1') in the parent motif are also in the child motif with the same value

#### Motiffinder

The motiffinder is our datamining tool. It looks for motifs whose overall frequency differs significantly in two different sample groups (e.g. healthy vs. diseased tissue). The output is a set of motifs that showed statistical significance for discrimination between the compared groups. Later the location of motifs can be visualized in their original biological structure by marking the locations in the phase contrast images. This allows to validate the motif and gives rise to further conclusions.

#### Child reduction

We use an automatic algorithm to reduce child motifs if the p-values for child motifs are greater than the p-values for parent motifs.

#### Column header

The following data were listed in the tables

**Markernames:** The positions of the symbols '1' or '0' of the motif or '\*' within the given string of symbols correspond to their position in the antibody list given above.

**Compressed motif** displays motif in compressed format.

**Mean values** are the average frequencies of the motif over all samples in the group.  
**Ratio** indicates the x-fold up-regulation of the motif in one group versus the other. The exact formula is  $(\text{mean1} - \text{mean2}) / \text{minimum}(\text{mean1}, \text{mean2})$ .  
**Distance** is the euclidian distance between the distributions.  
**P-value** is the p-value of a two-sided unpaired student t-test with unequal group variances.

### 3 Conditions

- APS – affected psoriatic skin
- UPS – unaffected psoriatic skin
- W02 – after 2 weeks of treatment (representative originally affected skin)
- W06 – after 6 weeks of treatment (representative originally affected skin)
- W12 – after 12 weeks of treatment (representative originally affected skin)

#### Comparison affected vs. unaffected psoriatic skin

Group A – APS	Group B – UPS
Run11832	Run11833
Run11834	Run11835
Run11842	Run11843
Run11866	Run11841, Run11867
Run11862	Run11863
Run11864	Run11847

#### Comparison affected vs. affected psoriatic skin after 2 weeks of treatment

Group A – APS	Group B – W02
Run11832	Run11873
Run11834	Run11872
Run11842	Run11903
Run11866	Run11902
Run11862	Run11980, Run11981
Run11864	Run11893

#### Comparison affected vs. affected psoriatic skin after 6 weeks of treatment

Group A – APS	Group B – W06
Run11832	Run11848
Run11834	Run11850
Run11842	Run11854
Run11866	Run11874
Run11862	Run11895, Run11895
Run11864	Run11871

#### Comparison affected vs. affected psoriatic skin after 12 weeks of treatment

Group A – APS	Group B – W12
Run11832	Run11849
Run11834	Run11851
Run11842	Run11855
Run11866	Run11861, Run11875
Run11862	Run11869
Run11864	Run11857

### Antibody-List

#	Antibody	#	Antibody	#	Antibody
1	CD120a	18	STAT3	35	CD207
2	IL-23R	19	CD120b	36	Ki67
3	CD11a	20	CD138	37	Podoplanin
4	CD62E	21	CD54	38	Vimentin
5	CLA	22	CD68	39	CCR6
6	HLA-DR	23	CD1a	40	CD31
7	CD11b	24	Cytokeratin14	41	Collagen IV
8	CD24	25	CD29	42	SNA1
9	CD2	26	CD45	43	Aktin
10	CD45RA	27	CD4	44	CD44
11	CD45RO	28	c-myc	45	CD15
12	CD7	29	BCL2	46	Propidiumjodid
13	CD28	30	CD52	47	epidermis
14	CD62P	31	CD3	48	vessels
15	CD56	32	CD58	49	Th17
16	CD8a	33	FactorXIIIA	50	basal epidermis
17	IL-22R	27	CD4	51	total skin

### Significance test

Student's t-test,  $p > 0.005$

### Search depth

Four, that means a motif consists of 1 to at maximum four non-wildcards.

