

EFFECT OF ANTI-TNF-ALPHA THERAPY ON ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS AND  
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PSORIASIS WITHOUT RISK FACTORS FOR  
ATHEROSCLEROSIS

EPPSOR

**Ergebnisbericht gemäß AMG §42b Absatz 2**

Datum der Fassung: 17. August 2017

EudraCT-Nr.: 2009-011397-14

Prüfplancode: TUD-EPPSOR-039

Studienleitung  
Prof. Dr. med. G. Wozel  
Universitätsklinikum Dresden  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden

Sponsor  
Technische Universität Dresden

Prof. Dr. med. G. Wozel  
Universitätsklinikum Dresden  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
T: 0351 458 3401  
Email: gottfried.wozel@uniklinikum-dresden.de  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden

## Inhaltsverzeichnis

Studien-Synopse .....	3
1 Allgemeine Studieninformationen .....	6
Hintergrund, Rationale und Ziele der Studie .....	6
Verzeichnis der Prüfarzte und Prüfzentren .....	7
Behandlungsdauer, Applikation und Dosis der Studienintervention(en) .....	8
2 Methoden .....	8
Methodik der Randomisation .....	8
Schritte der Datenverarbeitung .....	9
Variablendefinitionen .....	9
□ Primäre Endpunkte .....	9
□ Sekundäre Endpunkte .....	9
Statistische Auswertungsverfahren .....	9
Definition von Protokollabweichungen .....	9
3 Patientenfluss .....	10
Studienzeitraum .....	10
Screening und Patienteneinschluss .....	10
Randomisation .....	10
Verblindung / Entblindung .....	10
Abbrüche / Drop-outs / Protokollverletzer .....	10
Analysepopulationen/ auswertbare Patienten pro Population .....	11
4 Basisdaten .....	11
Soziodemographie .....	11
5 Wirksamkeitsanalysen .....	12
Primäre Analysen .....	12
Analysen sekundärer Endpunkte .....	12
Zusammenfassung .....	12
6 Sicherheitsanalysen .....	15
Unerwünschte Ereignisse .....	15
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	16
Einfluss von Kovariaten und Subgruppen .....	16
7 Diskussion .....	17
8 Unterschriften .....	17

**Studien-Synopse**

gemäß Synopse der Leitlinie ICH E3

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden	
Enbrel® (Zulassung seit 2000)	
Etanercept	
Titel der Studie:	Effect of anti-TNF-alpha therapy on endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with psoriasis without risk factors for ; EPPSOR
Investigatoren:	<p>Dr. A. Viehweg  Prof. Dr. med. G. Wozel  Klinik und Poliklinik für Dermatologie  Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  an der Technischen Universität Dresden</p> <p>PD Dr. med. J. Passauer  Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  Nephrologische Ambulanz  Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  an der Technischen Universität Dresden  Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  Tel.: 0351/458-3122  E-Mail: Jens.Passauer@uniklinikum-dresden.de</p> <p>Dr. med. K. Herbrig  Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  an der Technischen Universität Dresden  Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  Nephrologische Ambulanz  Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  Tel.: 0351/458-3122  E-Mail: Kay.Herbrig@uniklinikum-dresden.de</p>
Studien Zentrum:	Monozentrisch, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Indikation:	Chronisch-stationäre Plaque Psoriasis
Studienperiode:	18.01.2010 – 23.01.2015
Phase der klinischen Prüfung:	IV
Primäres Ziel der Studie:	Messung der Endothelfunktion und von Markern der Endothelregeneration vor, während und nach anti-TNF-alpha Therapie.
Sekundäre Ziele der Studie:	PASI-Responder (PASI 50 / PASI 75 / PASI 90) BSA- Responder (BSA 50 / BSA 75 / BSA 90) DLQI-Responder (Verbesserung der Lebensqualität) (Anteil mit

	<p>relevanter Verbesserung, d.h. um <math>\geq 5</math> Punkte)</p> <p>PGA- Responder (Anteil (fast) abgeheilt)</p> <p>Korrelation von Endothelfunktion und PASI, BSA und DLQI vor, während und nach anti-TNF-alpha Therapie</p> <p>Korrelation von Veränderung der Endothelfunktion und Veränderung von PASI, BSA bzw. DLQI unter anti-TNF-alpha Therapie</p>
Anzahl der Patienten:	Geplant: 20, analysiert: 9
Studiendesign:	Offene monozentrische Pilotstudie
Studienpopulation; E-/A-Kriterien:	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter 18 – 50 Jahre</li> <li>2. chronisch stationäre Psoriasis vulgaris: PASI: <math>\geq 10</math> BSA: <math>\geq 10</math></li> <li>3. Indikation für Etanercept laut Fachinformation und Leitlinien</li> <li>4. schriftliches Einverständnis des Patienten</li> </ol> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>2. Fehlende oder unsichere Kontrazeption für Patienten im gebärfähigen Alter</li> <li>3. Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe)</li> <li>▪ postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie)</li> <li>▪ regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote <math>&lt; 1\%</math> pro Jahr (z.B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterine Device – IUD)</li> <li>▪ sexuelle Enthaltsamkeit</li> <li>▪ Vasektomie des Partners</li> </ul> </li> <li>4. Kontraindikation für Etanercept entsprechend den Leitlinien</li> <li>5. Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien, Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Studie</li> <li>6. Mangelnde oder zweifelhafte Kooperationsfähigkeit oder Kooperationsbereitschaft</li> <li>7. Anderweitige Gründe, die gemäß Prüfarzt eine Teilnahme an der Studie ausschließen (z.B. Suchterkrankungen)</li> </ol>
Testprodukt entsprechend Zulassung:	<p>Enbrel® : 1 x 50 mg / Woche sc</p> <p>2 x 25 mg / Woche sc</p> <p>2 x 50 mg / Woche sc</p>
Behandlungsdauer:	6 Monate
Referenztherapie:	keine

