

Abschlußbericht zu Klinischer Prüfung (22. Juli 2013)
**zur Vorlage bei der Bundesoberbehörde, der Landesbehörde, der Ethikkommission,
dem Drittmittelgeber und dem CSC Magdeburg**

Name der Studie:

Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment
in Patients with Moderate to Severe Psoriasis (TOTAL Study Protocol)

Deutsch-sprachiger Titel der Studie:

Untersuchung des Haut-Topoproteoms bei Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer
Psoriasis unter Therapie mit Adalimumab (Humira®)
im Sinne einer Beobachtungsstudie mit minimal-invasiver Entnahme von Hautproben
sowie als wissenschaftsgesteuerte Studie
(Investigator Originated Proposal = IOP / Investigator Initiated Trial = IIT)
nach AMG und GCP-Verordnung

EudraCT-Nummer: 2010-018279-99

Studien-Medikament (Prüfpräparat):

Adalimumab (Humira®, ATC-Code L04AB04) als rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Prüfer und ITT-Autoren:

Prof. Dr. med. B. Bonnekoh, Leitender Oberarzt (Principal Investigator, LKP)

Prof. Dr. med. H. Gollnick, Klinikdirektor

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität,
Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg; Tel. 49-391-67-15252; Fax: 49-391-67-15283

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

Wissenschaftliche Mitarbeit im Schwerpunkt TPX-Analyse und Datenverarbeitung:

Dr. R. Böckelmann (Univ.-Hautklinik MD, Revotar, TPA Biotech)

Prüfstelle (Ort der Durchführung des klinischen Studienteils): siehe oben

Drittmittel-Geber: Abbott GmbH & Co. KG und in der Nachfolge AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, D-65205 Wiesbaden (project no. HUM07-066)

Zuständige Ethik-Kommission: Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät (dortige Nr. 69/08)

Zuständige Bundesoberbehörde: Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen (Vorlage-Nr. 1017/01)

Zuständige Landesbehörde: Landesverwaltungsamt Sachsen-Anhalt, Referat 605, Arzneimittel- und Apothekenwesen, Ernst-Kamieth-Straße 2, 06112 Halle (Saale)

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

Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (vertreten durch Referat für Forschung, Herr Dipl.-Phys. S. Beust) mit vertraglicher Bevollmächtigung der Prüfer, die Sponsorpflichten als Vertreter des Sponsors auch im Außenverhältnis wahrzunehmen

Versicherung: Versicherung gemäß AMG bei HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Riethorst 2, 30659 Hannover, über Ecclesia mildenberger HOSPITAL GmbH, Klingenbergstr. 4, 32754 Detmold

Magdeburg, den 17. Oktober 2013



Prof. Dr. B. Bonnekoh
Ltd. OA

	Inhaltsverzeichnis
--	---------------------------

Teil A der Ausdruckversion des Abschlußberichts

1.1	Zusammenfassung
1.1	Abstract
2	Methodik
2.1	Synopsis des Prüfplans
2.2	Flussdiagramm zum Ablauf der klinischen Prüfung
2.3	Topoproteomanalyse (Topoproteomics = TPX)
2.3.1	Topoproteomics: Prinzip und Rationale
2.3.2	Kryokonservierung der Hautbiopsien
2.3.3	Anfertigung von Gefrierschnitten
2.3.4	TPX-Prozessierung
2.3.5	TPX-Post-Prozessierung
2.3.6	Bibliothek der Antikörper für die TPX-Analyse
2.3.7	Biologische Bedeutung der von den Antikörpern detektierten Epitope
2.3.8	Umfang der Proben für die TPX-Analyse und Kennzeichnung
3	Ergebnisse – Klinischer Teil
3.1	Patienten-Kollektiv
3.1.1	Anzahl der Studienpatienten und Zeitraum der Studienmedikation
3.1.2	Demographische Basis-Daten
3.1.3	Komorbiditäten
3.1.4	Surrogatmarker für Psoriasis und mögliche Begleit-Konstitutionen: HLA-C06, Rheumafaktor, anti-CCP- und anti-MCV-Antikörper, Serum-Gesamt-IgE sowie -Tryptase
3.2	Klinische antipsoriatische Wirksamkeit
3.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
3.2.1.1	PASI in Absolutwerten
3.2.1.2	PASI in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds
3.2.1.3	\geq PASI-50, \geq PASI-75 und PASI-100-Kriterien
3.2.2	Physician Global Assessment (PGA)
3.2.3	Pruritus (= Juckreiz)
3.2.3.1	Pruritus in VAS-Absolutwerten
3.2.3.2	Pruritus in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds
3.2.4	Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI)
3.2.4.1	DLQI in Absolutwerten
3.2.4.2	DLQI in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds
3.2.5	Photodokumentation des Hautbefundes
3.3	Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung
3.3.1	Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild (Lymphozyten, Monozyten, neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Monozyten)
3.3.2	C-reaktives Protein (CRP)
3.3.3	Eosinophiles Kationisches Protein (ECP)

3.4	Verträglichkeit und Sicherheit
3.4.1	„Severe Adverse Advent (= SAE)“ Kategorie
3.4.2	Vitalparameter
3.4.2.1	Herzfrequenz
3.4.2.2	Blutdruck
3.4.2.3	Körpergewicht
3.4.3	Laborparameter
3.4.3.1	Routine-Laborparameter
3.4.3.2	Antinukleäre Antikörper (= ANA)
3.4.4	Adverse Events (Line Listing)
3.5	Komedikation

Teil B der Ausdruckversion des Abschlußberichts

4	Ergebnisse - Topoproteom-Analyse
4.1	Image-Rohdaten
4.2	Ergebnisse auf Ebene der Mittelwerte der Einzelepitop-Expression
4.2.1	Einzelepitop-Expression in der Gesamthaut
4.2.2	Einzelepitop-Expression in der Epidermis
4.2.3	Einzelepitop-Expression in der extrakapillären Dermis
4.2.4	Einzelepitop-Expression in den dermalen Kapillaren
4.3	Kombinatorische Analyse unter Berücksichtigung sämtlicher dualer Koexpressionen / dualer TPX-Signaturen (sog. Hub-Analyse)
4.3.1	Gesamthaut: duale TPX-Signaturen
4.3.2	Epidermis: duale TPX-Signaturen
4.3.3	Extrakapilläre Dermis: duale TPX-Signaturen
4.3.4	Dermale Kapillaren: duale TPX-Signaturen
5	Literatur
Anlage A (CD)	Photodokumentation des Hautbefunds aller Patienten im Verlauf der Studie
Anlage B (DVD)	Image-Rohdaten und Expressions-Daten (in PEN) auf individueller Patienten-Ebene
Anlage C	Kompletter Datensatz der dualen Koexpression/Kolokalisation: Gesamthaut
Anlage D	Kompletter Datensatz der dualen Koexpression/Kolokalisation: Epidermis

Teil C der Ausdruckversion des Abschlußberichts

Anlage E	Kompletter Datensatz der dualen Koexpression/Koloklisation: extrakapilläre Dermis
Anlage F	Kompletter Datensatz der dualen Koexpression/Kolokalisation: dermale Kapillaren

Teil A der Ausdruckversion des Abschlußberichts zu:

Klinische Studie:

Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment
in Patients with Moderate to Severe Psoriasis (TOTAL Study Protocol)

Deutsch-sprachiger Titel der Studie:

Untersuchung des Haut-Topoproteoms bei Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer
Psoriasis unter Therapie mit Adalimumab (Humira®)
im Sinne einer Beobachtungsstudie mit minimal-invasiver Entnahme von Hautproben
sowie als wissenschaftsgesteuerte Studie
(Investigator Originated Proposal = IOP / Investigator Initiated Trial = IIT)
nach AMG und GCP-Verordnung

EudraCT-Nummer: 2010-018279-99

Fragestellung: Im Bezug auf die mittelschwere bis schwere Psoriasis und eine diesbezügliche Standard TNF- α -Blocker-Therapie mit Adalimumab (Humira®) sollte mittels einer topoproteomischen Analyse von Hautbiopsien psoriatisch befallene Haut im Vergleich zu unbeefallener Haut vor Therapiebeginn und im 16-wöchigen Therapieverlauf charakterisiert werden. Dabei zielte die topoproteomische Analyse auf Marker von Kapillaren, dendritischen Zellen, Makrophagen, T-Zellen, Keratinozyten und deren immunologischer Aktivierung ab.

Methodik: Im Sinne einer Investigator-initiierten Phase-IV-Studie umfasste der Studienplan die monozentrische ein-armige Therapie von Psoriasis-Patienten mit Adalimumab unter den Ein- und Ausschlusskriterien, wie sie der Zulassung des Medikaments entsprechen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Adalimumab-naiv. In Lokalanästhesie wurde jeweils eine 6-mm-Stanzbiopsie zum Zeitpunkt Baseline aus befallener (APS) und unbeefallener Haut (UPS) sowie zum Zeitpunkt Woche 1 (W1), Woche 4 (W4) und Woche 16 (W16) aus repräsentativen, ursprünglich bei Baseline befallenen Hautarealen gewonnen. Die topoproteomische Analyse erfolgte nach dem Prinzip der Multi Epitope Ligand Cartography mit einem Toponome Imaging Cycler. Dabei kam die Hautgewebe-adaptierte Anwendungsplattform zur Anwendung. Die entsprechenden Algorithmen erlauben eine bezüglich der Gewebetopographie des Hautorgans speziell adaptierte standardisierte Quantifizierung der Expression und Kolo-kalisation in der Einheit von PEN (Pixel Events Normalized in relation to 100 μ m skin width).

Patientenkollektiv: Insgesamt wurden 12 Patienten rekrutiert (10 Männer und 2 Frauen) in einem Alter von 42 ± 11 Jahren (Minimum von 18 und Maximum von 60 Jahren). Dabei fand sich bei 11/12 Patienten ein sog. Psoriasis Typ I, d.h. mit einer Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr. Bei Baseline lag der PASI bei $25,3 \pm 10,1$ (Minimum von 10,8 und Maximum von 42,2). Der HLA-C06 Typ fand sich bei 6/12 Patienten. Bei 1/12 Patienten war der Rheumafaktor positiv. Eine Erhöhung des Serum-Gesamt-IgE auf > 100 kU/L fand sich bei 5/12 Patienten als Hinweis für eine mögliche atopische Kodiathese.

Ergebnisse - Klinik:

Wirksamkeit: Bei 11/12 Patienten wurde die Adalimumab-Therapie über 16 Wochen durchgeführt. Im Mittel wurde in diesem Zeitraum ein Abfall des PASI von $25,8 \pm 10,5$ auf $6,2 \pm 5,4$, d.h. um 77% beobachtet. Dabei erreichten alle Patienten ein PASI-50- und 7 von 11 Patienten (63,6%) ein PASI-75-Ansprechen. Der PGA änderte sich von sehr schwer/schwer bei Baseline auf gut/exzellente bei Woche 16. Der die Psoriasis begleitende Juckreiz fiel auf einer 10-fach geteilten visuellen Analogskala von $6,8 \pm 2,0$ bei Baseline auf $0,7 \pm 0,8$ bei Woche 16 ab. Es kam zu einer Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität von $14,7 \pm 5,3$ bei Baseline auf $3,5 \pm 2,9$ bei Woche 16 (DLQI Finlay & Kahn). Alle 11 Patienten, welche die 16-wöchige Adalimumab-Behandlung durchliefen, wurden als Therapie-Ansprecher (Responder) kategorisiert. - Ein möglicher Einfluß der Komedikation im Sinne einer diesbezüglichen artefiziellen Verstärkung des antipsoriatischen Effekts der Intervention kann ausgeschlossen werden.

Surrogat-Marker der Entzündung: Im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 kam es im peripheren Blut zu einem signifikanten Anstieg der Absolutzahl der Lymphozyten von $1,573 \pm 0,349$ auf $2,175 \pm 0,483$ und zu einem signifikanten Abfall der Absolutzahl der neutrophilen segmentkernigen Granulozyten von $5,359 \pm 1,605$ auf $3,784 \pm 1,290$ ($p < 0,05$). Für die übrigen Parameter des weißen Blutbilds ließ sich kein Effekt nachweisen. Der CRP-Wert fiel von $9,1 \pm 13,9$ mg/L bei Baseline auf $2,3 \pm 1,89$ mg/L bei Woche 16, wobei dieser Effekt aber

nicht signifikant war ($p = 0,140$). Für das Serum-ECP (Eosinophiles Kationisches Protein) zeigte sich kein Effekt.

Verträglichkeit und Sicherheit: Insgesamt wurde ein Severe Adverse Event (SAE) beobachtet, und zwar im Sinne einer Erniedrigung des Blut-Thrombozyten-Werts. Diese begann nach der Adalimumab-Injektion in Woche 3, führte zu einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation und zeigte eine Maximalausprägung mit einem im Verlauf niedrigsten Thrombozyten-Wert von 110 Gpt/l. Zehn Wochen nach der letzten Adalimumab-Injektion in Woche 3 zeigte sich dann wieder ein normaler Thrombozytenwert. Eine Reexposition mit Adalimumab wurde im weiteren Verlauf nicht durchgeführt. - Relativierend ist festzustellen, dass bei diesem Patienten schon früher (d.h. vor der aktuellen Studie) vorübergehend eine Thrombozytopenie aufgetreten war, damals aufgrund einer Alkoholkrankheit mit Hepatopathie und Hypersplenismus. - Das SAE wurde als also reversibel und insgesamt von mittlerer Schwere eingeordnet, wobei sich ein Kausalzusammenhang zu der Prüfmedikation nicht ausschließen läßt. Eine Thrombozytopenie ist als eine mögliche Nebenwirkung von Adalimumab bekannt, so dass das o.g. SAE nicht das Kriterium eines Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) erfüllte.

Ansonsten war bei den übrigen 11 Patienten die Sicherheit und subjektive Verträglichkeit der Adalimumab Behandlung sehr gut, wie anhand der klinischen und paraklinischen Parameter objektiviert.