### Sample assignment

GroupIDs	RunIDs	SampleIDs	Condition	GroupIDs	RunIDs	SampleIDs	Condition
10232	11834	IDEA-01	APS	10233	11842	IDEA-04	APS
10232	11835	IDEA-01	UPS	10233	11843	IDEA-04	UPS
10249	11872	IDEA-01	W02	10249	11903	IDEA-04	W02
10248	11850	IDEA-01	W06	10248	11854	IDEA-04	W06
10240	11851	IDEA-01	W12	10240	11855	IDEA-04	W12
10232	11832	IDEA-02	APS	10234	11862	IDEA-05	APS
10232	11833	IDEA-02	UPS	10234	11863	IDEA-05	UPS
10249	11873	IDEA-02	W02	10249	11980	IDEA-05	W02
10248	11848	IDEA-02	W06	10249	11981	IDEA-05	W02
10240	11849	IDEA-02	W12	10248	11984	IDEA-05	W06
10233	11866	IDEA-03	APS	10248	11985	IDEA-05	W06
10233	11841	IDEA-03	UPS	10240	11869	IDEA-05	W12
10233	11867	IDEA-03	UPS	10234	11864	IDEA-06	APS
10249	11902	IDEA-03	W02	10234	11847	IDEA-06	UPS
10248	11874	IDEA-03	W06	10234	11865	IDEA-06	UPS
10240	11861	IDEA-03	W12	10249	11893	IDEA-06	W02
10240	11875	IDEA-03	W12	10248	11871	IDEA-06	W06
				10240	11857	IDEA-06	W12

One Sample may contain more than one run.

## 4 Results

The results of multi epitope combinatorial analysis were given grouped.

A) Comparing affected and unaffected psoriatic skin a motif-finding was performed with a search depth of 4 positions. This resulted in 3956 "hits" under the condition that there was no overlap of the data distributions. The result data were included in the excel file named *IDEA\_APS\_UPS\_table\_1to3956.xls* and given also as pdf file.

B) With respect to this relatively high number of "hits" a data reduction seemed to be helpful in order to achieve an initial exploration and biological interpretation of the data space. Having already performed a single epitope expression analysis and a dual co-expression analysis a data reduction was performed by selecting motifs showing at least 3 positions with "1" (= i.e. "triplets", representing triple positive co-expression). Thereby this strategy implied the precondition to select rigorously for motifs with "active" markers ("1") and to neglect "negative" marker expressions ("0"). Self-critically it has to be stated that this strategy implies very much the risk to loose valuable biologic information about negative expression (example of analogy: important CD7 loss in lymphoma).

By these data reduction step the number of 3956 "hits" dropped to 300. The result data of these motifs were given in the excel file named *motifs\_allRuns\_selectionAfterStep1\_ranked\_PEN\_APS\_1to300.xls* by a ranking with regard to the PEN value under the APS condition. This sheet was also given as pdf file.

The remaining "hits" may be further interpreted

- a) quantitatively by a ranking with regard to the PEN value under the APS condition
- b) qualitatively with regard to a further cluster analysis for common triplet combinatorics.

C) Independently with these considerations for data reduction under point B, the 3956 "hits" were "re-evaluated" in a comparison of APS and Week 12 resulting in 146 "confirmed" motifs/hits, of which only 8 motifs were triplets and none was a quadruplet. This evaluation was defined by keeping only those motifs for further analysis, which showed a distribution distance being greater than zero.

The data of confirmed motifs were included in the excel file *IDEA\_W12\_withMotifsApsUpsW12\_table\_1to146.xls* and were also given as pdf-file.

D) The under point C described 146 hits were further "re-evaluated" by comparison with the data of week 2 and week 6 with regard to a steady/stringent tendency to decline in the time course of the treatment. The results of the calculation for each condition (xx = '02', '06' or '12') were included in the excel files *IDEA\_Wxx\_withMotifsApsUpsW12\_table\_1to146.xls* and were also given as pdf-files.

This evaluation resulted in 38 remaining hits (*motifs\_sortedByTendency.xls*), of which there were only the following 2 triplets:

- motif 1) HLA-DR, CD45, not-CD4, CD44
- motif 2) c-myc, not-CollagenTypIV, SNA1, Epidermis

For this 2 motifs two statistical reports were generated. Sample-based statistical data were given in *motifx\_GroupedData.pdf*, and statistical data for the five conditions in *motifx\_combinedGroupedData.pdf*. All data were also given as excel file *motifx\_GroupedData.xls*.