Wirksamkeitskriterien:	<p>Messung der Endothelzellfunktion</p> <p>Messung von PASI, PGA, BSA und DLQI</p>
Sicherheitskriterien:	<p>Klinische Kontrollen</p> <p>Laboruntersuchungen</p> <p>Erfassung von AE's und drop Outs</p>
Statistik:	<p>Deskriptiv</p> <p>explorativ</p>
Zusammenfassung:	<p>Wirksamkeit</p> <p>Die klinische Wirksamkeit von Enbrel® konnte hinsichtlich der festgelegten Wirksamkeitskriterien belegt werden. Lediglich hinsichtlich BSA und PASI erreichten 2 Studienteilnehmer am Ende der Behandlung keine 50%ige Verbesserung,</p> <p>Sicherheit</p> <p>Es kamen keine anderen AE's von Enbrel® zum Tragen die in der Fachinformation dokumentiert sind; auch keine anderen Häufigkeiten. Es traten keine SAE's auf.</p> <p>Schlussfolgerungen</p> <p>Angesichts der engen Einschluss- und Ausschlusskriterien konnten im vorgesehenen Studienzeitraum nicht die ursprüngliche Zahl von 20 Patienten erreicht und konsekutiv das Hauptzielkriterium nicht erfüllt werden.</p>

# 1 Allgemeine Studieninformationen

## Hintergrund, Rationale und Ziele der Studie

### EINLEITUNG

#### Gegenwärtiger Stand und Problemstellung

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch-entzündliche, T-Zell-vermittelte Systemerkrankung mit genotypischem Hintergrund [Nickoloff BJ et al., 2000; Kess D et al., 2003; Nickoloff BJ und Nestle FO, 2004; Schön MP und Boehncke WH, 2005], deren Häufigkeit in Mitteleuropa zwischen 2% und 3% der Bevölkerung liegt [Brandrup F und Green A, 1981; Eiermann S et al., 1995; Farber EM und Nall L, 1998; Christophers E, 2001 ]. Damit leiden allein in Deutschland etwa 2 Mio. Patienten an Psoriasis. Phänotypisch liegen unterschiedliche Manifestationsformen vor; am häufigsten tritt sie als chronisch-stationäre Form auf (Syn. chronische Plaque-Psoriasis) [Stern W et al., 2006]. Erkenntnisse der letzten Jahre zeigen sowohl epidemiologisch als auch experimentell, dass die Psoriasis per se – ähnlich anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise der rheumatischen Arthritis – einen kardio-vaskulären Risikofaktor darstellt, der unter dem Fachterminus *endotheliale Dysfunktion* und assoziierten Folgeerkrankungen firmiert [Herbrig K et al., 2006; Sommer DM et al., 2006]. Dass Schuppenflechtenpatienten im Vergleich zur gesunden Population indessen deutlich häufiger an Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht, Arteriosklerose, Insulinresistenz usw. leiden, ist dabei für sich genommen keine neue Erkenntnis. Neu hingegen ist der wichtige Sachverhalt, dass zunehmend gesicherte Daten einer, bislang nur vermuteten, Kausalität vorliegen. Damit wird die Hypothese im Sinne einer Kausalabfolge – ungenügende/späte Behandlung der Psoriasis mit ständiger Freisetzung proentzündlicher Zytokine (z. B. TNF $\alpha$ , VEGF, u. a.) – Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion – Übergang in klinisch manifeste Co-Morbiditäten – sehr wahrscheinlich. Das bedeutet einen Paradigmenwechsel, weil systemische Therapien offensichtlich viel häufiger indiziert sind, als früher angenommen, zumal gegenwärtig statistisch eine nachweisbare Unterversorgung der Psoriasis-Patienten in Deutschland leider konstatiert werden muss [Augustin M et al., 2008]. Die Einführung der modernen sog. Biological Response Modifiers in die Therapie der Psoriasis haben die angesprochene Problematik noch stärker akzentuiert, da mit diesen Substanzklassen auch schwerste Formen beispielsweise mit TNF $\alpha$ -Antagonisten oder Interleukin-12/23p40-Antikörper mit einem hohen Therapieansprechen hinsichtlich PASI (> PASI-75-Response) oder teils sogar bis zur kompletten Erscheinungsfreiheit gebracht werden können [Wozel G, 2005; Wozel G und Jahn S, 2006].

Die zunehmende Wahrnehmung der Psoriasis als Systemerkrankung mit hoher Assoziation zur Entwicklung von kardio-vaskulären Erkrankungen hat auf therapeutischer Ebene dazu geführt, dass die Indikationsstellung für eine Systemtherapie der Psoriasis bereits ab einem PASI  $\geq 10$ , BSA  $\geq 10$  bzw. DLQI  $\geq 10$  gegeben ist. Ab Werten in dieser Größenordnung liegt definitionsgemäß eine mittelschwere Psoriasis vor.