Ergebnisse – Topoproteomics (TPX): Zunächst wurde für die TPX-Analyse eine Antikörper-Bibliothek etabliert, welche die Detektion der folgenden 47 Epitope erlaubte: CD1a, CD1c, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a, CD11b (high/low), CD11c, CD14, CD15 (= LewisX/Granulozyten), CD31 (auf Endothelien), CD36, CD40, CD45, CD45RA, CD45RO, CD54 (= ICAM I), CD56, CD62P, CD68 (= Macrosialin/Makrophagen, Dendritische Zellen), CD69, CD91, CD120a (= TNF receptor I), CD120b (= TNF receptor II), CD123, CD152, CD163, CD194 (= CCR4), CD196 (= CCR6), CD206 (= macrophage mannose receptor), CD207, CD209 (= dendritic cell specific intercellular adhesion molecule 3 grabbing nonintegrin, DC-SIGN), CD289 (= Toll like receptor 9), CD303, CLA, c-myc, Faktor XIIIa, HLA-DR, IL-23R, Podoplanin, Slan, SNA1, TIA1, Zytokeratin 14 und Zytokeratin 17. Im Bezug auf das o.g. Patientenkollektiv und die entsprechende Adalimumab-Therapie wurde für die Gesamthaut und deren Kompartimente (Epidermis, extrakpilläre Dermis, dermale Kapillaren) ein etwa 200-seitiges *TPX-Tabellarium* kompiliert. Dieses fasst in exakter Quantifizierung sämtliche duale Kolokalisationen bzw. Koexpressionen der o.g. Epitope ($n = 47 \times 46 = 2162$) im Sinne einer sog. Hub-Analyse zusammen. Dies ermöglicht den statistische Betrachtung i) von psoriatisch befallener und unbefallener Haut ohne einen therapeutischen Einfluß und ii) der Einwirkung einer TNF-Blocker-Therapie mit Adalimumab auf die Psoriasis über einen Zeitraum von 16 Wochen.

Aus diesem „voluminösen Daten-Raum“ seien hier exemplarisch die folgenden Ergebnisse herausgegriffen. Als ein *therapiebedingter Frühesteffekt ab der Woche 1* ließ sich eine Normalisierung der in der Psoriasis aufgeregelten TIA1&CD11b^{hi} Hub-TPX-Signatur nachweisen. Dies weist auf aktivierte zytotoxische T-Lymphozyten als ein kritisches, frühestes Target der Adalimumab-Therapie hin.

Als *therapiebedingte Früheffekte ab der Woche 4* zeigte sich eine Normalisierung von in der unbehandelten Psoriasis relativ stark überexprimierten Hub-TPX-Signaturen (>1000 PEN). Diese umfassten i) das CD209-Lead-Epitop in dualer Kolokalisation mit CD11b, CD54, CD206, CD289, Faktor XIIIa und HLA-DR, ii) das CD11b-Lead-Epitop in dualer Kolokalisation mit CD15 und CD31, iii) das CD68-Lead-Epitop in dualer Kolokalisation zu CD54 und HLA-DR sowie iv) die duale Kolokalisation von CD11c&HLA-DR. Hieraus ist ersichtlich, dass auch komplex aktivierte Dendritische Zellen und Makrophagen als ein wesentliches, frühes Target der Adalimumab-Therapie bei der Psoriasis einzuschätzen sind.

1.1	Abstract
------------	-----------------

Objective: The study concerned moderate to severe psoriasis under a standard TNF- α -blocking treatment with adalimumab (Humira®). The study goal was to perform a thorough topoproteomic analysis of biopsies of affected and unaffected skin before treatment and during 16 weeks of treatment. The topoproteomic analysis focussed upon markers of capillaries, dendritic cells, macrophages, T-cells, keratinocytes and immunologic activation.

Methodology: The study was designed as an investigator initiated phase IV trial consisting of a monocentric, one-arm treatment of psoriasis patients with adalimumab under inclusion and exclusion criteria corresponding to the approved label. All patients included were adalimumab-naïve. In local anesthesia punch biopsies of 6 mm diameter were taken at baseline from affected (APS) and unaffected (UPS) psoriatic skin and at Week 1 (W1), Week 4 (W4) and Week 6 (W16) from representative areas, originally, i.e. at baseline, affected by psoriasis. Topoproteomic analysis followed the principle of multi epitope ligand cartography (MELC) using a topoproteomic imaging cyclor. Thereby the skin tissue-adapted application platform was used. The corresponding algorithms are specifically adapted to tissue topography of the skin organ and allow a standardized quantification of expression and colocalization in the dimension of PEN (pixel events normalized in relation to 100 μ m skin width).

Patients' cohort: A total of 12 patients was recruited (10 males and 2 females). The age was 42 ± 11 years (minimum of 18 and maximum of 60 years). In 11/12 patients there was a so-called psoriasis type I (early onset disease), i.e. the first manifestation of the disease had occurred before the age of 40 years. PASI was 25.3 ± 10.1 (minimum of 10.8 and maximum of 42.2) at baseline. HLA-C06 type was detected in 6/12 patients. In 1/12 patients there was a positive rheuma factor. An elevation of serum total IgE > 100 kU/L was detected in 5/12 patients as indication for a possible atopic co-constitution.

Results - Clinics:

Efficacy: In 11/12 patients the adalimumab treatment was performed over 16 weeks. In this observation period there was an average decrease of PASI from 25.8 ± 10.5 to 6.2 ± 5.4 , i.e. by 77%. A PASI-50 was reached in all patients, and a PASI-75 in 7/11 patients. PGA changed from very severe / severe at baseline to good/excellent at week 16. The degree of psoriasis-associated itch was monitored on a 10-fold divided visual analogue scale and dropped from 6.8 ± 2.0 at baseline to 0.7 ± 0.8 at week 16. There was a decrease of the impairment of life quality from 14.7 ± 5.3 at baseline to 3.5 ± 2.9 at week 16 (DLQI Finlay & Kahn). All 11 patients having undergone 16 weeks of adalimumab treatment were categorized as treatment responders. - A potential influence of the comedication in terms of an artificial increase of antipsoriatic efficacy of the intervention can be ruled out.

Surrogate markers of inflammation: With regard to peripheral blood and in comparing baseline versus week 16, there was a significant increase of the absolute number of lymphocytes from 1.573 ± 0.349 to 2.175 ± 0.483 and a significant decrease of the absolute number of neutrophil segmented granulocytes from 5.359 ± 1.605 to 3.784 ± 1.290 ($p < 0.05$). The other parameters of the white blood cell count did not show a change. CRP dropped from 9.1 ± 13.9 mg/L at baseline to 2.3 ± 1.89 mg/L at week 16, which was however not a significant effect ($p = 0.140$). ECP (eosinophilic cationic protein) remained unchanged.

Tolerance and safety: Overall we observed one severe adverse event (SAE). This SAE consisted in a decrease of blood thrombocyte levels, which started after the adalimumab injection in week 3. Therefore study medication was early terminated. In the course

thrombocyte levels reached a minimum of 110 Gpt/l and climbed up back to normal reference levels at 10 weeks after the last adalimumab injection at week 3. A reexposition with adalimumab was not undertaken. - Noteworthy, the patient had already formerly (i.e. before the participation in the current study) undergone an episode of thrombocytopenia, at that time due to alcoholism with consecutive hepatopathy and hypersplenism. - The SAE was categorized as of medium severity and as reversible, whereby a possible causal relation to study medication could not be excluded. Thrombocytopenia is known as a potential side effect of adalimumab treatment, i.e. the SAE did not fulfill the criteria of a suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR).

Otherwise, safety and subjective tolerance of adalimumab treatment was excellent in the other 11 patients as documented by clinical and paraclinical parameters.

Results - Topoproteomics (TPX): For TPX analysis we established an antibody-library, which allowed the detection of the following 47 epitopes: CD1a, CD1c, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a, CD11b (high/low), CD11c, CD14, CD15 (= LewisX/granulocytes), CD31 (in endothelia), CD36, CD40, CD45, CD45RA, CD45RO, CD54 (= ICAM I), CD56, CD62P, CD68 (= macrosialin/macrophages, dendritic cells), CD69, CD91, CD120a (= TNF-receptor I), CD120b (= TNF-receptor II), CD123, CD152, CD163, CD194 (= CCR4), CD196 (= CCR6), CD206 (= macrophage mannose receptor), CD207, CD209 (= dendritic cell specific intercellular adhesion molecule 3 grabbing nonintegrin, DC-SIGN), CD289 (= Toll like receptor 9), CD303, CLA, c-myc, factor XIIIa, HLA-DR, IL-23R, podoplanin, slan, SNA1, TIA1, cytokeratin 14 and cytokeratin 17. Referring to the aforementioned patients' cohort and the corresponding adalimumab treatment a *TPX-tabellarium* (size of about 200 pages) was compiled. The tabellarium comprises for the skin and its compartments (epidermis, extracapillary dermis, dermal capillaries) an exact quantification of the total amount of dual collocations/coexpressions of the above mentioned epitopes ($n = 47 \times 46 = 2162$) in terms of a so-called hub analysis. This allows the statistical TPX evaluation i) of affected and unaffected psoriatic skin and ii) of the influence of TNF- α -blocking adalimumab treatment in psoriasis over 16 weeks.

Out of this "voluminous data space" the following single aspects shall be picked out exemplarily. As a *very early treatment effect as of week 1* an ongoing normalization of TIA1&CD11b^{hi} hub-TPX-signature was observed. This indicates activated cytotoxic T lymphocytes being a pivotal, very early target of adalimumab treatment.

As an *early treatment effect as of week 4* there was a normalization of hub-TPX-signatures, which in the untreated psoriasis showed a relatively strong overexpression ($> 10^3$ PEN). These signatures comprised i) the CD209 lead epitope in dual collocation with CD11b, CD54, CD206, CD289, factor XIIIa and HLA-DR, ii) the CD11b lead epitope in dual collocation with CD15 and CD31, iii) the CD68 lead epitope in dual collocation to CD54 and HLA-DR as well as iv) the dual collocation of CD11c&HLA-DR. These results give indications that complexly activated dendritic cells and macrophages belong to the essential, early targets of adalimumab treatment in psoriasis.

2	Methodik
----------	-----------------

2.1	Synopsis des Prüfplans
------------	-------------------------------

<u>Studien-Titel</u> Untersuchung des Haut-Topoproteoms bei Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer Psoriasis unter Therapie mit Adalimumab (Humira®) im Sinne einer Beobachtungsstudie mit minimal-invasiver Entnahme von Hautproben sowie als wissenschaftsgesteuerte Studie (Investigator Initiated Trial = IIT) nach AMG und GCP-Verordnung	
<u>Medikament (Prüfpräparat)</u> Adalimumab (Humira®) als gentechnisch hergestellter TNF-Blocker	<u>Entwicklungsphase: IV</u>
<u>Prüfstelle (Studienzentrum mit ISO-QM-Zertifizierung)</u> - Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor Prof. Dr. med. H. Gollnick) der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg	
<u>Prüfärzte</u> - Univ.-Prof. Dr. B. Bonnekoh (Leitender Oberarzt, Principal Investigator, LKP) - Univ.- Prof. Dr. H. Gollnick (Klinikdirektor)	
<u>Studien-Zielparameter</u> <u>Primär:</u> - Analyse des Topoproteoms des Hautgewebes <u>Sekundär:</u> - Analyse der Veränderung von Psoriasis Area Severity Index (PASI), Physician`s Global Assessment (PGA), Pruritus-Score und Dermatology Life Quality Index (DLQI) (zur Erfassung der Wirksamkeit bzw. von Respondern und ggfs. Non-Respondern) - Erfassen des möglichen Auftretens von unerwünschten Ereignissen jeweils im Verlauf einer Standard-Therapie, gemäß Zulassung, mit s.c. Humira® in einer Dosis von 80 mg, gefolgt von 40 mg 1 Woche später (= Induktionsphase) und dann alle 2 Wochen über insgesamt 16 Wochen mit 4 Wochen Nachbeobachtung (= Follow-up)	
<u>Studien-Design</u> - Prospektive, ein-armige, un-verblindete, nicht-placebo-kontrollierte, monozentrische Studie - Behandlung über 16 Wochen und fakultativ über weitere 4 Wochen der Nachbeobachtung mit Humira® gemäß Zulassung - Entnahme von 6-mm-Hautbiopsien in örtlicher Betäubung vor Therapiebeginn (befallene und unbefallene Haut) sowie zu den Zeitpunkten von Woche 1, Woche 4 und Woche 16 nach Therapie-Beginn (ursprünglich befallene Haut, jeweils repräsentative Areale) für die Topoproteom-Analytik des Hautgewebes - Erfassung der Wirksamkeit der Humira®-Therapie mittels PASI, PGA, anonymisierter Photodokumentation, Pruritus-Score und DLQI - Kontrolle von Verträglichkeit und Sicherheit der Humira®-Therapie insbesondere mittels Anamnese-Erhebung, körperlicher Untersuchung incl. sog. Vitalparameter sowie Bestimmung von Laborparametern bezüglich AE / SAE bei definierten Visiten-Terminen, und zwar beim Screening, unmittelbar vor Beginn der Therapie (= Baseline) sowie zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 nach Therapie-Beginn - Die Topoproteom-Analytik erfolgt in Kooperation mit der diesbezüglich exklusiv	

spezialisierten Revotar Biotech GmbH (CEO Dr. Martin Pöhlchen, Tel +49 3302 202 5041; wissenschaftlicher Kontakt Dr. Raik Böckelmann), Magdeburg, als Tochter-Firma der Revotar Biopharmaceuticals AG 16761 Hennigsdorf/Berlin. Im Projektverlauf wurde diese Analytik von der Nachf.-Fa. TPA Biotech GmbH (GF Hanjo Lindenthal) übernommen.

- 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.

Studien-Population

Erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts mit mittel-schwerer bis schwerer Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. Dies entspricht der gültigen Zulassung von Humira®.