The folders *motifx* contain additionally data regarding to the motif. They consist of separate subfolders for each sample/patient containing image gallery reports for each condition. All images and data were documented for the motifs and were named as *pgxxxxx\_ridyyyyy.pdf*. The data summary was given as an excel file which was named *pgxxxxx\_ridyyyyy.pdf.xls*. And in the subfolders *pgxxxxx\_ridyyyyy* all images were given separately. ('xxxxx' is a placeholder for the numbers of GroupIDs, and 'yyyyy' is that for the numbers of RunIDs given in the table 'Sample assignment', see above. There you can also find the conditions.)

For documentation purposes the original Matlab<sup>®</sup> data of the motiffinding were given as \*.mat files.

## 5 Bisherige Publikation des Projekts

	Bonnekoh, B, R Böckelmann, H Gollnick: Topoproteome Analysis of Psoriasis under Etanercept Treatment. Rheumatologisches / Dermatologisches Forschungs-Symposium „Tight Junctions 2011“, Berlin 17.09.2011
	Bonnekoh, B, R Böckelmann, M Bellutti, H Gollnick: Topoproteom Analyse der Psoriasis unter Behandlung mit Etanercept. „Tight Junctions“, 4. Forschungs-Symposium, München, 02. bis 03.11.2012



## 6 Literatur

1	<p>Annunziato F, Romagnani S:</p> <p>Do studies in humans better depict Th17 cells?</p> <p>Blood. 2009;114:2213-9.</p>
2	<p>Bellutti M, Bonnekoh B, Gollnick H:</p> <p>Pityriasis rubra pilaris of the adult type I resolved after monotherapy with ustekinumab.</p> <p>JEADV 2010; 24 (Suppl 4): 72.</p>
3	<p>Bonnekoh B, Böckelmann R:</p> <p>Keratin 17/interferon-<math>\gamma</math> autoimmune loop as a vicious circle driving psoriasis pathogenesis.</p> <p>J Am Acad Dermatol 2007;56:162.</p>
4	<p>Bonnekoh B, Böckelmann R, Gollnick H, Pommer AJ, Hofmeister H, Philipsen L: Topoproteomics in skin research - Spotting molecular cohabitations in topographic micro-units.</p> <p>BIOforum Europe 2007;9:52-53.</p>
5	<p>Bonnekoh B, Böckelmann R, Pommer AJ, Hofmeister H, Philipsen L, Gollnick H:</p> <p>Macrophages and dendritic cells as accessory innate immunocytes in psoriasis: review of immunophenotypes and perspective of in situ identification by topoproteome analysis using multi epitope ligand cyrtography.</p> <p>G Ital Dermatol Venereol 2007;142:437-448.</p>
6	<p>Bonnekoh B, Böckelmann R, Pommer AJ, Malykh Y, Philipsen L, Gollnick H:</p> <p>The CD11a binding site of efalizumab in psoriatic skin tissue as analyzed by multi epitope ligand cartography (MELC) robot technology – Introduction of a novel biological drug binding biochip assay.</p> <p>Skin Pharmacol Physiol 2007;20:96-111.</p>
7	<p>Bonnekoh B, Malykh Y, Böckelmann R, Bartsch S, Pommer AJ, Gollnick H:</p> <p>Profiling lymphocyte subpopulations in peripheral blood under efalizumab treatment of psoriasis by multi epitope ligand cartography (MELC) robot microscopy.</p> <p>Eur J Dermatol 2006;16:623-635.</p>