Auf der Ebene der hieb- und stichfesten Nachweisführung einer Kausalität hingegen, liegen nur wenige klinische bzw. experimentelle Studien vor [Creamer D et al., 2002; Gonzalez-Juanatey C et al., 2007; Jackevicius CA et al., 2008; Eder L et al., 2008]. Wir möchten deshalb diese Defizienz durch eigene experimentelle Untersuchungen verbessern und mittels einer Pilotstudie drei Fragen beantworten:

1. Ist bei Psoriasis-Patienten vom chronisch-stationären Typ bereits eine endotheliale Dysfunktion vor Einleitung einer Systemtherapie nachweisbar oder nicht?

2. Sofern eine endotheliale Dysfunktion nachweisbar ist, gelingt es, diese durch eine effektive Systemtherapie mit einem TNF $\alpha$ -Antagonisten gemäß derzeit gültigen Therapie-Leitlinien zu verbessern?
3. Wird in einem nachfolgenden Follow-up über 12 Wochen ohne TNF $\alpha$ -Antagonisten-Gabe bei klinisch nachweisbarem Rezidiv<sup>1)</sup> wiederum eine Verstärkung der endothelialen Dysfunktion beobachtet?

<sup>1)</sup> Aus ethischen Gründen wird das Follow-up alle 4 Wochen durchgeführt. Bei einer PASI-Response von PASI < 50 im Vergleich zum Ausgangswert wird umgehend eine wiederholte Systemtherapie eingeleitet.

### Prinzip der klinischen Studie

Psoriasis-Patienten beiderlei Geschlechts im Alter vom 18. bis zum 50. Lebensjahr, die gemäß den S3-Leitlinien Etanercept erhalten sollen und die bei Studienbeginn keiner Systemtherapie unterliegen, werden nach Prüfung der Eignungskriterien *klinisch, laborchemisch und hinsichtlich der Endothelzellfunktion* einschließlich EPC-Untersuchungen (Zahl- und Funktionsparameter) erfasst. Nach Erfassung der Ausgangsbefunde werden alle Patienten mit dem TNF $\alpha$ -Rezeptor Etanercept (Enbrel®) in einer Dosierung von 1 x 50 mg /Wo., 2 x 25 mg/Wo. bzw. 2 x 50 mg /Wo. entsprechend des derzeitigen Zulassungsstatus für insgesamt 6 Monate behandelt. **Etanercept ist seit dem 3. Februar 2000 in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis zugelassen (Zulassungsnummer: EU/1/99/126/022).** Unmittelbar zum Ende der aktiven Therapie erfolgt erneut die Registratur aller erfassten Eingangsparameter. Anschließend erfolgt ein Follow-up für weitere 12 Wochen, in denen durch regelmäßige klinische Kontrollen der Hautbefund kontrolliert wird. Sollte sich dabei ein Relapse zeigen (PASI < PASI-50-Response), erfolgt eine erneute Rekonstitution der Etanercept-Therapie unter kontinuierlicher Kontrolle aller Ausgangsparameter.

### Detaillierte Ziele bzw. Fragestellung (siehe auch Punkt Einleitung)

Messung des Einflusses einer anti-TNF-alpha basierten Therapie auf die Gefäßfunktion und die endogene Reparaturkapazität endothelialer Reparaturzellen bei Psoriasispatienten.

#### Fragestellung:

1. Lässt sich bei Psoriasispatienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vor Einleitung einer Systemtherapie eine endotheliale Dysfunktion nachweisen?
2. Wenn ja, ist diese mit einer Dysfunktion endothelialer Progenitorzellen vergesellschaftet?
3. Welchen Einfluss hat eine antipsoriastische Therapie über 24 Wochen mit Etanercept auf diese Parameter?
4. Welche molekularen Mechanismen sind für diese Veränderungen verantwortlich?

### Verzeichnis der Prüferärzte und Prüfzentren

Dr. med. A. Viehweg  
Prof. Dr. med. G. Wozel

Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen Universität Dresden

PD Dr. med. J. Passauer  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Nephrologische Ambulanz  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen Universität Dresden  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
Tel.: 0351/458-3122  
E-Mail: Jens.Passauer@uniklinikum-dresden.de

Dr. med. K. Herbrig  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen Universität Dresden  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Nephrologische Ambulanz  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
Tel.: 0351/458-3122  
E-Mail: Kay.Herbrig@uniklinikum-dresden.de

### **Behandlungsdauer, Applikation und Dosis der Studienintervention(en)**

Psoriasis-Patienten beiderlei Geschlechts im Alter vom 18. bis zum 50. Lebensjahr, die gemäß S3-Leitlinie Etanercept erhalten sollen und die bei Studienbeginn keiner Systemtherapie unterliegen, werden nach Prüfung der Eignungskriterien *klinisch, laborchemisch und hinsichtlich der Endothelzellfunktion* einschließlich EPC-Untersuchungen (Zahl- und Funktionsparameter) erfasst. Nach Erfassung der Ausgangsbefunde werden alle Patienten mit dem TNF $\alpha$ -Rezeptor Etanercept (Enbrel®) in einer Dosierung von 1 x 50 mg /Wo., 2 x 25 mg/Wo. bzw. 2 x 50 mg /Wo. entsprechend des derzeitigen Zulassungsstatus für insgesamt 6 Monate behandelt. Unmittelbar zum Ende der aktiven Therapie erfolgt erneut die Registratur aller erfassten Eingangsparameter. Anschließend erfolgt ein Follow-up für weitere 12 Wochen, in denen durch regelmäßige klinische Kontrollen der Hautbefund kontrolliert wird. Sollte sich dabei ein Relapse zeigen (PASI < PASI-50-Response), erfolgt eine erneute Rekonstitution der Etanercept-Therapie unter kontinuierlicher Kontrolle aller Ausgangsparameter.