Einschluss-Kriterien

Diese entsprechen der gültigen Zulassung von Humira®, lediglich erweitert um das Kriterium, dass es sich gleichzeitig um „Humira®-naive“ Patienten handelt:

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (s.o.).

- Keine Vorbehandlung mit Humira® in der Vorgeschichte.
- Der Studienteilnehmer/Patient versteht die Studie, ist einwilligungsfähig und kann suffizient kooperieren (einschließlich seiner zeitlichen Verfügbarkeit über die Studiendauer von 20 Wochen).
- Schriftliche Einwilligung.
- Lebensalter von > 18 Jahren.
- PASI > 10 oder Psoriasis-Befall der Körperoberfläche > 10% oder DLQI (nach Finlay & Kahn) > 10.
- Ausschluß einer Tuberkulose durch i) negativen Tb-Interferon-Gamma-Release-Assay (= Tb-IGRA) oder Tuberkulin-Haut-Test und ii) Röntgen-Thorax-Untersuchung, die nicht älter als 6 Monate ist.
- Beachtung der folgenden „Auswaschzeiten“ für Therapien vor Studienbeginn:
 - i) 2 Wochen für differente antipsoriatische Topika (Vitamin D und Analoga, Dithranol, Kortikoide, Teer, Tazaroten),
 - ii) 4 Wochen für konventionelle antipsoriatische Systemtherapeutika (Cyclosporin, Methotrexat, Fumarate, Acitretin),
 - iii) 4 Wochen für UV-Behandlung incl. Balneophototherapie,
 - iv) 3 Monate für Infliximab, Golimumab, Etanercept, und Efalizumab,
 - v) 6 Monate für Ustekinumab, und
 - vi) 6 Monate für eine Prüf-Substanz oder Prüf-Behandlung.
- Bereitschaft und Einverständnis des Studienteilnehmers, dass während der Studien-Medikation keine der obig unter i) bis vi) benannten Therapie-Modalitäten zum Einsatz kommt.
- Im Falle einer Behandlung mit einem Beta-Blocker, ACE-Hemmer, anti-Malaria Medikament (Resochin), Interferon oder Lithium: stabile diesbezügliche Medikation über mindestens 4 Wochen vor dem Beginn der Studien-Medikation.
- Keine vorhersehbare Notwendigkeit einer Impfung mit einem Lebend-Impfstoff in einem Zeitraum von 4 Wochen vor dem Beginn der Studien-Medikation, während der 16 Wochen der Studien-Medikation und während eines nachfolgenden Zeitraums von 8 Wochen.
- Bereitschaft, Sonnenbestrahlung angemessen konstant zu halten und den Gebrauch von

Bräunungsgeräten oder anderen UV-Lichtquellen während der Studie zu vermeiden.
 - Bei Studienteilnehmern weiblichen Geschlechts mit gegebener Gebärfähigkeit Anwendung einer geeigneten Methode zur Empfängnisverhütung unter der Adalimumab-Medikation und bis zu mindestens 5 Monate nach der letzten Injektion.

Ausschluss-Kriterien

Diese entsprechen der gültigen Zulassung von Humira®, lediglich erweitert um das Kriterium, dass gleichzeitig „Humira®-nicht-naive“ Patienten auszuschließen sind (s.o.).

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (d.h. Adalimumab) oder einen der sonstigen Bestandteile von Humira® (Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke).
- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen.
- Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II bis IV).
- HIV-Infektion.
- Hepatitis B oder C in der Vorgeschichte.
- Einnahme von Immunsuppressiva.
- Hinweise für eine demyelinisierende Erkrankung (multiple Sklerose) in der Eigen- bzw. Familien-Anamnese.
- Malignom mit aktuellem Krankheitswert (einschließlich solider Tumore, maligne Erkrankungen der Hämatopoese, lymphoproliferative Erkrankungen, malignes Melanom).
- Unverträglichkeit von Biologics.
- Vormedikation oder aktuelle Medikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin.
- Felty Syndrom oder Splenomegalie in Kombination mit Leukozytopenie in der Vorgeschichte.
- Schwangerschaft.
- Stillzeit.
- Sonstiger Ausschlußgrund nach Ermessen des Prüfarztes.

Abbruch-Kriterien

Absolute Indikationen für eine vorzeitige Beendigung der Studien-Medikation:

- Substantielle klinische Verschlechterung der Psoriasis, definiert als ein PASI-Anstieg um 50% im Vergleich zum Ausgangspunkt zu Beginn der Studien-Medikation.
- Grad 3 Systemtoxizität.
- Grad 4 adverse event (AE) oder serious adverse event (SAE) infolge der Studien-Medikation.
- Schwere Infektion (Grad 3) einschließlich Sepsis.
- Eintritt einer Schwangerschaft.
- Notwendigkeit einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff.
- Rücktritt des Studienteilnehmers von seiner Einwilligung zur Studienteilnahme.

Die Behandlung im Rahmen der Studie kann jederzeit beendet werden unter den folgenden Bedingungen:

- Mangelhafte Compliance des Studienteilnehmers.
- Signifikante Protokoll-Abweichung.
- Gemäß Einschätzung des Prüfers aufgrund schwerwiegender anderer Gründe.

Bei einem Abbruch ist eine adäquate Nachbetreuung des Studienteilnehmers zu gewährleisten.

Patienten-Zahl

Es soll eine Gesamtzahl von 12 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Unter den gegebenen Bedingungen ist die Geschlechterverteilung nicht relevant.

Primärer Endpunkt der Studie

- Dieser ist die antipsoriatische Behandlung der Studienteilnehmer mit einer standardmäßigen, d.h. "in-label" Humira® Medikation über 16 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt wird als klinischer Hauptparameter das individuelle prozentuale PASI-Ansprechen bzw. das PASI-50- und PASI-75-Ansprechen ermittelt.

- Der zentrale Studien-Parameter ist die Analyse des inflammatorischen Topoproteoms im Hautgewebe mittels der Multi Epitop Liganden Cartographie.

Daten-Auswertung (Analyse und Statistik)

Es handelt sich um eine pilotierende Studie mit einer relativ kleinen Fallzahl (s.u.) von n=12, die sich aus der wissenschaftlichen Fragestellung und Gesamtkonstellation ergibt. Der primäre Studien-Parameter ist die topoproteomische Kombinatorik (s.o.).

Hypothese

Das Ziel der Studie ist die Exploration des Unterschieds zwischen befallener und unbefallener psoriatischer Haut und des Wirkmodus von Adalimumab. Diesbezüglich werden hinsichtlich der topoproteomischen Kombinatorik die folgenden Hypothesen getestet.

- H0: Es gibt keinen Unterschied im mittleren PEN (Pixel Events Normalized) zwischen befallener und unbefallener psoriatischer Haut

- H1: Es gibt einen Unterschied im mittleren PEN (Pixel Events Normalized) zwischen befallener und unbefallener psoriatischer Haut

Diese Hypothesen erlauben die Identifikation von Psoriasis-relevanten Markern, welche geeignet sind, den Wirkmodus von Adalimumab zu analysieren.

Rationale für die Fallzahl

Die Berechnung der Power der Studie beruht auf Ergebnissen einer früheren Studie bei Patienten mit einer milden bis moderaten Psoriasis (EudraCT-Nr. 2008-000197-20). Dabei betrug für ausgewählte Gruppen von Markern mit Relevanz für die Psoriasis das Verhältnis der Standardabweichung zum mittleren Unterschied zwischen befallener und unbefallener Psoriasis-Haut zwischen 0,4 und 0,8 für das Kompartiment der dermalen Kapillaren und der extrakapillären Dermis. Für das Kompartiment der Epidermis wurde ein Verhältnis zwischen 0,3 und 0,5 beobachtet. Unter der Annahme des ungünstigsten Verhältnisses von 0,8 ergibt sich eine mindestens 98%ige Power, um einen signifikanten Unterschied im mittleren PEN zwischen befallener und unbefallener Haut bei 12 Patienten unter Verwendung eines gepaarten Testes auf einem Signifikanz-Niveau von 0,05 zu erfassen.

Statistische Methoden

Klinische Variablen wie PASI50, PASI75 und PGA werden bei jeder Visite bis zur Woche 16 und beim Follow-up bei Woche 20 bestimmt. Kontinuierliche Variablen werden typabhängig zusammengefaßt mit Mittelwert und Standardabweichung. Für die dichotomischen Variablen PASI50 und PASI75 erfolgt eine Listung des Prozentsatzes der Patienten mit einer entsprechenden PASI-Verbesserung von 50% oder 75%. Für kategorisierte Variablen werden Häufigkeitstabellen bzw. ein sog. deskriptives Line Listing erstellt.

Sämtliche Topoproteom-Daten, wie sie sich aus der Messung der Biopsien zu den Studienzeitpunkten Woche 0, 1, 4 und 16 ergeben, werden zusammenfassend analysiert. Dabei wird die Expression von Einzelepitopen und insbesondere sämtlicher dualer Epitop-Koexpressionen untersucht. Die Differenz der Epitop-Expression (in der Dimension PEN) zwischen befallener und unbefallener Psoriasis-Haut wird mittels eines gepaarten t-Tests analysiert, um geeignete Marker für die Charakterisierung psoriatisch befallener Haut zu detektieren. Gleichzeitig erfolgt ein Vergleich der Marker im Behandlungsverlauf über die Zeitpunkte Woche 1, Woche 4 und Woche 16.

Die Sicherheits-Laborparameter werden deskriptiv dargestellt.

Studien-Medikation

- Bei dem Prüfpräparat handelt es sich um Adalimumab, d.h. Humira® und zwar als 40 mg Fertigspritze. Dies ist ein bereits zugelassenes Medikament, welches im Rahmen dieser Studie ausschließlich innerhalb der Zulassungsindikation zum Einsatz kommt (s.o.).
- Zur inerten Hautpflege wird den Patienten Cetaphil® Creme zur Verfügung gestellt.
- Diese Medikation wird vom Drittmittel-Geber finanziert.

Zusammenfassende Nutzen-/Risiko-Bewertung

- 1) Humira® wird exakt in der zugelassenen Indikation eingesetzt (s.o.). Die damit verbundenen Risiken sind - wie in der Fachinformation ausgewiesen - allgemein bekannt. Dementsprechend wird der Studienteilnehmer detailliert aufgeklärt (Patienten-/Studienteilnehmer-Information). Nach heutigem Kenntnisstand (gemäß Fachinformation) ermöglicht eine Humira®-Behandlung für einen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis unter Beachtung der Kontraindikationen in 70,9 bis 79,6% der Fälle eine nebenwirkungsarme und substantielle Besserung oder sogar weitgehende bzw. gänzliche Abheilung des Hautbefundes im Sinne des Erreichens eines PASI-75 innerhalb von 16 Wochen. Dies entspricht einer grundsätzlich positiven Risiko-Nutzen-Bewertung dieser Therapie.
- 2) Bei der Entnahme der Hautbiopsien für die Topoproteom-Analyse handelt es sich um eine minimal-invasive Maßnahme, wie sie in der Dermatologie eine gängige, alltägliche, häufig durchgeführte Praxis ist, um Hautgewebszylinder insbesondere für eine erforderliche dermatohistologische Diagnostik zu gewinnen.
Das Vorgehen umfasst im einzelnen: Desinfektion und steriles Abdecken des Hautareals, subkutane Injektion des Lokalanästhetikums, Haut-Entnahme mittels einer 6-mm-Einmal-Stanze, Defekt-Verschluss mit 2 Einzelknopfnähten, steriler Wundverband. Nach 14 Tagen werden die Fäden gezogen (, was - falls resorbierbares Nahtmaterial fakultativ verwendet wird - sich erübrigt). Die bei diesem Eingriff der Hautbiopsie-Entnahme gegebenen, möglichen - insgesamt als sicherlich gering einzuschätzenden - Nebenwirkungen und Risiken werden detailliert in der Patienten-/Studienteilnehmer-Information dargelegt.
- 3) Bei den Blutentnahmen zur Routine-Kontrolle der Laborparameter bzw. zur Durchführung des Tb-IGRA, dem Tuberkulin-Haut-Test und der ggfs. erforderlichen Röntgen-Thorax-Untersuchung (letzte zum Tbc-Ausschluß, s.o.) handelt es sich um - im Rahmen einer Standard-Humira®-Therapie - etablierte diagnostische Maßnahmen, wie sie in der Medizin ein generell übliches, sehr häufig praktiziertes Vorgehen darstellen, welches als sehr risikoarm einzuschätzen ist. Für die zu gewinnenden Blutproben mit einem Volumen von jeweils insgesamt nicht mehr als 20 ml erfolgt - nach üblichem Stauen mit einem am Oberarm anzulegenden Stauschlauch - am Unterarm (vorzugsweise in der Ellenbeuge) die Venen-Punktion nach entsprechender Hautdesinfektion und mit nachfolgendem Anlegen eines sterilen Wundschnellverbands.
- 4) Bei der für den Studienteilnehmer fakultativ möglichen Hautpflege (mittels der arzneiwirkstoff-freien Cetaphil® Creme) handelt es sich um eine blande, inerte Maßnahme, die weder den Charakter eines Prüfpräparates, noch einer Intervention besitzt. Dabei ist anzumerken, dass diese Cetaphil®-Creme zwar frei verkäuflich ist, im Rahmen dieses Studienprotokolls den Studienteilnehmern aber unentgeltlich zur Verfügung gestellt wird. Die Inhaltsstoffe von Cetaphil® Creme sind: Aqua, Petrolatum, Glyceryl Polymethacrylate, Dicaprylyl Ether, Glycerin, Dimethicone, Glyceryl Stearate, Prunus Dulcis, Cetyl Alcohol, Peg-30 Stearate, Benzyl Alcohol, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Benzaldehyde, Dimethiconol, Disodium Edta, Lactic Acid, Methylparaben, Phenoxyethanol, Propylene Glycol, Propylparaben, Sodium Hydroxide, Tocopherol, Tocopheryl Acetate. Im Falle einer möglichen Allergie auf einen dieser Creme-Bestandteile erfolgt alternativ die Verwendung einer entsprechend allergen-freien, arzneiwirkstoff-freien Pflege-Creme/-Salbe (z.B. Vaselinum album DAB).