8	Bonnekoh B, Pommer AJ, Böckelmann R, Philipsen L, Hofmeister H, Gollnick H: In-situ-topoproteome analysis of cutaneous lymphomas: perspectives of assistance for dermatohistologic diagnostics by Multi Epitope Ligand Cartography (MELC).  J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:1038-1052.
9	Bonnekoh B, Pommer AJ, Böckelmann R, Hofmeister H, Philipsen L, Gollnick H:  Topoproteomic in situ analysis of psoriatic plaque under efalizumab treatment.  Skin Pharmacol Physiol 2007;20:237-252.
10	Chandran V:  The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis.  Clinic Rev Allerg Immunol 2013;44:149-156.
11	Chua RA, Arbiser JL:  The role of angiogenesis in the pathogenesis of psoriasis.  Autoimmunity 2009;42:574-9.
12	Clark RA:  Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity.  J Invest Dermatol. 2010;130:362-70.
13	Crome SQ, Wang AY, Levings MK:  Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease.  Clin Exp Immunol 2010;159:109-19.
14	Elliott M, Benson J, Blank M, Brodmerkel C, Baker D, Sharples KR, Szapary P:  Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases.  Ann N Y Acad Sci 2009;1182:97-110.
15	Eyerich, K, Böckelmann R, Pommer AJ, Foerster S, Hofmeister H, Huss-Marp J, Cavani A, Behrendt H, Ring J, Gollnick H, Bonnekoh B, Traidel-Hoffman C: Comparative in situ topoproteome analysis reveals differences in patch test-induced eczema: cytotoxicity-dominated nickel versus pleiotrope pollen reaction. Exp Dermatol 2010;19:511-517.
16	Gollnick, H, B Bonnekoh: Psoriasis – Pathogenese, Klinik und Therapie.  UNIMED-Science, Bremen/London/Boston, 377 Seiten, 2001

17	<p>Gordon, K, C Leonardi, CEM Griffiths, PO Szapary, K Reich: Aktualisierte Sicherheitsaspekte von Ustekinumab: Studienübergreifende Ergebnisse der Langzeitbeobachtung der Patienten des klinischen Studienprogrammes für Psoriasis vulgaris.</p> <p>JDDG 2010;8:938.</p>
18	<p>Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A; ACCEPT Study Group:</p> <p>Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis.</p> <p>N Engl J Med 2010;362:118-28.</p>
19	<p>Janssen-Cilag:</p> <p>Fachinformation STELARA™ 45 mg Injektionslösung.</p> <p>Stand 01/2009</p>
20	<p>Krueger J, Kikuchi T, Fidelus-Gort R, Khatcherian A, Novitskaya I, Brodmerkel C:</p> <p>The immune phenotype of therapeutic IL-12/IL-23 blockade in psoriasis patients treated with ustekinumab.</p> <p>Abstract – ESDR Annual Meeting 2009</p>
21	<p>Krueger J, Li K, Baribaud F, Suarez-Farinas M, Brodmerkel C:</p> <p>The molecular profile of psoriatic skin in responders to ustekinumab or etanercept following twelve weeks of treatment: results from the ACCEPT trial.</p> <p>Abstract – ESDR Annual Meeting 2009</p>
22	<p>Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators:</p> <p>Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).</p> <p>Lancet 2008;371:1665-1674.</p>
23	<p>Liu JZ, Pezeshki M, Raffatellu M:</p> <p>Th17 cytokines and host-pathogen interactions at the mucosa: dichotomies of help and harm.</p> <p>Cytokine 2009;48:156-60.</p>
24	<p>Matheson, R, P Szapary, S Li, GG Krueger: Ustekinumab zeigt ein einheitliches Ansprechen bezogen auf verschiedene Körperregionen und PASI-Komponenten bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: Ergebnisse der Studien PHOENIX 1 und PHOENIX 2.</p> <p>JDDG 2010;8:956.</p>