## **2 Methoden**

### **Methodik der Randomisation**

entfällt



## Schritte der Datenverarbeitung

Die Daten wurden mit Hilfe der Studiensoftware MACRO 3.0 auf der Basis einer MS-SQL-Datenbank erhoben und gespeichert.

Die Überprüfung der Daten erfolgte durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks, gegebenenfalls wurden Queries erstellt. Zusätzlich wurde eine Überprüfung auf medizinische Plausibilität gemäß GCP-Anforderungen durchgeführt.

Nach Eingabe aller Eintragungen wurde die Datenbank am 26.01.2015 geschlossen.

Nach Schließung der Datenbank wurden die Daten in MACRO in ein SAS-Datenfile umgewandelt..

## Variablendefinitionen

### Primäre Endpunkte

Messung der Endothelfunktion und von Markern der Endothelregeneration vor, während und nach anti-TNF-alpha Therapie.

### -Sekundäre Endpunkte

-PASI-Responder (PASI 50 / PASI 75 / PASI 90)

-BSA- Responder (BSA 50 / BSA 75 / BSA 90)

-DLQI-Responder (Verbesserung der Lebensqualität) (Anteil mit relevanter Verbesserung, d.h. um  $\geq 5$  Punkte)

-PGA- Responder (Anteil (fast) abgeheilt)

-Korrelation von Endothelfunktion und PASI, BSA und DLQI vor, während und nach anti-TNF-alpha Therapie

-Korrelation von Veränderung der Endothelfunktion und Veränderung von PASI, BSA bzw. DLQI unter anti-TNF-alpha Therapie

Alle Werte wurden vor Beginn der Etanercept Therapie, während der Therapie und im Follow up miteinander verglichen.

## Statistische Auswertungsverfahren

Bei der geplanten Untersuchung handelt es sich um eine Pilotstudie. Vergleichbare Daten sind beim Krankheitsbild der Psoriasis noch nie erhoben worden, daher kann eine valide Fallzahlschätzung nicht erfolgen. Die Auswertung erfolgt deskriptiv und explorativ.

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und die mindestens eine Messung der Endothelfunktion gehen in die Analyse ein. Missings werden nicht ersetzt.

## Definition von Protokollabweichungen

Siehe Punkt 7

### 3 Patientenfluss

#### Studienzeitraum

Der Prüfungsbeginn wurde für den 18.01.2010 bei der Sächsischen Landesbehörde angezeigt, also vor Beginn der Prüfung (= First Patient First Visit) am 21.01.2010.  
Ende der klinischen Prüfung: 25. November 2015.

#### Screening und Patienteneinschluss

Anzahl der Patienten: 9 Patienten mit chronisch stationärer Psoriasis wurden in die Studie aufgenommen. (siehe auch Punkt: Diskussion)

#### Randomisation

entfällt

#### Verblindung / Entblindung

entfällt

#### Abbrüche / Drop-outs / Protokollverletzer

Zwei Patienten schieden auf eigenen Wunsch vorzeitig aus der Studie aus. Bei einem Studienteilnehmer erlaubte der Gesamtzustand keine weitere Teilnahme an der Studie.

StAPatientennummer	StALetzte Anwendung Studienmedikation	StALetzte Visite	StAStudie gemaess Protokoll beendet?	StAVisite
1	09-AUG-2010	08-NOV-2010	ja	Studienabschluss
2	30-AUG-2010	24-JAN-2011	ja	Studienabschluss
3	06-DEC-2010	28-FEB-2011	ja	Studienabschluss
4	04-APR-2011	27-JUN-2011	ja	Studienabschluss
5	23-MAY-2011	23-MAY-2011	nein	Studienabschluss
6	13-FEB-2012	06-MAR-2012	nein	Studienabschluss
7	21-MAY-2012	19-JUN-2012	ja	Studienabschluss
8	21-MAY-2012	23-JUL-2012	nein	Studienabschluss
9	04-JUN-2012	15-NOV-2012	ja	Studienabschluss

## Analysepopulationen/ auswertbare Patienten pro Population

Alle Patienten können nur gemeinsam ausgewertet werden (Pilotstudie).

## 4 Basisdaten

### Soziodemographie

Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl kann die Studie lediglich deskriptiv ausgewertet werden. Dazu werden Häufigkeit und bei Messwerten auch Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Durchgeführte verbundene t-Tests wie auch die Ermittlung von korrelativen Zusammenhängen dienen ebenso lediglich dem Ziel der Beschreibung der erhobenen Daten. Im Folgenden sind die Ergebnisse zusammengefasst dargelegt.

In die Studie wurden zwei Frauen (28 und 35 Jahre alt) und sieben Männer (22, 2x31, 43, 2x48 sowie 63 Jahre alt) eingeschlossen. Der 63-Jährige verletzt ein Einschlusskriterium (Alter 18-50 Jahre). In der DB ist für alle Studienteilnehmer „Ein- und Ausschlusskriterium erfüllt = ja“ vermerkt. Dies ist somit nicht richtig.

Vier der Studienteilnehmer sind Raucher (10, 12, 15 bzw. 20 Zigaretten täglich).