Aufwandsentschädigung

Die Prüfungsteilnehmer erhalten eine angemessene Aufwandsentschädigung von € 50,- pro Biopsie.

Monitoring

- Es erfolgt ein In-house-Monitoring.
- Dieses Monitoring sieht vor, dass im Verlauf der Studie die Übertragung sämtlicher Source Data in das CRF von unabhängiger Seite auf Korrektheit überprüft wird.

Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung

- Die Studienteilnehmer werden über 16 Wochen mit dem Prüfpräparat behandelt (s.o.). Während der folgenden 4 Wochen im Rahmen des Follow-up der klinischen Prüfung ist eine Weiterbehandlung mit Humira® fakultativ möglich, und zwar in erster Linie in Abhängigkeit von der Wirksamkeit dieser Therapie.
- Im Anschluß hieran kann die Humira®-Therapie nach Maßgabe der Prüfer bzw. dann behandelnden Ärzte und in Abstimmung mit dem Patienten beendet oder aber auch fortgesetzt werden. Dies geschieht dann also unter den Bedingungen und im Rahmen des Zulassungsstatus von Humira® sowie außerhalb der klinischen Studie.
- Je nach den individuellen Gegebenheiten wird in Abstimmung mit dem Prüfungsteilnehmer/Patienten entschieden, ob dieser in der weiteren dermatologischen Mitbetreuung bzw. Betreuung der Universitäts-Hautklinik Magdeburg verbleibt oder an eine ggfs. komplett auswärtige ärztliche Weiterbetreuung überwiesen bzw. rücküberwiesen wird.
- Die Prüfer und die Universitäts-Hautklinik Magdeburg bieten zu jedem Zeitpunkt nach dem Ende der klinischen Prüfung eine weitere umfassende dermatologische Betreuung und Mitbetreuung auf Wunsch des Prüfungsteilnehmers/Patienten bzw. auf Veranlassung auswärtiger Ärzte an.

2.2	Flussdiagramm zum Ablauf der klinischen Prüfung
------------	--

Tab. Kap.2-1: Ablauf der TOTAL-Studie in der Übersicht.

	Scree-ning	Erste Hu-mira®-Injek-tion	Woche					Nach-beob-achtung (Follow-up)
			Woche 0	Woche 1	Woche 4	Woche 8	Woche 12	
Patienten-Interview	X							
Aufklärung & Einwilligung	X							
Humira®-Behandlung		Gemäß Zulassung: d.h. s.c. Applikation von 80 mg als Startdosis, gefolgt von 40 mg 1 Woche später (= Induktionsphase) und dann alle 2 Wochen, nach ärztlicher Anleitung i.a. durch den Studien-Teilnehmer selbst. Fakultative Fortsetzung der Therapie nach der Injektion in Woche 15.						
Visiten	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8
Anamnese	X							
Zwischen-Anamnese		X	X	X	X	X	X	X
DLQI	X	X					X	X
PASI, PGA	X	X	X	X	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung incl. Vital-Parameter	X	X	X	X	X	X	X	X
Körpergewicht	X						X	
Blut Routine-Parameter*	X			X	X	X	X	X
Urin Analyse	X			X	X	X	X	X
HIV-Test, Hepatitis-B,C-Serologie, HLA-cw6, CCP, Rheuma-Faktor, ANA	X							
Serum-Rückstellprobe	X						X	X
Röntgen-Thorax (falls nicht innerhalb der letzten 6 Monate bereits erfolgt)	X							
Tb Test bzw. IGRA	X							
6 mm große Haut-Biopsie in Lokalanästhesie für Topoproteom-Analyse (TPX)		2x	1x	1x			1x	
Anonymisierte Photo-Dokumentation		X	X	X	X	X	X	

Kommentar: im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studie werden die "Woche 16 Parameter" erhoben und es erfolgt ein Follow-up 4 Wochen später.

*Blut Routine Parameter = Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter (ALAT, ASAT, gamma-GT, Bilirubin), Entzündungsparameter (ESR = BSG, CRP), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff)

2.3	Topoproteom Analyse (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 - Zell-Interaktionen und -Funktionen zu analysieren. Das Grund-Prinzip 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* (Abb. Kap.2-1). 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 Objektiv-Vergrößerung. Dabei entspricht ein Pixel einer Fläche von 450 x 450 nm² bei einer gewählten 20x Objektiv-Stärke.

Die anschließende experten-basierte Binarisierung (als ein 0/1 Code) bzw. Trinarisierung (fehlende, schwache (*lo*) und starke (*hi*) Signalexpression, Abb. Kap.2-2) 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 hautorgan-spezifischen Adjustierung eine Orientierung des Hautgewebeschnitts mit horizontaler Ausrichtung der Basalmembranzzone erforderlich, wobei gleichzeitig eine Normalisierung auf eine horizontale Hautbreite von 100 µm 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:

- Epidermis
- extra-kapilläre Dermis
- dermale Kapillaren

Diese Kompartimentierung ist in Abb. Kap.2-3 dargestellt.

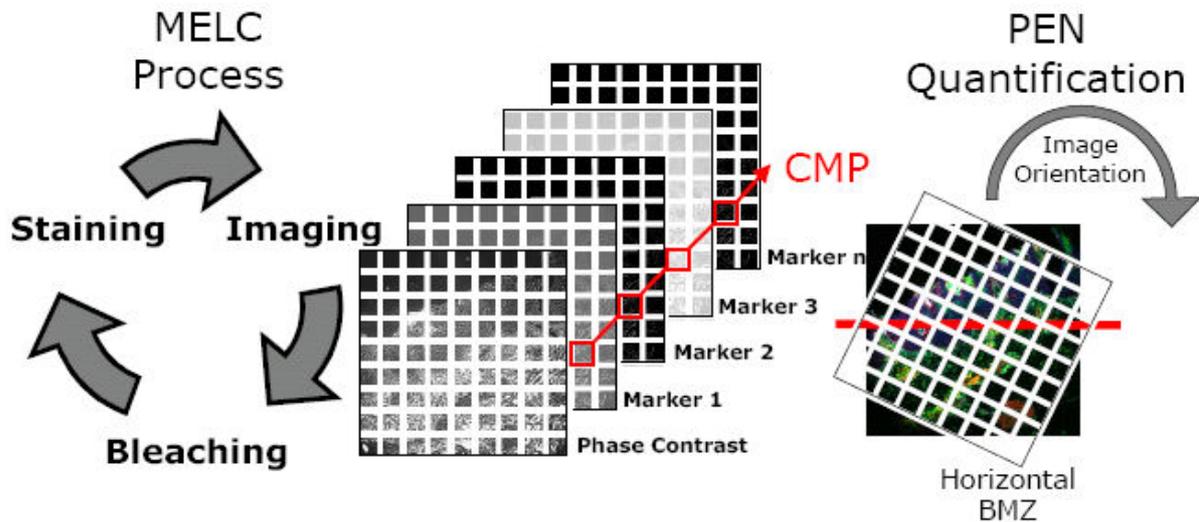


Abb. Kap.2-1: Fluß-Diagramm zur Illustrierung des Prinzips der *Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) Robot Technology* [W. Schubert] als Grundlage für die Topoproteom Analyse. Ein Gewebeschnitt wird zunächst dem Grundprozeß eines iterativen Zyklus aus 1) Inkubation mit einem Fluorophor-markierten 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 computervisualistisch dargestellt werden können. In einer Hautorgan-spezifischen 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.

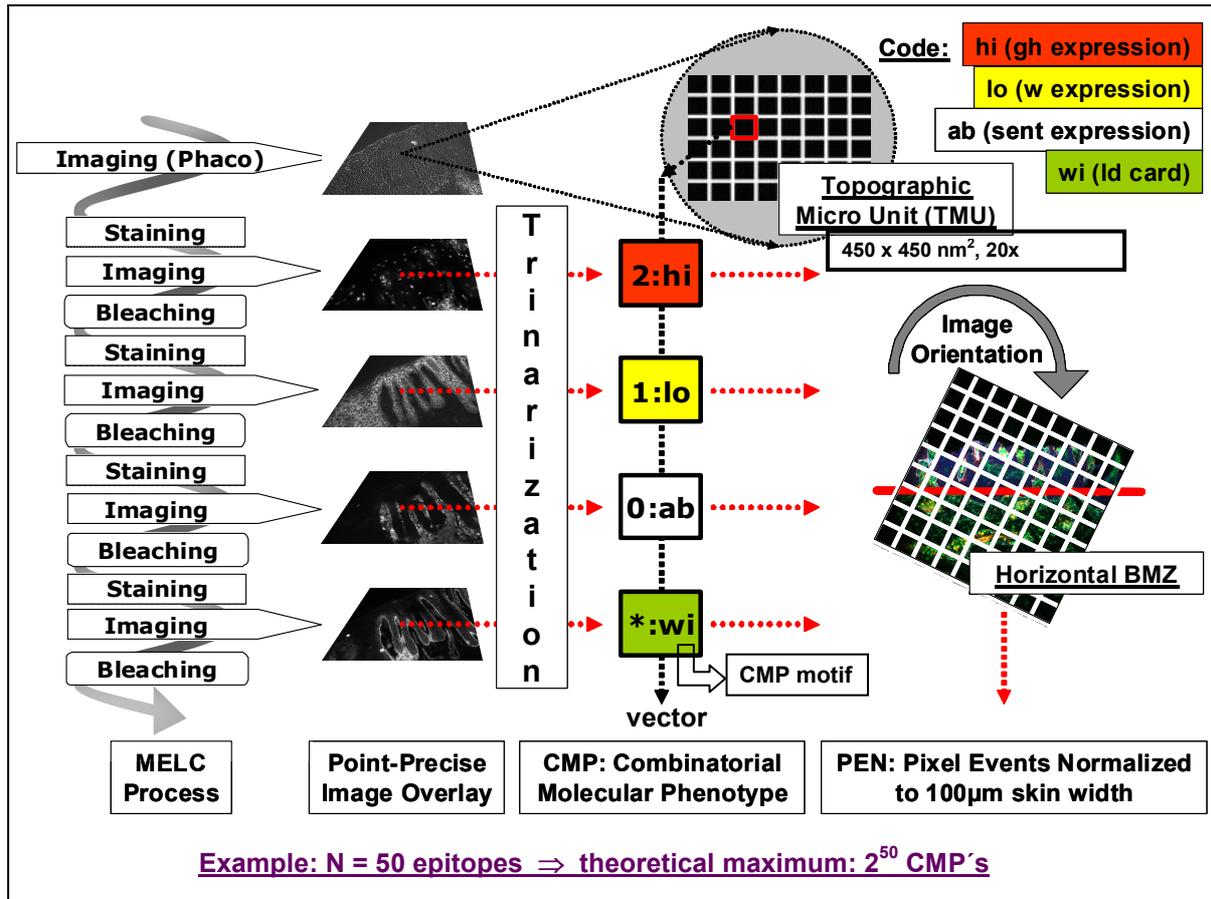


Abb. Kap.2-2: Variation der Hautgewebe-adaptierten Anwendungsplattform der *Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) Robot Technology* im Sinne einer Trinarisierung.

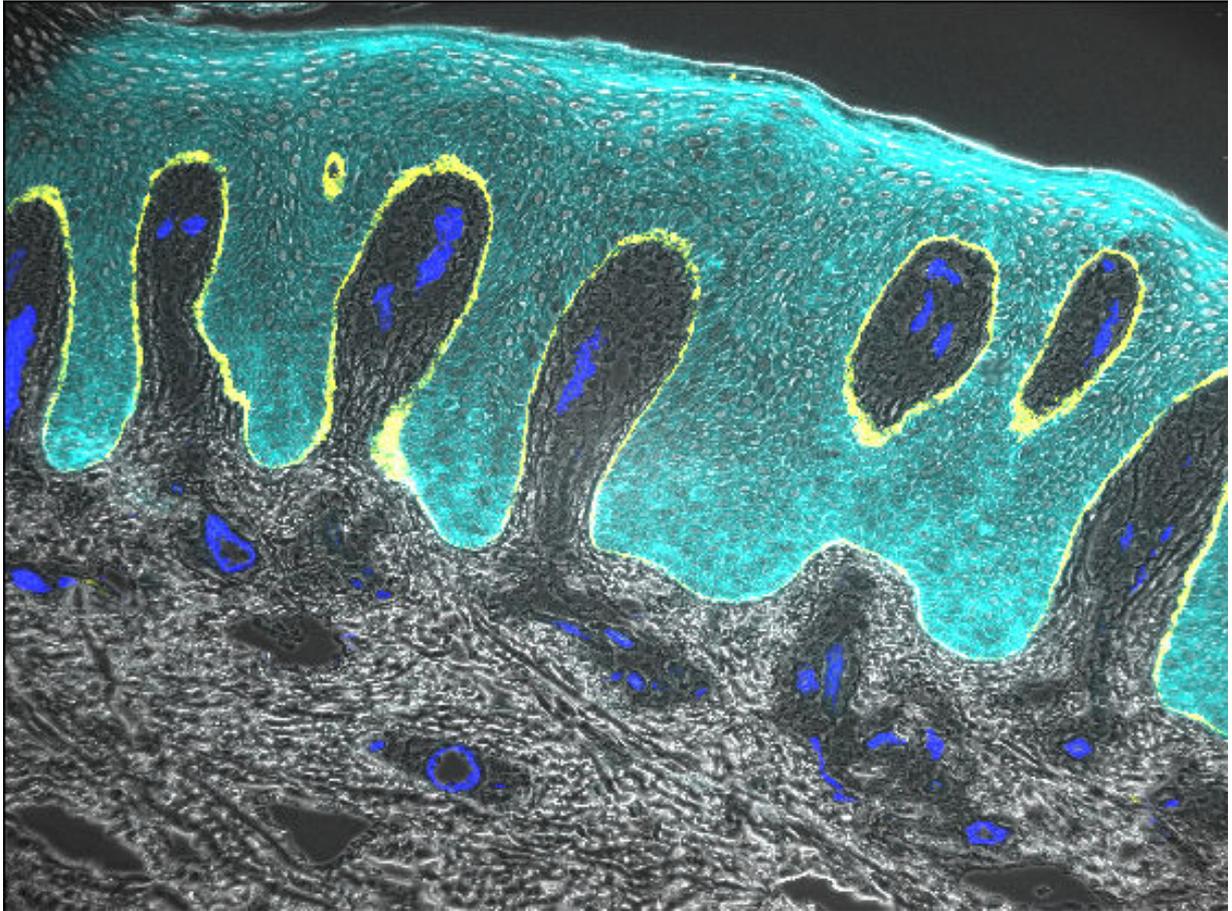


Abb. Kap.2-3: Kompartimentierung des Hautorgans durch Verwendung entsprechender CMP-Motiv-Masken in 1) Epidermis (grün), 2) extra-kapilläre Dermis (Phasenkontrast) und 3) dermale Kapillaren (blau).