25	<p>Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; PHOENIX 2 study investigators:</p> <p>Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2).</p> <p>Lancet 2008;371:1675-1684.</p>
26	<p>Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain P-D, Poulin Y:</p> <p>Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1.</p> <p>Br J Dermatol 2014;170:398-407.</p>
27	<p>Schubert W, Bonnekoh B, Pommer AJ, Philipsen L, Böckelmann R, Malykh Y, Gollnick H, Friedenberger M, Bode M, Dress AWM:</p> <p>Analyzing proteome topology and function by automated multi-dimensional fluorescence microscopy.</p> <p>Nat Biotechnol 2006;24:1270-1278.</p>
28	<p>Weaver CT, Hatton RD:</p> <p>Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective.</p> <p>Nat Rev Immunol. 2009;9:883-9.</p>
29	<p>Zhu J, Paul WE:</p> <p>Heterogeneity and plasticity of T helper cells.</p> <p>Cell Res 2010;20:4-12.</p>

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Illustrierung des Prinzips der Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) Robot Technology [W. Schubert] als Grundlage für die Topoproteom-Analyse. Ein Gewebeschnitt wird zunächst dem Grundprozess eines iterativen Zyklus aus 1) Inkubation mit einem Fluorophor-markierten Antikörper (bzw. einer Fluoreszenzsonde), 2) mikroskopischem Fluoreszenz- <i>Imaging</i> und 3) <i>Soft Bleaching</i> unterworfen. Nach experten-basierter Binarisierung werden die Fluoreszenzbilder ( <i>Images</i> ) punkt-genau zu einem sog. Bild-Stapel ( <i>Image Stack</i> ) überlagert ( <i>Alignment</i> ), so dass dann <i>Combinatorial Molecular Phenotypes (CMPs)</i> ausgelesen und computer-visualistisch dargestellt werden können. In einer hautorganspezifischen Adjustierung der Methodik [B. Bonnekoh et al.] wird die <i>CMP</i> -Frequenz nach horizontaler Ausrichtung der Basalmembranzone (BMZ) und in Normalisierung auf eine horizontale Hautgewebebreite von 100 µm in der Dimension von <i>PEN (Pixel Events Normalized)</i> angegeben. ....	22
Abbildung 2: Kompartimentierung des Hautorgans durch Verwendung entsprechender CMP-Motiv-Masken in 1) Epidermis (grün), 2) extrakapilläre Dermis (Phasenkontrast) und 3) dermale Kapillaren (blau). ....	23
Abbildung 3: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) im Verlauf der Beobachtungszeit der IDEA-Studie für jeden der n=6 Patienten. ....	36
Abbildung 4: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) in der Beobachtungszeit der IDEA-Studie als Kumulativwerte für n=6 Patienten. ....	37
Abbildung 5: Pruritus, wie auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 ermittelt, in Absolutwerten im Verlauf der IDEA-Studie für jeden der n=6 Patienten. ....	42
Abbildung 6: Pruritus, wie auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 ermittelt, in Absolutwerten und kumulativ im Verlauf der IDEA-Studie für n=6 Patienten. ....	43
Abbildung 7: Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zum Baseline-Ausgangsbefund (100%) für jeden der n=6 Patienten im Verlauf der IDEA-Studie. ....	46
Abbildung 8: Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zum Baseline-Ausgangsbefund (100%) im Verlauf der IDEA-Studie. ....	47
Abbildung 9: Patient 1, Baseline. ....	49
Abbildung 10: Patient 1, Woche 16. ....	49
Abbildung 11: Patient 2, Baseline ....	50
Abbildung 12: Patient 2, Woche 12. ....	50
Abbildung 13: Patient 2, Baseline ....	51
Abbildung 14: Patient 2, Woche 12. ....	51

Abbildung 15: Patient 3, Baseline .....	52
Abbildung 16: Patient 3, Woche 16.....	52
Abbildung 17: Patient 3, Baseline .....	53
Abbildung 18: Patient 3, Woche 16.....	53
Abbildung 19: Patient 4, Baseline (Tätowierung am Oberarm abgedeckt) .....	54
Abbildung 20: Patient 4, Woche 16 (Tätowierung am Oberarm abgedeckt).....	54
Abbildung 21: Patient 4, Baseline .....	55
Abbildung 22: Patient 4, Woche 16.....	55
Abbildung 23: Patient 5, Baseline .....	56
Abbildung 24: Patient 5, Woche 12.....	56
Abbildung 25: Patient 6, Baseline .....	57
Abbildung 26: Patient 6, Woche 12.....	57