Bei den beiden Studienteilnehmerinnen wurden Schwangerschaftstests durchgeführt. Sie fielen negativ aus.

		SCR_PASI Ergebnis	SCR_Body Surface Area (BSA)	SCR_DLQI Ergebnis
N	Gültig	9	9	9
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		14,7444	11,67	15,56
Standardabweichung		3,14965	2,121	6,366
Varianz		9,920	4,500	40,528
Minimum		10,30	10	4
Maximum		18,90	16	24
Perzentile	25	11,6500	10,00	11,50
	50	15,6000	11,00	16,00
	75	17,4000	13,00	21,50

Die Erkrankung wird durch die Scores BSA, PASI und DLQI im Screening beschrieben (s. Tab.).

Damit ist das Einschlusskriterium bzgl. der BSA- und PASI-Scorewerte für alle Studienteilnehmer erfüllt.

BSA: Body Surface Area

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

DLQI: Dermatologic Life Quality Index

### Charakterisierung der Haupterkrankung

Die Erstdiagnosen erfolgten zwischen 1973 und 2003.

PersonId	Erstdiagnose	
	Monat	Jahr
1	10	1998
2		1998
3	.	1973
4	.	1992
5	1	1978
6	.	2001
7	.	2003
8	.	1986
9	.	1988

## 5 Wirksamkeitsanalysen

### Primäre Analysen

Alle gemessenen Werte wurden vor Therapie mit Etanercept, während der Therapie und im Follow-up miteinander verglichen.

### Analysen sekundärer Endpunkte

Alle gemessenen Werte wurden vor Therapie mit Etanercept, während der Therapie und im Follow-up miteinander verglichen.

### Zusammenfassung

Bestimmung von Parametern der Endothelialen Dysfunktion und der endothelialen Progenitorzellen

Zu diesem Zweck wurde die vaskuläre Funktion mit Hilfe der Unterarmperfusionsmethode in einem A-B-A Protokoll untersucht (A=ohne Etanercept, B=mit Etanercept). Zeitgleich mit den Gefäßuntersuchungen wurden Blutproben entnommen, aus denen Anzahl und Funktionsfähigkeit endothelialer Progenitorzellen bestimmt wurden, um herauszufinden, ob Etanercept diesbezüglich signifikante Veränderungen hervorruft.

1) Gefäßfunktion: Alle Patienten erhielten zu den im Protokoll definierten Zeitpunkten (vor Therapiestart, unter Therapie und im Follow up) intraarterielle Infusionen von Acetylcholin (ACh, Bestimmung der endothelabhängigen Vasodilatation) und Natrium-Nitroprussid (SNP, Bestimmung der endothelunabhängigen Vasodilatation) in jeweils 3 aufsteigenden Dosierungen. Die damit verbundenen Änderungen des Unterarm-Blutflusses (FBF) wurden plethysmographisch gemessen. Die Daten wurden danach ausgewertet.

Endothelfunktion (ACH): vor, während und nach der Gabe des jeweiligen Prüfpräparates; infundierter und Kontrollarm, Deskription

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichun g
V_AACH - infundierter Arm Dosis 0 vor Prüfpräparat	8	1,15	3,57	2,3050	,88269
V_AACH - infundierter Arm Dosis 0 während Prüfpräp.	8	1,64	3,14	2,3350	,52593
V_AACH - infundierter Arm Dosis 0 nach Prüfpräparat	8	1,36	3,29	2,3963	,68642
V_AACH - infundierter Arm Dosis 55 vor Prüfpräparat	8	3,36	11,63	7,5762	2,75420
V_AACH - infundierter Arm Dosis 55 während Prüfpräp.	8	4,51	13,32	7,2938	2,88611
V_AACH - infundierter Arm Dosis 55 nach Prüfpräparat	8	3,82	11,95	6,8413	2,69430
V_AACH - infundierter Arm Dosis 110 vor Prüfpräparat	8	5,43	15,86	11,2313	3,74873
V_AACH - infundierter Arm Dosis 110 während Prüfpräp.	8	6,41	16,63	10,9450	3,65555
V_AACH - infundierter Arm Dosis 110 nach Prüfpräparat	8	5,39	17,43	10,7713	3,60432
V_AACH - infundierter Arm Dosis 220 vor Prüfpräparat	8	9,87	23,66	16,0138	4,66041
V_AACH - infundierter Arm Dosis 220 während Prüfpräp.	8	5,18	23,54	16,1800	5,57318
V_AACH - infundierter Arm Dosis 220 nach Prüfpräparat	8	7,97	20,76	15,3263	4,51375

Endothelfunktion (SPN): vor, während und nach der Gabe des jeweiligen Prüfpräparates; infundierter und Kontrollarm, Deskription

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichun g
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 0 vor Prüfpräparat	8	,49	3,16	2,0763	,85730
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 0 während Prüfpräp.	8	1,30	3,02	2,0975	,51961
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 0 nach Prüfpräparat	8	1,30	3,02	2,2125	,55032
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 2,5 vor Prüfpräparat	8	2,60	13,10	7,9225	3,94439
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 2,5 während Prüfpräp.	8	2,50	13,34	7,9550	4,20397
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 2,5 nach Prüfpräparat	8	3,06	13,12	7,6275	3,58152
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 5 vor Prüfpräparat	8	3,10	11,70	8,4575	2,95659
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 5 während Prüfpräp.	8	4,80	14,16	9,0225	3,39173
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 5 nach Prüfpräparat	8	4,22	15,12	8,8150	4,09501
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 10 vor Prüfpräparat	8	5,80	17,46	11,8925	3,83182
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 10 während Prüfpräp.	8	5,64	15,94	11,0125	3,87888
V_SSPN - infundierter Arm Dosis 10 nach Prüfpräparat	8	5,12	17,38	11,2150	3,59533

Sowohl ACh als auch SNP führten bei allen Probanden dosisabhängig zu einer Erhöhung des FBF zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Zwischen den Dosis-Wirkungs-Kurven verschiedener Zeitpunkte ließ sich weder unter ACh noch unter SNP ein signifikanter Unterschied feststellen.