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 kryokonserviert. Die Einfrierprozedur beinhaltete das Umschließen der Gewebeproben mit einem Einfriermedium (Shandon Cryomatrix, Anatomical Pathology International, Runcorn (Cheshire), Großbritannien) in einer Aluminium-Kassette. Die oben offene Kassette mit der darin – in standardisierter Orientierung - platzierten Gewebeprobe wurde in einen Container mit -26°C vorgekühltem 2-Methylbutan gegeben, der dann in einem Flüssigstickstoffbad für 60 Sekunden weiter abgekühlt wurde. Die Lagerung der so eingefrorenen Gewebeproben erfolgte bei -80°C.

2.3.3	Anfertigung von Gefrierschnitten
--------------	---

An einem Cryotom wurden bei -22°C Gefrierschnitte mit einer Dicke von 4 µm angefertigt. Diese Gefrierschnitte wurden auf silanisierte Glaträger 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 Aceton-cryo-fixiert bei -26°C, mit anschließender 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). Anschließend wurde der Gewebeschnitt mit dem unmarkierten Antikörper gegen Zytokeratin 17 (siehe Tab.Kap.2-2) für 30 min inkubiert und dann mit PBS gespült (30x).

Alle folgenden Antikörper-Schritte erfolgten vollautomatisiert in einem Toponome Image Cycler, TPA Biotech 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, nachfolgend 30x PBS-Spülung, 3) dem Imaging (Phasenkontrast und Fluoreszenz) unter Verwendung eines 20x Objektivs mittels CCD-Kamera und 4) einem Anregungswellenlängen-spezifischen photonischem Bleichen der Fluoreszenz der Antikörpermarkierungen. Dieser Mess-Zyklus wurde für alle 48 Antikörper (siehe Tab.Kap.2-2) sukzessive auf demselben Gewebeschnitt angewendet. Dabei

wurde im ersten Zyklus ein fluoreszenzmarkierter Sekundär-Antikörper gegen den unmarkierten Zytokeratin-17-Antikörper verwendet (s.o.). Ansonsten wurden nur Primär-Antikörper mit direkter FITC oder PE Markierung eingesetzt. Nach Abschluss des letzten Zyklus erfolgte eine HE-Färbung mit Hämalaun 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 sog. Stapel.

Experten-basiert erfolgte dann die horizontale Ausrichtung der Images entlang der Basalmembranzone und die Schwellensetzung im Sinne einer Binarisierung bzw. Trinarisierung. 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 erstellt durch Wahl entsprechender CMP-Motive, wie folgt:

Epidermis: Expression von Zytokeratin 14, Zytokeratin 17, CD138 oder CD324

Kapillaren: Expression von Aktin, CD29, CD31, CD34 oder CD62P (außerhalb der Epidermis)

Dermis: Restfläche nach Subtraktion der Epidermis und der Kapillaren von der Gesamthaut-Fläche

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

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

Tab. Kap.2-2: Im Rahmen der TOTAL-Studie wurden zur TPX-Analyse die folgenden Antikörper eingesetzt, um insgesamt 48 Epitope zu detektieren.

Nr.	Antikörper	Klon	Filter	Schwellen	Verdünnung	Isotyp	Species
1	Aktin	1A4	FITC	1	1:960	IgG2a	Maus
2	c-myc	9E10	FITC	1	1:120	IgG1	Maus
3	CCR4	205410	FITC	1	1:10	IgG2b	Maus
4	CCR6	11A9	PE	1	1:60	IgG1 κ	Maus
5	CD 1a	NA1/34	PE	1	1:24	IgG2a κ	Maus
6	CD 1c	M241	FITC	1	1:60	IgG1 κ	Maus
7	CD 2	39C1.5	FITC	1	1:15	IgG2a	Ratte
8	CD 3	UCHT1	PE	1	1:240	IgG1 κ	Maus
9	CD 4	OKT4	PE	1	1:240	IgG2b κ	Maus
10	CD 7	8H8.1	PE	1	1:40	IgG2a	Maus
11	CD 8a	RPA-T8	PE	1	1:80	IgG1 κ	Maus
12	CD 11a	25.3	PE	1	1:20	IgG1	Maus
13hi, 14lo	CD 11b	BEAR1	FITC	2	1:10	IgG1	Maus
15	CD 11c	B-ly6	PE	1	1:20	IgG1 κ	Maus
16	CD 14	61D3	PE	1	1:120	IgG1 κ	Maus
17	CD 15	AHN1.1	FITC	1	1:60	IgM	Maus
18	CD 31	158-2B3	FITC	1	1:240	IgG1	Maus
19	CD 36	FA6.152	FITC	1	1:48	IgG1	Maus
20	CD 40	3/23	FITC	1	1:40	IgG2a	Ratte
21	CD 45	T29/33	PE	1	1:120	IgG1 κ	Maus
22	CD 45RA	ALB11	PE	1	1:40	IgG1	Maus
23	CD 45RO	UCHL1	FITC	1	1:10	IgG2a	Maus
24	CD 54	84H10	PE	1	1:240	IgG1	Maus
25	CD 56	NCAM16.2	PE	1	1:70	IgG2b	Maus
26	CD 62P	AK-6	FITC	1	1:20	IgG1	Maus
27	CD 68	KP1	FITC	1	1:60	IgG1 κ	Maus
28	CD 69	TP1.55.3	PE	1	1:60	IgG2b	Maus
29	CD 91	---	PE	1	1:120	IgG1	Maus
30	CD120a	H398	PE	1	1:10	IgG2a	Maus
31	CD120b	4D1B10(MR2-1)	PE	1	1:30	IgG1	Maus
32	CD123	6H6	FITC	1	1:10	IgG1	Maus
33	CD152	BNI3	PE	1	1:10	IgG2a	Maus
34	CD163	5C6-FAT	FITC	1	1:40	IgG1	Maus
35	CD206	15-2	FITC	1	1:10	IgG1 κ	Maus
36	CD207	DCGM4	PE	1	1:120	IgG1	Maus
37	CD209	9E9A8	FITC	1	1:10	IgG2a κ	Maus
38	CD303	AC144	PE	1	1:10	IgG1	Maus
39	CLA	HECA-452	FITC	1	1:10	IgM κ	Ratte
40	Zytokeratin 14	LL002	FITC	1	1:80	IgG3	Maus
41	FactorXIIIA	---	FITC	1	1:240	IgG	Schaf
42	HAM*	poly	PE	1	1:100	IgG	Pferd
43	HLA-DR	Immu357	PE	1	1:20	IgG1	Maus
44	IL-23R	218213	FITC	1	1:10	IgG2b	Maus
45	Podoplanin	NZ-1.3	PE	1	1:120	IgG2a	Ratte
46	Slan	DD-1	PE	1	1:10	IgM	Maus
47	SNA1	---	FITC	1	1:240	Lectin	Holunder
48	TIA1	2G9A10F5	PE	1	1:480	IgG1 κ	Maus
49	TLR9	---	FITC	1	1:240	IgG1	Maus

*HAM zur Sekundärmarkierung von Zytokeratin 17 (Ks17.E3, pur, 1:20, IgG2b, Maus)

2.3.7	Biologische Bedeutung der von den Antikörpern detektierten Epitope
--------------	---

Tab. Kap.2-3: Mit der TPX-Antikörper-Bibliothek detektierte Epitope (in alphanumerischer Reihenfolge) und Kurz-Charakterisierung ihrer biologisch-funktionellen Bedeutung.

Epitop	Synonym	Zelltyp	Funktion des Epitops	
CD1a		Dendritische Zellen, Langerhanszellen	Antigenpräsentation	
CD1c			Mediierung der Präsentation von primär Lipid- oder Glykolipid-Antigenen des Selbst oder mikrobiellen Ursprungs an T-Zellen.	
CD2	SRBC, T11	T-Zellen	Adhäsion, T-Zell-Aktivierung	
CD3	T3E, TCRE	T-Zellen	Signaltransduktion, T-Zell-Rezeptor (TCR)	
CD4		TH-(T-Helfer-)Zellen	Bindung von MHC-II	
CD7	GP40, Leu-9, Tp40, TP41	Blut-Stammzellen, Subpopulation von T-Zellen	Signaltransduktion	
CD8	Leu2, MAL, p32	CTL = zytotoxische T-Zellen, T-Suppressorzellen	Bindung von MHC-I	
CD11a		alle Leukozyten	Zelladhäsion über ICAM-1	
CD11b		diverse Leukozyten	Zelladhäsion, Vermittlung der Phagozytose	
CD11c		Phagozyten	Aktivierung	
CD14		Monozyten	Bindung von Lipopolysacchariden	
CD15	SSEA-1, LewisX	Granulozyten	Ligand für Selektine	
CD31		Endothelzellen		
CD36		Monozyten		
CD40		Makrophagen (, B-Zellen)	Aktivierung	
CD45		alle Leukozyten	Tyrosinphosphatase, zwei unterschiedliche Isoformen mit unterschiedlich enger Assoziation zum TCR (RA = gering, RO = stark)	
CD45RA		Naive T-Zellen		
CD45RO		Gedächtnis (memory) T-Zellen		

CD54	ICAM-1	Endothelzellen, Immunzellen	Glykoprotein, Interaktion mit Integrinen CD11a/CD18 und CD11b/CD18	
CD56	NCAM	NK-Zellen	Adhäsion	
CD62P	Granule membrane protein 140 kDa (GMP-140), P-Selectin	Endothelien		
CD68	Macrosialin, SCARD1, GP110	Makrophagen, Dendritische Zellen		
CD69	Early T-cell activation antigen p60	Aktivierte T-Zellen (und B-Zellen), Makrophagen, Neutrophilen, NK-Zellen	Costimulation	
CD91	Low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1)	Diverse Zelltypen, darunter Makrophagen, Fibroblasten, Adipozyten	U.a. involviert in der Endozytose und Phagozytose apoptotischer Zellen.	
CD120a	TNF-Rezeptor Typ 1 (TNFR1), 55 kDa Subunit des TNF- α -R			
CD120b	TNF-Rezeptor Typ 2 (TNFR2), 75 kDa Subunit des TNF- α -R			
CD123	Interleukin-3 Receptor Subunit alpha (IL3RA)			
CD152	CTLA-4. Ly56	Aktivierte T-Zellen (und B-Zellen)	Rezeptor für B7, negativ-Regulator der T-Zell-Aktivierung	
CD163	Ber-MAC3	Monozyten, Dendritische Zellen	Macrophage pattern recognition receptor for bacteria. Crosslinking von CD163 verursacht Produktion inflammatorischer Mediatoren (NO, TNF- α , IL1- β , IL10).	
CD194=CCR4	CC-Chemokine receptor 4,	Diverse Zelltypen, darunter Dendritische Zellen, Endothelien, Eosinophile, Basophile, Keratinozyten, Makrophagen, Mast-Zellen, Monozyten, Neutrophile, NK-Zellen, regulatorische T-Zellen und TH2 Zellen		
CD196=CCR6	CC-Chemokine receptor 6, CD196	Lymphozyten, Keratinozyten	Interaktion mit Beta-Defensinen.	

CD206	Macrophage Mannose Receptor (MMR)	Dendritische Zellen, Makrophagen, Endothelien.	Pattern recognition receptor of the innate immune system.	
CD207	Langerin	Langerhans Zellen	Endocytischer Rezeptor, der die Bildung von Birbeck Granula induziert.	
CD209	Dendritic Cell (DC)-specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3) grabbing nonintegrin (DC-SIGN)	Dendritische Zellen (DC)	Beeinflussung von Adhäsion und Migration von DC und somit Aktivierung von T-Zellen. Involvierung in der Fixierung und Internalisierung mikrobieller Pathogene.	
CD289	Toll-like receptor-9 (TLR9)	Dendritische Zellen, Monozyten, NK-Zellen (und B-Lymphozyten)	Pathogen-Erkennung. Aktivierung der Innate Immunity. Erkennung von nicht-methylierten CpG Dinucleotiden.	
CD303	Blood dendritic cell antigen 2 (BDCA2)	Plasmacytoide dendritische Zellen (sog. DC2 cells), welche IFN- α produzieren.		
CLA	Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen		Homing-Funktion	
c-myc		u.a. Lymphozyten	Transkriptionsfaktor mit allgemein Expressionsverstärkender Wirkung	
FactorXIIIA		dermale Dendritische Zellen		
HLA-DR			HLA Klasse II Antigen als inflammatorischer Marker	
IL-23R	Rezeptor für Interleukin 23			
Podoplanin	PDPN, T1A	Lymphkapillaren, Keratinozyten		
Slan	6-sulfoLacNac	Dendritische Zellen		
SNA1	Sambucus Nigra Lectin (SNA) Bindungsstelle		Inhibierung der zellfreien Proteinsynthese	
TIA1	T-cell-restricted intracellular antigen-1	Zytotoxische T-Zellen		

Zytokeratin 14		Keratinozyten (= KC)	Mitglied der Typ I Keratin-Familie.	
Zytokeratin 17		Keratinozyten (= KC)	In interadnexiellen KC entzündungs-abhängige Aufregulation	

2.3.8	Umfang der Proben für die TPX-Analyse und Kennzeichnung
--------------	--

In die TPX-Analyse sind Hautbiopsien von 12 Patienten eingegangen. Dabei wurden von den Patienten die Hautbiopsien gemäß Prüfplan, wie in Tab. Kap.2-4 dargelegt, zu vier Zeitpunkten und entsprechend charakterisierten Hautarealen entnommen, so dass sich insgesamt 5 Bedingungen ergaben.