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Im Rahmen der IDEA-Studie wurden zur TPX-Analyse die folgenden Antikörper eingesetzt, um insgesamt 44 Epitope zu detektieren (alphanumerische Sortierung). ....	25
Tabelle 2: Mit der TPX-Antikörper-Bibliothek detektierte Epitope und Kurz-Charakterisierung ihrer biologisch-funktionellen Bedeutung. ....	26
Tabelle 3: IDEA-Studie: Ecktermine und -daten .....	29
Tabelle 4: IDEA-Studie: Demographie des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 5: Begleiterkrankungen (sog. Komorbidität) in der IDEA-Studie.....	31
Tabelle 6: Marker für Psoriasis und assoziierte Konstitutionen / Erkrankungen.....	33
Tabelle 7: Absolutwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der IDEA-Studie. ....	34
Tabelle 8: Relativwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der IDEA-Studie. ....	35
Tabelle 9: Physician Global Assessment (PGA) im Verlauf der IDEA-Studie. ....	38
Tabelle 10: Relativwerte des PGA im zeitlichen Verlauf der IDEA-Studie.....	39
Tabelle 11: Pruritus (Juckreiz) im Verlauf der IDEA-Studie. ....	40
Tabelle 12: Pruritus (Juckreiz) in Relativwerten in Bezug auf Baseline (= 100%) im Verlauf der IDEA-Studie.....	41
Tabelle 13: DLQI auf einer Skala von 0 bis 30 (fehlende bis maximale Beeinträchtigung) im Verlauf der IDEA-Studie.....	44
Tabelle 14: DLQI in Relation zu 100% des Ausgangsbefunds bei Baseline im Verlauf der IDEA-Studie. Ein DLQI-Abfall entspricht einer Abnahme der Lebensqualität-Beeinträchtigung. ....	45
Tabelle 15: Referenz-/Norm-Werte für Absolutzahlen des weißen Blutbilds und der Thrombozyten. ....	58
Tabelle 16: Parameter des „weißen Blutbilds“ im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. Norm-abweichende Werte in Rot. ....	59
Tabelle 17: Thrombozyten im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. Keine norm-abweichenden Werte.....	60
Tabelle 18: C-reaktives Protein (CRP) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. Norm-abweichende Werte in Rot. ....	60
Tabelle 19: Eosinophiles kationisches Protein (ECP) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. Norm-abweichende Werte in Rot.....	60

Tabelle 20: Herzfrequenz, Blutdruck und Körpergewicht im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der IDEA-Studie. ....	62
Tabelle 21: Norm-/Referenzwerte für die Blut-Routine-Parameter. ....	63
Tabelle 22: Blut-Routine-Laborparameter I: Erythrozyten-Sedimentations-Rate (= ESR, syn. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit = BSG). Norm-abweichender 1-Std.-Wert in Rot. ....	64
Tabelle 23: Blut-Routine-Laborparameter II: Natrium, Kalium, Creatinin, Harnstoff. Norm-abweichende Werte in Rot.....	65
Tabelle 24: Blut-Routine-Laborparameter III: ALAT, ASAT, $\gamma$ -GT, Bilirubin. Norm-abweichende Werte in Rot. ....	66
Tabelle 25: Norm-/Referenz-Werte für den Urin-Status. ....	67
Tabelle 26: Urin-Status. Norm-abweichende Werte in Rot. ....	68
Tabelle 27: Adverse Events (AE) im Rahmen der IDEA-Studie (Line Listing).....	69
Tabelle 28: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der IDEA-Studie. ....	78
Tabelle 29: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Hautbiopsien.....	86
Tabelle 30: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze für die Blutproben.....	88
Tabelle 31: Die folgende Datenstruktur besteht bei der elektronischen Speicherung (auf dem beigefügten USB-Stick) .....	90