Die Behandlung einer aktiven Psoriasis mit Etanercept hat konsekutiv keinen mit der gewählten Methodik messbaren Einfluss auf die endothelvermittelte- bzw. endothelunabhängige Vasodilatation. Die geringen intra- und interindividuellen Streuungen in diesem Experiment lassen o.g. Aussage trotz der geringen Probandenzahl als verlässlich erscheinen.

## 2) Endotheliale Progenitorzellen

Untersucht wurden die Anzahl sowie Adhäsions- und Migrationsfähigkeit endothelialer Progenitorzellen zu den drei Zeitpunkten des A-B-A Protokolls.

## Ergebnisse der Laboruntersuchungen und Untersuchungen EPC: Visiten 1, 2, 7 und 10

V_LB_EPCANZ.1.1: V_LLabor - EPC Anzahl in Millionen	9	,25	5,12	1,3433	1,45873
V_LB_EPCANZ.2.1: V_LLabor - EPC Anzahl in Millionen	7	,13	1,30	,7121	,43768
V_LB_EPCANZ.7.1: V_LLabor - EPC Anzahl in Millionen	8	,20	1,68	,8712	,54645
V_LB_EPCANZ.10.1: V_LLabor - EPC Anzahl in Millionen	8	,20	1,54	,9863	,41358

Im Gegensatz zur Gefäßfunktion zeigten sich hier sehr starke sowohl inter- als auch intraindividuelle Streuungen aller erfasster Parameter mit interindividuell gegensätzlichen Zeitverläufen innerhalb des A-B-A Protokolls, die bei der geringen Probandenzahl eine sinnvolle Aussage nicht ermöglichen. Aufgrund der Ergebnisse lässt sich daher die Frage, ob die Behandlung einer aktiven Psoriasis mit Etanercept einen modulierenden Einfluss auf Anzahl und Funktion endothelialer Progenitorzellen besitzt, nicht klar beantworten.

Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte: PASI, BSA und DLQI im zeitlichen Verlauf wird auf die nachfolgenden Tabellen verwiesen.

## Bewertung des Behandlungserfolges

## BSA-Score

PersonId	V_SCORES_BSAES.1.1: V_SBody Surface Area (BSA)	V_SCORES_BSAES.2.1: V_SBody Surface Area (BSA)	V_SCORES_BSAES.3.1: V_SBody Surface Area (BSA)	V_SCORES_BSAES.4.1: V_SBody Surface Area (BSA)	V_SCORES_BSAES.5.1: V_SBody Surface Area (BSA)	V_SCORES_BSAES.6.1: V_SBody Surface Area (BSA)	V_SCORES_BSAES.7.1: V_SBody Surface Area (BSA)
1	.	10	.	10	5	4	5
2	10	3	3	1	2	3	.5
3	10	10	4	4	3	6	5
4	16	14	9	8	6	3	6
5	.	8	8	.	.	.	.
6	12	12	15	15	12	6	8
7	.	12	20	20	15	10	2
8	10	10	9	5	3	5	2
9	11	3	.	2	1	0	1

## PASI-Score

PersonId	V_SCORES_PASIES.1.1: V_SPASI Ergebnis	V_SCORES_PASIES.2.1: V_SPASI Ergebnis	V_SCORES_PASIES.3.1: V_SPASI Ergebnis	V_SCORES_PASIES.4.1: V_SPASI Ergebnis	V_SCORES_PASIES.5.1: V_SPASI Ergebnis	V_SCORES_PASIES.6.1: V_SPASI Ergebnis	V_SCORES_PASIES.7.1: V_SPASI Ergebnis
1	17,40	14,00	.	8,20	4,30	4,00	4,20
2	14,00	3,40	3,80	3,20	2,10	6,50	6,30
3	10,70	7,80	3,72	5,00	5,20	9,00	9,20
4	18,20	17,00	5,40	3,30	3,40	2,50	2,60
5	27,60	10,00	6,60	.	.	.	.
6	16,60	14,90	6,70	8,60	6,20	6,50	6,80
7	16,30	15,30	15,30	14,30	7,30	3,70	3,90
8	10,30	10,20	6,20	5,60	4,10	5,20	2,20
9	13,20	2,20	.	1,60	,90	,00	1,30

## DLQI-Score

PersonID	V_SCORES_DLOIRES.1.1: V_SDLOI Ergebnis	V_SCORES_DLOIRES.2.1: V_SDLOI Ergebnis	V_SCORES_DLOIRES.3.1: V_SDLOI Ergebnis	V_SCORES_DLOIRES.4.1: V_SDLOI Ergebnis	V_SCORES_DLOIRES.5.1: V_SDLOI Ergebnis	V_SCORES_DLOIRES.6.1: V_SDLOI Ergebnis	V_SCORES_DLOIRES.7.1: V_SDLOI Ergebnis
1	11	6	.	4	3	2	1
2	.	4	2	1	2	4	3
3	16	16	9	8	6	8	7
4	24	18	12	19	9	7	7
5	.	4	8	.	.	.	.
6	14	6	4	3	3	1	9
7	21	19	19	18	8	3	3
8	16	18	8	7	7	2	2
9	17	5	.	9	3	3	6