Tab. Kap.2-4: Kennzeichnung der Proben.

Bezeichnung der Bedingung als Abkürzung	Zeitpunkt	Klinische Charakterisierung des Hautareals
APS (<u>a</u> ffected <u>p</u> soriatic <u>s</u> kin)	Baseline	Psoriatisch befallene Haut
UPS (<u>u</u> n-affected <u>p</u> soriatic <u>s</u> kin)	Baseline	Haut ohne klinische Psoriasiserscheinungen
W01 (<u>w</u> eek 01)	Woche 1	Zum gegebenen Zeitpunkt repräsentatives Areal, welches zum Zeitpunkt Baseline psoriatisch befallen gewesen war
W04 (<u>w</u> eek 04)	Woche 4	
W16 (<u>w</u> eek 16)	Woche 16	

Insgesamt wurden ausgehend von den vorgenannten Hautbiopsien 66 einzelne Proben der TPX-Analyse unterzogen (siehe Tab. Kap.2-5).

Tab. Kap.2-5: Bezeichnung der im Rahmen der TOTAL-Studie einer TPX-Analyse unterzogenen n = 66 Proben, welche von insgesamt 59 Hautbiopsien von 12 Patienten stammen. Zusammengehörige Proben, die aus einer Biopsie und einer Gruppe, d.h. Untersuchungsbedingung stammen sind grau unterlegt.

Gewebeprobe (Pat. Nr.)	Gruppe	Analyse Nr.	TPX Nr.
TOTAL-01	APS	10283	12146
TOTAL-01	APS	10283	12147
TOTAL-01	UPS	10277	12095
TOTAL-01	W01	10274	12140
TOTAL-01	W04	10283	12162
TOTAL-01	W04	10283	12163
TOTAL-01	W16	10285	12141
TOTAL-02	APS	10286	12103
TOTAL-02	UPS	10277	12093
TOTAL-02	W01	10277	12090
TOTAL-02	W04	10280	12145
TOTAL-02	W16	10274	12136
TOTAL-03	APS	10279	12150
TOTAL-03	UPS	10279	12097
TOTAL-03	W01	10279	12104
TOTAL-03	W04	10280	12142
TOTAL-03	W16	10279	12105
TOTAL-04	APS	10279	12098
TOTAL-04	UPS	10279	12099
TOTAL-04	W01	10279	12106
TOTAL-04	W04	10280	12143
TOTAL-04	W16	10287	12166
TOTAL-04	W16	10287	12167
TOTAL-05	APS	10280	12120
TOTAL-05	UPS	10280	12121
TOTAL-05	W01	10280	12132
TOTAL-05	W04	10287	12160
TOTAL-05	W04	10287	12161
TOTAL-05	W16	10280	12133
TOTAL-06	APS	10283	12171
TOTAL-06	UPS	10285	12127
TOTAL-06	W01	10283	12148
TOTAL-06	W01	10283	12149
TOTAL-06	W04	10280	12153

Gewebeprobe (Pat. Nr.)	Gruppe	Analyse Nr.	TPX Nr.
TOTAL-06	W16	10285	12129
TOTAL-07	APS	10322	12380
TOTAL-07	UPS	10316	12385
TOTAL-07	W01	10316	12228
TOTAL-07	W04	10316	12190
TOTAL-07	W04	10316	12391
TOTAL-07	W16	10316	12229
TOTAL-08	APS	10318	12182
TOTAL-08	UPS	10318	12387
TOTAL-08	W01	10322	12192
TOTAL-08	W04	10318	12392
TOTAL-08	W16	10318	12410
TOTAL-09	APS	10324	12404
TOTAL-09	UPS	10324	12405
TOTAL-09	W01	10324	12364
TOTAL-09	W04	10324	12224
TOTAL-09	W16	10324	12406
TOTAL-10	APS	10323	12439
TOTAL-10	UPS	10323	12187
TOTAL-10	W01	10323	12366
TOTAL-10	W04	10323	12225
TOTAL-10	W16	---	---
TOTAL-11	APS	10322	12390
TOTAL-11	UPS	10322	12394
TOTAL-11	W01	10322	12368
TOTAL-11	W01	10322	12408
TOTAL-11	W04	10325	12376
TOTAL-11	W16	10322	12369
TOTAL-12	APS	10325	12378
TOTAL-12	UPS	10325	12379
TOTAL-12	W01	10325	12382
TOTAL-12	W04	10323	12436
TOTAL-12	W16	10325	12383

3	Ergebnisse – Klinischer Teil
----------	-------------------------------------

3.1	Patienten-Kollektiv
------------	----------------------------

3.1.1	Anzahl der Studienpatienten und Zeitraum der Studienmedikation
--------------	---

Insgesamt wurden 12 Patienten in die Studie eingeschlossen (siehe Tab. Kap.3-1). Bei all diesen Patienten wurde die Studienmedikation begonnen. Der erste Patienten-Einschluß („first patient in“) datiert auf den 04.03.2011. Die letzte Patienten-Entlassung aus der Studie („last patient out“) erfolgte am 28.06.2012.

Tab. Kap.3-1: TOTAL-Studie: Wesentliche Termine & Daten.

Wesentliche Termine & Daten

Patient Nr.	Datum Einwilligung	Datum Baseline Visite	Datum Letzte Visite (=Ende Follow-up)
1	04.03.2011	04.03.2011	12.08.2011
2	11.04.2011	27.04.2011	13.09.2011
3	28.04.2011	09.05.2011	26.09.2011
4	09.05.2011	28.04.2011	15.09.2011
5	13.05.2011	13.05.2011	30.09.2011
6	10.06.2011	10.06.2011	28.10.2011
7	20.06.2011	20.06.2011	07.11.2011
8	24.08.2011	05.09.2011	23.01.2012
9	30.09.2011	14.10.2011	02.03.2012
10*	28.11.2011	12.12.2011	27.03.2012 *)
11	16.01.2012	09.02.2012	28.06.2012
12	18.01.2012	02.02.2012	22.06.2012

*) Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination)

3.1.2	Demographische Basis-Daten
--------------	-----------------------------------

Die Studienkohorte bestand aus 10 Männern und 2 Frauen (siehe Tab. Kap.3-2). Das Lebensalter bei Studienbeginn lag bei 42 ± 11 Jahren. Zum Zeitpunkt der Psoriasis-Erstmanifestation betrug das Lebensalter 22 ± 10 Jahre. Die Dauer zwischen der Psoriasis-Erstmanifestation und dem Studienbeginn betrug 20 ± 10 Jahre. Der Psoriasisstyp I, definiert als derjenige mit einer Psoriasis-Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr, fand sich bei 11 der 12 Studienpatienten. Dementsprechend war der Psoriasisstyp II, mit also einer Psoriasis-Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr, bei 1 der 12 Studienpatienten vertreten.

Tab. Kap.3-2: TOTAL-Studie: Demographie der Patientenkohorte.**Patienten: demographische Daten**

Pat. Nr.	Ge- schlecht	Alter bei Studien- beginn [Jahre]	Alter bei Psoriasis- Erstmanifestation [Jahre]	Krankheitsdauer seit Psoriasis- Erstmanifestation [Jahre]	Psoriasis- Typ
1	m	47	15	32	I
2	w	40	22	18	I
3	m	51	46	5	II
4	m	39	19	20	I
5	m	45	14	31	I
6	w	35	14	21	I
7	m	60	27	33	I
8	m	45	20	25	I
9	m	51	22	29	I
10^{*)}	m	44	38	6	I
11	m	31	16	15	I
12	m	18	12	6	I
MW±S	10x m, 2x w	42,2 ± 10,8	22,1 ± 10,4	20,1 ± 10,4	11x I, 1x II

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

^{*)} Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination)

3.1.3	Komorbiditäten
--------------	-----------------------

Die Komorbidität der Studienpatienten wurde erfasst, wie in Tab. Kap.3-3 zusammengefaßt.

Tab. Kap.3-3: Begleiterkrankungen (sog. Komorbidität) in der TOTAL-Studie.

Pat. Nr. 1	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI = 26,6	
	Hypercholesterinämie	
	Hyperurikämie	
	Z.n. Tonsillektomie	Im 4. Lebensjahr
	Z.n. Gonorrhoe	
	Gelenkbeschwerden: Knie beidseits, Ellenbogen beidseits	Seit 1980

Pat. Nr. 2	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI = 26,9	
	Z.n. Sprunggelenks-Op links mit Bandplastik	2001
	Gelenkbeschwerden: Knie und Fußgelenke jeweils beidseits	Seit März 2010

Pat. Nr. 3	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI = 30,0	
	Gelenkbeschwerden: rechte Hüfte, linke Schulter, linker Ellenbogen	
	Z.n. Hüft-Op rechts	Ca. 2005/2006
	Arterielle Hypertonie	Seit 2001
	Vorbekannte symptomlose Schilddrüsen-Zyste, unter ärztlicher Kontrolle	
	Hypercholesterinämie	
	Hypertriglyzeridämie	

Pat. Nr. 4	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Arterielle Hypertonie	
	Vorbekannte Nierenzyste	
	Z.n. Polypektomie	1999
	Z.n. Polypektomie	2005
	Z.n. Leistenbruch Op	2007
	Belastungsasthma	

Pat. Nr. 5	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI = 28,2	
	Gelenkbeschwerden: Rückfuß rechts, teils belastungsabhängig	Seit Anfang 2011
	Z.n. Schilddrüsen-Op wegen Überfunktion	2003
	Z.n. Bandscheiben-Op	2000

Pat. Nr. 6	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI 26,4	
	Arterielle Hypertonie	Seit 2000
	Z.n. Schwangerschaftsgestose	2000
	Z.n. Mikrohämaturie ohne pathologische Ursache	
	Z.n. Hyperlipidämie unter Acitretin-Therapie	
	Z.n. 2 x Sectio caesarea	
	Z.n. gutartigem Mamma-Tumor	2000

Pat. Nr. 7	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Vordiagnostizierte Psoriasis-Arthritis mit Gelenkbeschwerden in beiden Hüften und im linken Knie	
	Z.n. Appendektomie	In der Kindheit
	Z.n. 2x Schulterluxation	
	Zahnprothese oben	
	Hyperurikämie	

Pat. Nr. 8	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI = 31,4	
	Gelenkbeschwerden: in beiden Hüften (links stärker als rechts), belastungsabhängig	
	Onychomykose an rechter Großzehe	
	Hyperurikämie	

Pat. Nr. 9	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Daktylitis, Mittelfinger beidseits	
	Kuhmilch/Laktose-Unverträglichkeit	
	Birkenpollen-Allergie	
	Wespengift-Allergie	
	Arterielle Hypertonie	
	Z.n. Lungenembolie	1997
	Z.n. Polytrauma (Verkehrsunfall)	1997
	Neigung zu Gastritis	
	Hyperurikämie mit Gichtanfällen	
	Z.n. 2x Strabismus-Op	Kindheit
	Einschlafstörung	

Pat. Nr. 10	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI = 33,7	
	Gelenkbeschwerden: Ellenbogen, Fingergelenke, Knie jeweils beidseits	Seit 2008
	Bandscheiben-Beschwerden mit 4-maliger diesbezüglicher Op	Seit 1996
	Z.n. Ulcus duodeni	
	Z.n. Hepatitis A	2008
	Bekannte Fettleber 3. Grades	
	Morbus Crohn	Erstdiagnose 2007
	Schmerz-Elektroden-Implantation	Oktober 2011
	Z.n. 2x Meniskus-Op	
	Z.n. Tonsillektomie	5. Lebensjahr
	Alkoholismus: derzeitig "trocken"	
	Chronisch intermittierende bzw. rezidivierende Urtikaria mit Angioödem	Seit 2007
	Z.n. akutem Nierenversagen	Mai 2007
	Z.n. Thrombozytopenie (bei V.a. Hypersplenismus infolge ethyltoxischer Hepatopathie)	2007 und 2008
	Z.n. Neigung zu Depressionen	

Pat. Nr. 11	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	BMI = 35,0	
	Arterielle Hypertonie	Seit 1996
	Z.n. Sprunggelenk-Op rechts	1998
	Z.n. Beinbruch	Als Kind
	Z.n. bakterieller Urethritis	2006
	Grenzwertig großes Herz	2010

Pat. Nr. 12	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	Allergie gegen Getreide-/Weizen-Pollen	
	Z.n. Hyposensibilisierung	2009
	Z.n. Commotio cerebri	2008

3.1.4	Surrogatmarker für Psoriasis und mögliche Begleit-Konstitutionen: HLA-C06, Rheumafaktor, anti-CCP- und anti-MCV-Antikörper, Serum-Gesamt-IgE sowie -Tryptase
--------------	---

Es erfolgte vor Beginn der Studienmedikation eine Charakterisierung der Patienten hinsichtlich der folgenden konstitutions-relevanten Surrogatmarker:

- psoriasis-typischer HLA-C06 Typ
- rheumatoide Arthritis: Rheumafaktor [Referenzwert < 15,9 IE/mL], Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (anti-CCP-Ak) [Referenzwert < 20 U/mL] und Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (anti-MCV-Ak) [Referenzwert < 20 U/mL]
- Atopie: Serum-Gesamt-IgE [Referenzwert < 100 kU/L], zuzüglich Serum-Tryptase [Referenzwert < 12 µg/L]

Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tab. Kap.3-4 dargestellt. Dabei fanden sich also ein HLA-C06 Typ bei 6/12 Patienten, ein positiver Rheumafaktor bei 1/12 Patienten, positive anti-CCP-Ak bei 0/12 Patienten, positive anti-MCV-Ak bei 1/12 Patienten, ein erhöhtes Serum-Gesamt-IgE bei 4/12 Patienten und eine erhöhte Serum-Tryptase bei 0/12 Patienten.