Für die Scores BSA und PASI wird der Behandlungserfolg wie folgt berechnet:

$$\text{BSA\_Erfolg [\%]} = ((\text{BSA\_Score\_Visite 1} - \text{BSA\_Score\_Visite 7}) / \text{BSA\_Score\_Visite 1}) * 100$$

$$\text{PASI\_Erfolg[\%]} = ((\text{PASI\_Score\_Visite 1} - \text{PASI\_Score\_Visite 7}) / \text{PASI\_Score\_Visite 1}) * 100$$

Für DLQI zählt die absolute Verringerung des Scores:

$$\text{DLQI\_Erfolg} = \text{DLQI\_Score\_Visite 1} - \text{DLQI\_Score\_Visite 7}$$

Folgende Ergebnisse wurden erreicht:

PersonID	PASI_Erfolg	BSA_Erfolg	DLQI_Erfolg
1	314,29	.	10,00
2	122,22	100,00	.
3	16,30	100,00	9,00
4	600,00	133,33	17,00
5	.	.	.
6	189,66	50,00	14,00
7	369,23	.	18,00
8	368,18	400,00	14,00
9	915,38	1000,00	17,00

Damit liegen sowohl bei BSA als auch bei PASI nur 2 Studienteilnehmer am Ende der Behandlung unter BSA50 bzw. PASI50. Eine Verbesserung um 5 DLQI-Scorepunkte bis zum Ende der Behandlung (Visite 7) wurde von allen Studienteilnehmern erreicht.

## Sicherheitsanalysen

## Unerwünschte Ereignisse

AdEv\_AE\_AECAT.1: AdEweiteres Adverse Event erhoben?

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	11,1	11,1	11,1

ja	8	88,9	88,9	100,0
Gesamt	9	100,0	100,0	

**AdEv\_AE\_AETERM.1: AdEAE - Medizinischer Term**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	11,1	11,1	11,1
DE Junktionsnävus	1	11,1	11,1	22,2
Erbrechen	1	11,1	11,1	33,3
Erkältung	1	11,1	11,1	44,4
grippaler Infekt	1	11,1	11,1	55,6
pektanginöse Beschwerden	1	11,1	11,1	66,7
Quetschung und Bruch d li MF	1	11,1	11,1	77,8
Reizhusten	1	11,1	11,1	88,9
Schnupfen	1	11,1	11,1	100,0
Gesamt	9	100,0	100,0	

**AdEv\_AE\_AEACN1.1: AdEAE - Massnahmen**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	11,1	11,1	11,1
Begleitmedikation	1	11,1	11,1	22,2
Keine	5	55,6	55,6	77,8
Sonstige	2	22,2	22,2	100,0
Gesamt	9	100,0	100,0	

**AdEv\_AE\_AESEV.2: AdEAE - Intensität**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	3	33,3	33,3	33,3
mässig	1	11,1	11,1	44,4
mild	4	44,4	44,4	88,9
schwer	1	11,1	11,1	100,0
Gesamt	9	100,0	100,0	

Bei dem Patienten mit schwerem unerwünschtem Ereignis zum Zeitpunkt der Visite 2 liegt Luftnot vor (Zeitpunkt der 1. Visite: pektanginöse Beschwerden). Ein Zusammenhang zur Studienmedikation wird als möglich eingeschätzt. Der Patient mit gesichert mit der Studie im Zusammenhang stehender Nebenwirkung (Visite 2) zeigt Injektionsreaktionen.

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Es traten keine SAE's während der Studie auf.

**Einfluss von Kovariaten und Subgruppen**

Entfällt



## 7. Diskussion

Die vorliegende Studie wurde initiiert, um zum damaligen Zeitpunkt, erste Ergebnisse eines möglichen Kasusalzusammenhangs zwischen effektiver Psoriasis-Therapie und Funktionen einer endothelialen Dysfunktion zu bestätigen.

Dem Charakter einer Pilotstudie folgend war ursprünglich eine Einbindung von 20 Patienten (18. - 50-LJ, beiderlei Geschlechts) mit chronisch stationärer Psoriasis vorgesehen. Es sollten dabei Parameter der endothelialen Dysfunktion und der klinischen Wirksamkeit des zugelassenen TNF-alpha Inhibitors Etanercept (Enbrel®) erfasst werden. Die gemessenen Ergebnisse zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studie am 23. Januar 2015 offenbaren drei Verallgemeinerungen/Schlußfolgerungen.

1. Die klinische Wirksamkeit der TNF-alpha-Inhibitors Etanercept konnte anhand der festgelegten Wirksamkeitsparameter (PASI, PGA, BSA und DLQI) definitiv nachgewiesen werden.

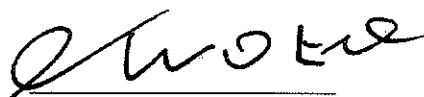
2. Die Verträglichkeit / Sicherheit des Medikaments in der zugelassenen Dosierung entspricht sowohl den Literaturdaten als auch eigenen langjährigen Erfahrungen (Wozel G. (Hrsg.) Biologics in der Dermatologie, 3. Auflage UniMed Verlag 2013).