Tab. Kap.3-4: Charakterisierung der Patienten der TOTAL-Studie hinsichtlich der möglichen Begleit-Konstitution einer rheumatoiden Arthritis, eines positiven HLA C06 Typs sowie einer atopischen Diathese.

Parameter	HLA-C06	Reumafaktor	CCP	MCV	Gesamt-IgE	Tryptase
		IE/mL	U/mL	U/mL	kU/L	µg/L
Patient						
01	pos.	23 (pos.)	1,4	802	2856	3,85
02	neg.	10 (neg.)	8,7	13	2	6,01
03	neg.	11,3 (neg.)	0,8	8,3	5,13	3,6
04	pos.	11,3 (neg.)	5,4	3,6	220	3,4
05	neg.	11,3 (neg.)	8,3	3,1	20,9	3,23
06	neg.	11,3 (neg.)	1	3	47,2	2,48
07	neg.	11,3 (neg.)	2	6,8	4346	6,71
08	pos.	10,1 (neg.)	1,8	7,4	23,2	3,89
09	pos.	10,1 (neg.)	2,9	5,2	87,1	9,79
10	neg.	10,4 (neg.)	7,7	24	288	4,05
11	pos.	10,4 (neg.)	7,9	8,9	18,1	6,05
12	pos.	10,4 (neg.)	1,7	11	112	7,44

Parameter	HLA-C06	Reumafaktor	CCP	mCV	Gesamt-IgE	Tryptase
		IE/mL	U/mL	U/mL	kU/L	µg/L
Median	n.a.	11	2	8	67	4
Mean	n.a.	11,7	3,8	79,3	703,4	5,1
SD	n.a.	3,6	3,1	239,7	1472,2	2,2

Abkürzungen: pos. = positiv; neg. = negativ; n.a. = nicht anwendbar

3.2	Klinische antipsoriatische Wirksamkeit
------------	---

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

3.2.1.1	PASI in Absolutwerten
----------------	------------------------------

Zum Zeitpunkt Baseline lag der PASI zwischen 10,8 und 42,2 (Tab. Kap.3-5). Im Beobachtungszeitraum kam es zu einem Abfall des PASI von $25,3 \pm 10,1$ (Baseline) auf $6,2 \pm 5,4$ (Woche 16).

Tab. Kap.3-5: Absolutwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der TOTAL-Studie.

Psoriasis Area and Severity Index = PASI in Absolutwerten

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 1	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20
1	12,7	12,7	12,7	11,0	7,9	5,4	3,0	2,6
2	10,1	10,8	10,2	7,8	5,5	3,8	2,9	2,2
3	10,9	11,8	11,8	10,0	7,5	4,2	2,4	2,3
4	30,2	30,2	30,2	18,5	15,0	8,5	1,8	3,2
5	32,2	32,4	32,4	22,4	10,1	3,5	3,7	3,4
6	34,9	33,9	33,9	20,3	19,3	13,9	7,6	6,4
7	42,2	42,2	42,2	34,8	24,7	22,4	17,3	9,8
8	28,0	29,2	28,2	21,2	13,2	5,0	3,2	2,6
9	15,2	18,9	18,7	14,3	3,2	1,2	2,0	1,8
10	20,1	20,1	19,8	9,1	---*)	---*)	---*)	---*)
11	19,1	32,1	31,2	24,6	16,4	12,8	11,4	8,3
12	27,8	29,6	29,0	19,9	17,5	14,1	13,2	7,8
MW\pmS	23,6 \pm 10,4	25,3 \pm 10,1	25,0 \pm 10,1	17,8 \pm 7,8	12,8 \pm 6,5	8,6 \pm 6,4	6,2 \pm 5,4	4,6 \pm 2,9
MW\pmS[#]	23,9 \pm 10,9	25,8 \pm 10,5	25,5 \pm 10,5	18,6 \pm 7,7				

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung ([#]ohne Pat. Nr. 10);

*)Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination)

3.2.1.2	PASI in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds
----------------	---

Bei prozentualer Transformierung des PASI – im Bezug auf 100% bei Baseline – ergab sich zum Zeitpunkt Woche 16 ein Abfall auf 23 ± 23 % (siehe Tab. Kap.3-6, Abb. Kap.3-1 und Abb. Kap.3-2). Somit bestand also für die Gesamtkohorte eine mittlere PASI-77-Wirksamkeit für den Beobachtungszeitraum von 16 Wochen.

Tab. Kap.3-6: Relativwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der TOTAL-Studie.

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

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 1	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20
1	100	100	100	87	62	43	24	20
2	94	100	94	72	51	35	27	20
3	92	100	100	85	64	36	20	19
4	100	100	100	61	50	28	6	11
5	99	100	100	69	31	11	11	10
6	103	100	100	60	57	41	22	19
7	100	100	100	82	59	53	41	23
8	96	100	97	73	45	17	11	9
9	80	100	99	76	17	6	11	10
10	100	100	99	45	---*)	---*)	---*)	---*)
11	60	100	97	77	51	40	36	26
12	94	100	98	67	59	48	45	26
MW±S	93 ± 12	100	99 ± 2	71 ± 12	50 ± 14	33 ± 15	23 ± 13	18 ± 6

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; k.A. – keine Angaben;

*)Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination)

Abb. Kap.3-1: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) im zeitlichen Verlauf der TOTAL-Studie für jeden der n=12 Patienten.

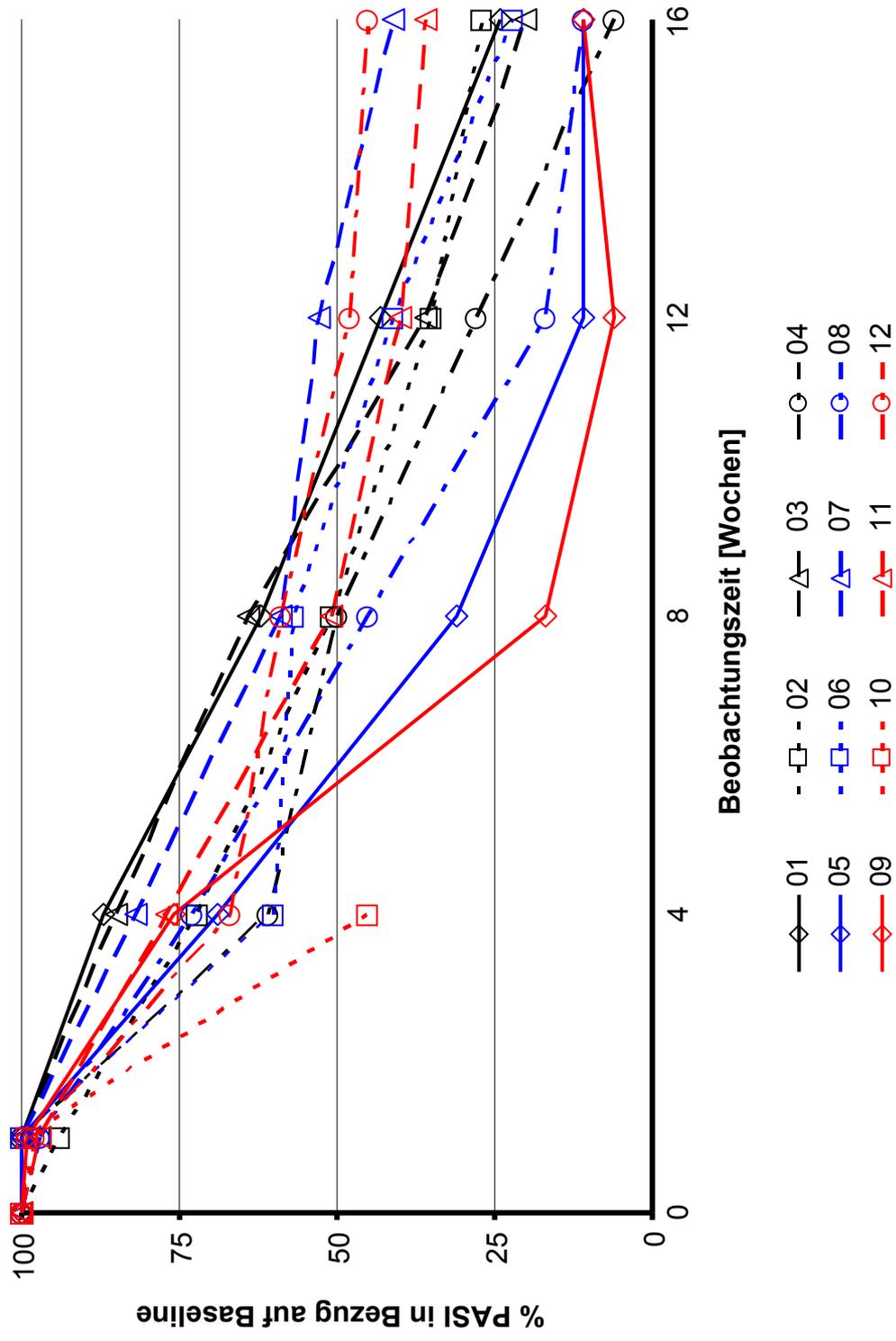
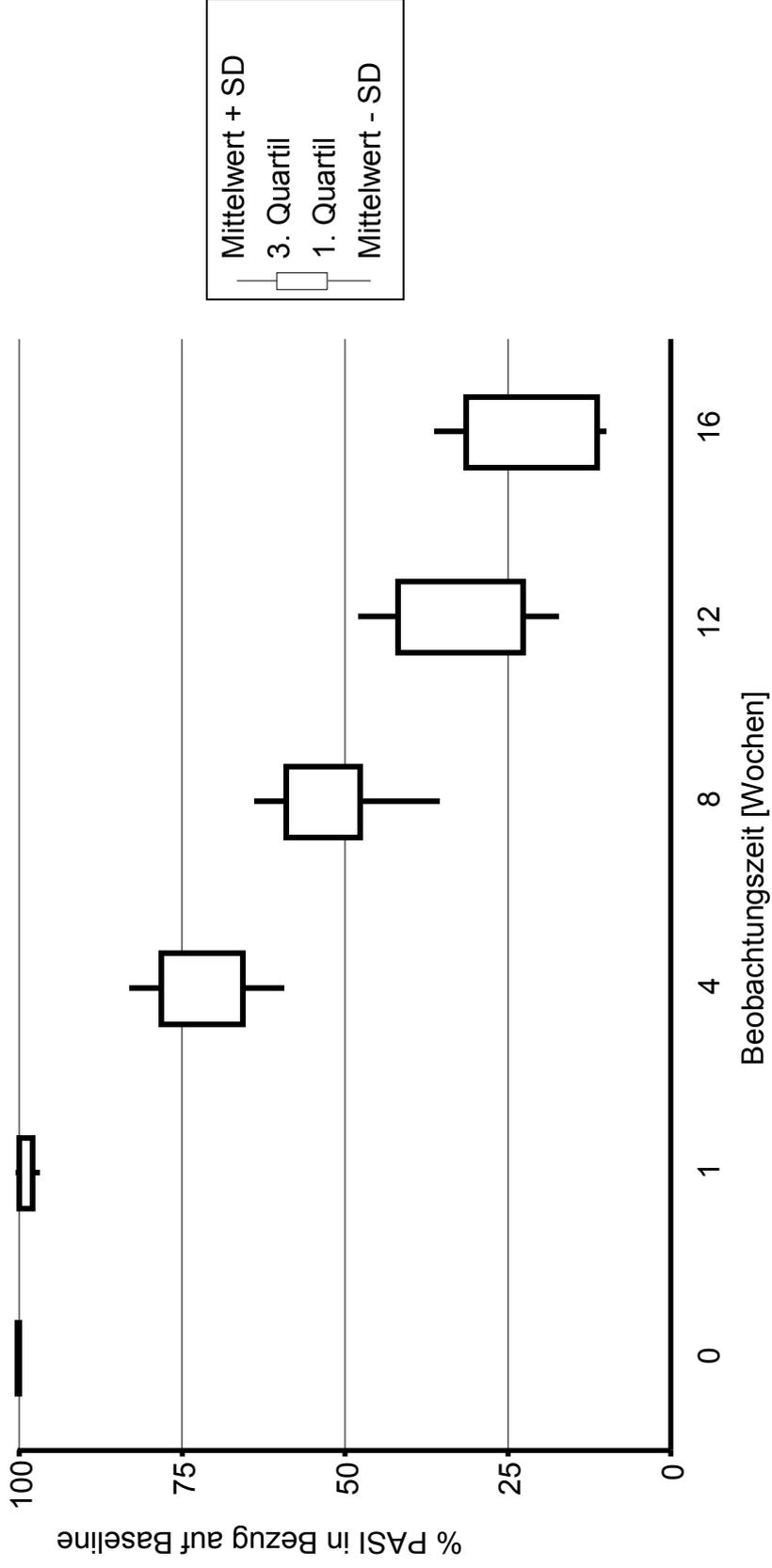


Abb. Kap.3-2: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) im zeitlichen Verlauf der TOTAL-Studie als Kumulativwerte für n=12 Patienten.