**3. Die erfassten Parameter zur endothelialen Dysfunktion konnten nicht die ursprüngliche Studienhypothese bestätigen. Die Ursachen dafür liegen auf mehreren Ebenen (z.B. relativ geringe Prüfdauer, geringe Anzahl von rekrutierten Patienten, methodische Fragen). Konsekutiv waren sowohl eine statistische Korrelationsberechnung zwischen klinischer Wirksamkeit und Parametern der endothelialen Dysfunktion als auch der Anzahl/Funktion der Progenitorzellen nicht zielführend.**

Da während des Studienzeitraums 2 ärztliche Kolleginnen / Kollegen ausschieden, waren diese Mangelhaften personellen Kapazitäten und – aus rückwärtiger Sicht – die strengen Ein- und Ausschlusskriterien letztendlich ein Argument die Studie vorzeitig abzuberechnen.

## 8. Unterschriften

Bestätigt:



Prof. Dr. med. G. Wozel

21.08.2017

(Unterschrift)

## Literatur:

- Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, Fleming C, Heikkilä H, Jolliffe D, Peyri J, Svensson A, Toole J, Wozel G. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet®/Daivobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Brit J Dermatol* 2006; 154: 1155-1160
- Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, Fleming C, Heikkilä H, Williams Z, Peyri J, Svensson A, Toole J, Wozel G. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a Calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet®/Dovobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 213: 319-326
- Mrowietz U, Barth J, Boehncke WH, Reich K, Rosenbach Th, Streit V, Wozel G. Therapie der Psoriasis-Arthritis und der Psoriasis vulgaris mit Infliximab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 444-447
- Mrowietz U, Barth J, Boehncke WH, Reich K, Rosenbach Th, Streit V, Wozel G. Therapie der Psoriasis vulgaris mit Efalizumab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 511-512
- Mrowietz U, Barth J, Boehncke WH, Rosenbach Th, Wozel G. Therapie der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis-Arthritis mit Etanercept. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 470-472
- Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, 21: 1151-1160
- Schmitt J, Heese E, Wozel G, Meurer M. Effectiveness of inpatient treatment on quality of life and clinical disease severity in atopic dermatitis and psoriasis vulgaris – a prospective study. *Dermatology* 2007; 214: 68-76
- Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210: 194-199
- Vitéz L, Heese E, Wozel G. Long-term remission after 1 course of 12 weeks of alefacept therapy – A case report. *Dermatology* 2005; 211: 165-166
- Wozel G. Clinical review: Biological agents in the treatment of psoriasis. *Hospital Pharmacy Europe* 2005; 23: 59-61
- Wozel G. Etanercept – Ein effektiver TNF $\alpha$ -Antagonist zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis und Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 2005; 56: 819-830
- Wozel G. Ist der Psoriasis-Plaque-Test im Zeitalter der Biologics noch aktuell? *Hautarzt* 2006; 57: 672-678
- Wozel G, Jahn S (eds). *Biologics in der Dermatologie*. UNI-MED Science. Bremen, London, Boston. 2<sup>nd</sup> edition. 2006
- Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol*. *in press*
- Wozel G. Psoriasis vulgaris/Psoriasis-Arthritis. *Der niedergelassene Arzt (cmi)* 2006; 1: 29-32
- Wozel G, Sticherling M. Systemische Psoriasistherapie – der nächste Schritt Adalimumab. *Hautarzt* 2007; 58: 515-524
- Wozel G, Vitéz L. Palmoplantar pustular psoriasis – successful therapy with efalizumab after non-response to infliximab. *Acta derm venereol (Stockh)* 2008; 88:169-170
- Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, Kirch W. Behandlung der Plaque Psoriasis mit Biologics – Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien. *Medizinische Klinik*. *in press*

- Herbrig K, Gebler K, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Wagner A, Gross P, Passauer J. Kidney transplantation substantially improves endothelial progenitor cell dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2006 Dec;6(12):2922-8.
- Herbrig K, Pistrosch F, Foerster S, Gross P. Endothelial progenitor cells in chronic renal insufficiency. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(1):24-31. Epub 2006 Mar 22.
- Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Passauer J. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis.* 2006 Feb;65(2):157-63.
- Pistrosch F, Herbrig K, Oelschlaegel U, Richter S, Passauer J, Fischer S, Gross P. PPARgamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory activity of cultured endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis.* 2005 Nov;183(1):163-7.
- Passauer J, Pistrosch F, Lassig G, Herbrig K, Bussemaker E, Gross P, Fleming I. Nitric oxide- and EDHF-mediated arteriolar tone in uremia is unaffected by selective inhibition of vascular cytochrome P450 2C9. *Kidney Int.* 2005 May;67(5):1907-12.
- Passauer J, Pistrosch F, Bussemaker E, Lassig G, Herbrig K, Gross P. Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):959-65.
- Gross P, Herbrig K. Role of endothelial progenitor cells in cardiovascular pathology. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2004;49:174-7.
- Herbrig K, Pistrosch F, Oelschlaegel U, Wichmann G, Wagner A, Foerster S, Richter S, Gross P, Passauer J. Increased total number but impaired migratory activity and adhesion of endothelial progenitor cells in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov;44(5):840-9.
- Benjamin N, Calver A, Collier J, Robinson B, Vallance P, Webb D. Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators. *Hypertension* 1995; 25: 918-923.