3.2.1.3	≥PASI-50, ≥PASI-75 und PASI-100
----------------	--

Als Parameter der klinischen antipsoriatischen Wirksamkeit der Humira®-Therapie in der TOTAL-Studie wird hier nun der Anteil der Patienten betrachtet, bei dem es nach 16 Wochen zu einem Abfall des PASI um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ oder zu einer vollständigen Abheilung kam, im Sinne des sog. \geq PASI-50 bzw. \geq PASI-75 sowie PASI-100. Dabei erreichten 11 von 11 Patienten (100%) einen \geq PASI-50, 7 von 11 Patienten (63,6%) einen \geq PASI-75 und 0 von 11 Patienten (0 %) einen PASI-100 (siehe Tab. Kap.3-6). Aufgrund eines \geq PASI-50 von 100% sind also alle 11 über den gesamten Zeitraum von 16 Wochen mit Humira® behandelten Studien-Patienten als Therapie-Responder zu betrachten. Nach diesem Kriterium ist also keiner der über 16 Wochen mit Humira® behandelten Studien-Patienten als Non-Responder zu betrachten.

Zur vergleichenden Beurteilung der in der TOTAL-Studie erzielten klinischen antipsoriatischen Wirksamkeit von Humira® sollen die Angaben aus der entsprechenden aktuellen Fachinformation herangezogen werden. Darin wird der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen einen \geq PASI-75 bzw. PASI-100 erreichen, mit 70,9% bzw. 20,0% (REVEAL Studie) und mit 79,6% bzw. 18% (CHAMPION Studie) angegeben. Dabei unterschreitet also die klinische antipsoriatische Wirksamkeit von Humira® im Bezug auf den \geq PASI-75-Parameter in der TOTAL-Studie (n = 11 informative Patienten) knapp diejenige in der REVEAL-Studie und CHAMPION-Studie (n = 108 Patienten), was am ehesten mit der kleinen Fallzahl in der TOTAL-Studie erklärbar ist. In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass in diesbezüglich kritischer Weise der Pat. Nr. 2 mit einem relativen PASI von 27% in Woche 16 (Tabelle Kap.3-6) bei einem relativ niedrigen absoluten Ausgangs-PASI von 10,8 bei Baseline (Tabelle Kap.3-5) nur sehr knapp das individuelle \geq PASI-75-Kriterium verfehlt.

3.2.2	Physician Global Assessment (PGA)
--------------	--

Mittels des Kriteriums des PGA fanden sich bei Baseline n = 3 Patienten mit einer sehr schweren und n = 9 Patienten mit einer schweren Psoriasis, wobei es aus der letztgenannten Gruppe für Patient Nr. 10 zu einem vorzeitigen Studienmedikationsende kam (siehe Tab. Kap.3-7).

Zum Ende der Beobachtungsphase, d.h. zum Zeitpunkt Woche 16 fand sich nach dem Wirksamkeitskriterium des PGA of Change bei n = 5 Patienten eine gute Wirksamkeit und bei n = 6 Patienten eine exzellente Wirksamkeit von Humira® auf die klinische Ausprägung der Psoriasis (Tab. Kap.3-7).

Tab. Kap.3-7: Physician Global Assessment (PGA) im chronologischen Verlauf der TOTAL-Studie.

Static PGA		PGA of Change (Veränderung/Verbesserung im Bezug auf Baseline)					
Patient Nr.	Baseline	Woche 1	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20
1	Schwer	Unverändert	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Exzellente [#]	Exzellente
2	Schwer	Unverändert	Geringfügig	Gut	Gut [#]	Exzellente	Exzellente
3	Schwer	Unverändert	Geringfügig	Mittelmäßig [#]	Mittelmäßig [#]	Gut	Gut
4	Schwer	Unverändert	Geringfügig	Mittelmäßig [#]	Gut	Exzellente	Exzellente
5	Schwer	Unverändert	Mittelmäßig	Gut [#]	Exzellente	Exzellente	Exzellente
6	Schwer	Geringfügig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Gut [#]	Gut
7	Sehr Schwer	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Gut
8	Schwer	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig [#]	Gut	Exzellente	Exzellente
9	Schwer	Unverändert	Geringfügig	Gut	Exzellente	Exzellente	Exzellente
10*)	Schwer	Geringfügig	Gut	*)	*)	*)	*)
11	Sehr Schwer	Geringfügig	Geringfügig	Gut	Gut	Gut	Gut
12	Sehr Schwer	Geringfügig	Mittelmäßig	Mittelmäßig [#]	Gut	Gut	Exzellente
3x Sehr Schwer							
9x Schwer							
6x Unverändert							
6x Geringfügig							
Σ							
		4x Mittelmäßig		6x Mittelmäßig		2x Mittelmäßig	
		1x Gut		4x Gut		5x Gut	
				7x Gut		4x Gut	
				2x Exzellente		6x Exzellente	
						7x Exzellente	

*) Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination); [#] Retrospektiv aufgrund PASI und Photodokumentation erhoben

3.2.3	Pruritus (= Juckreiz)
--------------	------------------------------

3.2.3.1	Pruritus in VAS-Absolutwerten
----------------	--------------------------------------

Auf einer 10er visuellen Analogskala (VAS von 0 bis 10) betrug der Pruritus zum Zeitpunkt Baseline zwischen 5 und 10 (Tab. Kap.3-8). Im Beobachtungszeitraum kam es zu einem Abfall des mittleren Pruritus von $6,7 \pm 2,0$ bei Baseline auf $0,7 \pm 0,8$ bei Woche 16 (siehe entsprechende kumulative graphische Darstellung in Abb. Kap.3-3).

3.2.3.2	Pruritus in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds
----------------	---

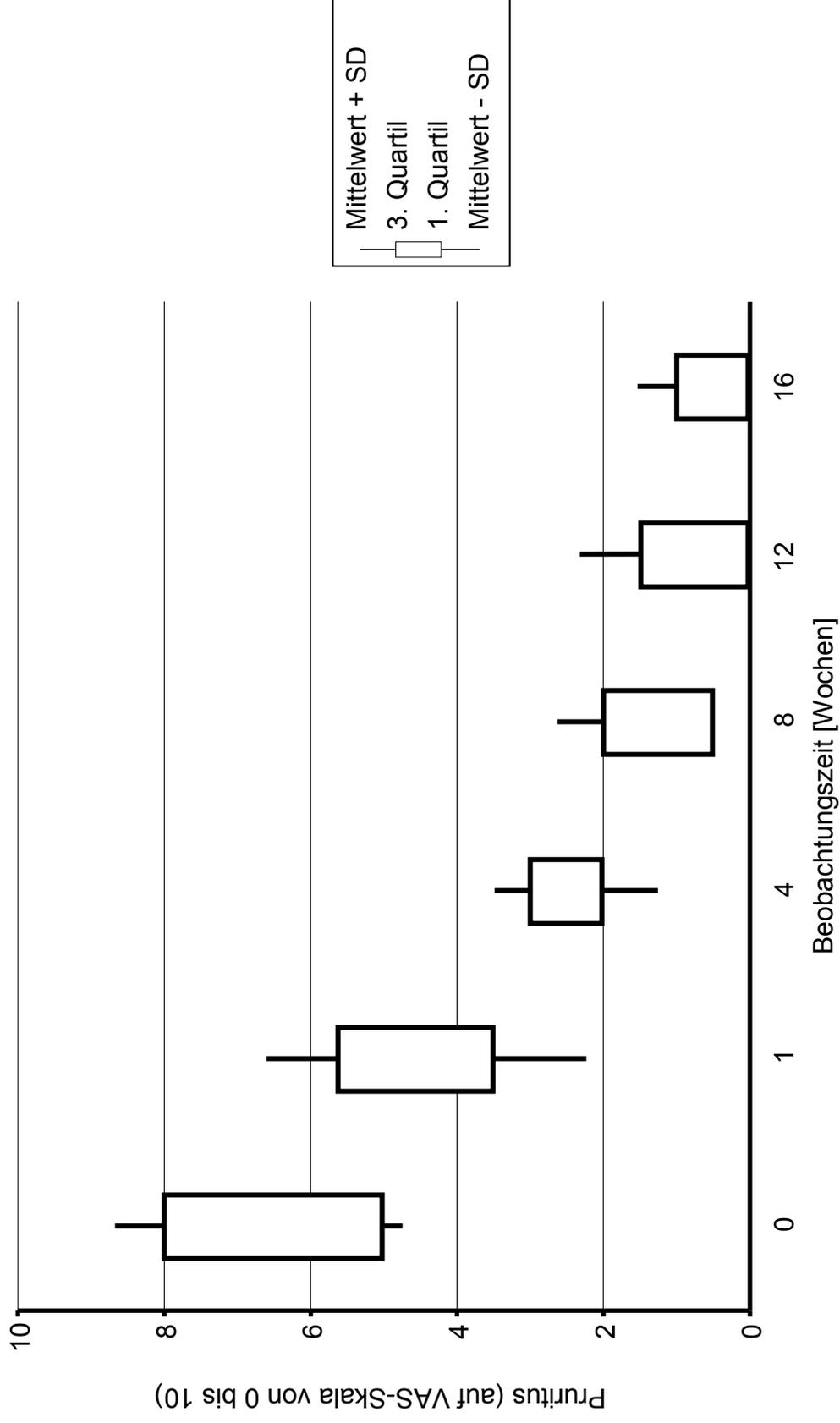
Unter Transformierung der Pruritus-Werte in Bezug auf den jeweiligen Baseline-Wert, der auf 100% gesetzt wurde, ergab sich innerhalb der 16 Wochen der Beobachtungszeit ein Abfall auf 14 ± 17 % (siehe Tab. Kap.3-9).

Tab. Kap.3-8: Pruritus (Juckreiz) im chronologischen Verlauf der TOTAL-Studie.

Pruritus (auf visueller Analogskala, VAS, von 0 bis 10) in Absolutwerten											
Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 1	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20			
1	5	5	3 – 8 ¹⁾	3	2	1	1	1	1,5		
2	10	10	0	0	2	0	0	0	0		
3	2,5	5	5,5	3,5	2	2 – 5 ²⁾	2,5	1			
4	8	8	6	2	0,5	1	0	0			
5	5 – 7 ³⁾	5	4	2	0	0	1	1			
6	9	3	2	1	3	2	1	1			
7	8	8	5	3	3	3	1,5	1			
8	8	8	6	4	2	0	0	0,5			
9	4	8	2	2	0,5	0	0	0			
10	9	6	4	3	---	---	---	---	---	---	---
11	3,5	6,5	5	2	0,5	0	0	0			
12	6	8	8	3	2	1	1	1			
MW±S	6,6 ± 2,4	6,7 ± 2,0	4,4 ± 2,2	2,4 ± 1,1	1,6 ± 1	1 ± 1,3	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,6			
MW±S[#]	6,4 ± 2,4	6,8 ± 2,0	4,5 ± 2,3	2,3 ± 1,1							

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung (# ohne Pat. Nr. 10); *) Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination);
¹⁾ 5,5 als Mittelwert; ²⁾ 3,5 als Mittelwert; ³⁾ 6 als Mittelwert

Abb. Kap.3-3: Pruritus, wie auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 ermittelt, in Absolutwerten und kumulativ für n = 12 Patienten im chronologischen Verlauf der TOTAL-Studie.



Tab. Kap.3-9: Pruritus (Juckreiz) in Relativwerten in Bezug auf Baseline (100%) im chronologischen Verlauf der TOTAL-Studie.**Pruritus, primär auf VAS ermittelt und dann prozentual transformiert bezüglich Baseline (= 100%)**

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 1	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	Woche 28	Woche 32
1	100	100	110	60	40	20	20	20	30		
2	100	100	0	0	20	0	0	0	0		
3	50	100	110	70	40	70	50	20			
4	100	100	75	25	6	13	0	0			
5	120	100	80	40	0	0	20	20			
6	300	100	67	33	100	67	33	33			
7	100	100	63	38	38	38	19	13			
8	100	100	75	50	25	0	0	6			
9	50	100	25	25	6	0	0	0			
10	150	100	67	50	---	---	---	---	---	---	---
11	54	100	77	31	8	0	0	0			
12	75	100	100	38	25	13	13	13			
MW±S	108 ± 67	100	71 ± 32	38 ± 18	28 ± 28	20 ± 27	14 ± 17	12 ± 12			

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; *) Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination)

3.4	Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI)
------------	---

3.4.1	DLQI in Absolutwerten
--------------	------------------------------

Der DLQI wurde auf einer Skala von 0 bis 30 erfaßt, d.h. von einer fehlenden bis zu einer maximalen Beeinträchtigung der Lebensqualität reichend. Bei Baseline lag der DLQI zwischen 6 und 27 (siehe Tab. Kap.3-10). Im Beobachtungszeitraum fiel der DLQI von im Mittel $15,8 \pm 6,1$ zum Zeitpunkt Baseline auf $3,5 \pm 2,9$ bei Woche 16 ab.

Tab. Kap.3-10: Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI nach Finlay & Kahn) in Absolutwerten auf einer Skala von 0 bis 30 im chronologischen Verlauf der TOTAL-Studie. (DLQI = 0: fehlende Beeinträchtigung. DLQI = 30: maximale Beeinträchtigung.)

DLQI in Absolutwerten

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 16	Woche 20
1	24	24	8	7
2	12	16	0	0
3	12	16	7	3
4	6	6	2	2
5	15	15	1	1
6	13	13	6	5
7	17	17	7	7
8	19	19	1	1
9	6	7	2	0
10	27	27	---*)	---*)
11	6	11	1	2
12	18	18	4	4
MW\pmS	14,6 \pm 6,9	15,8 \pm 6,1	3,5 \pm 2,9	2,9 \pm 2,5
MW\pmS[#]	13,5 \pm 5,9	14,7 \pm 5,3		

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung ([#]ohne Pat. Nr. 10);

*) Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination)

3.4.2	DLQI in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds
--------------	---

Bei prozentualer Transformierung des DLQI (mit dem Baseline-Wert als 100%-Bezug) zeigte sich nach der 16-wöchigen Beobachtungszeit eine Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität auf $24 \pm 17\%$ (siehe Tab. Kap.3-11 und Abb. Kap.3-4).

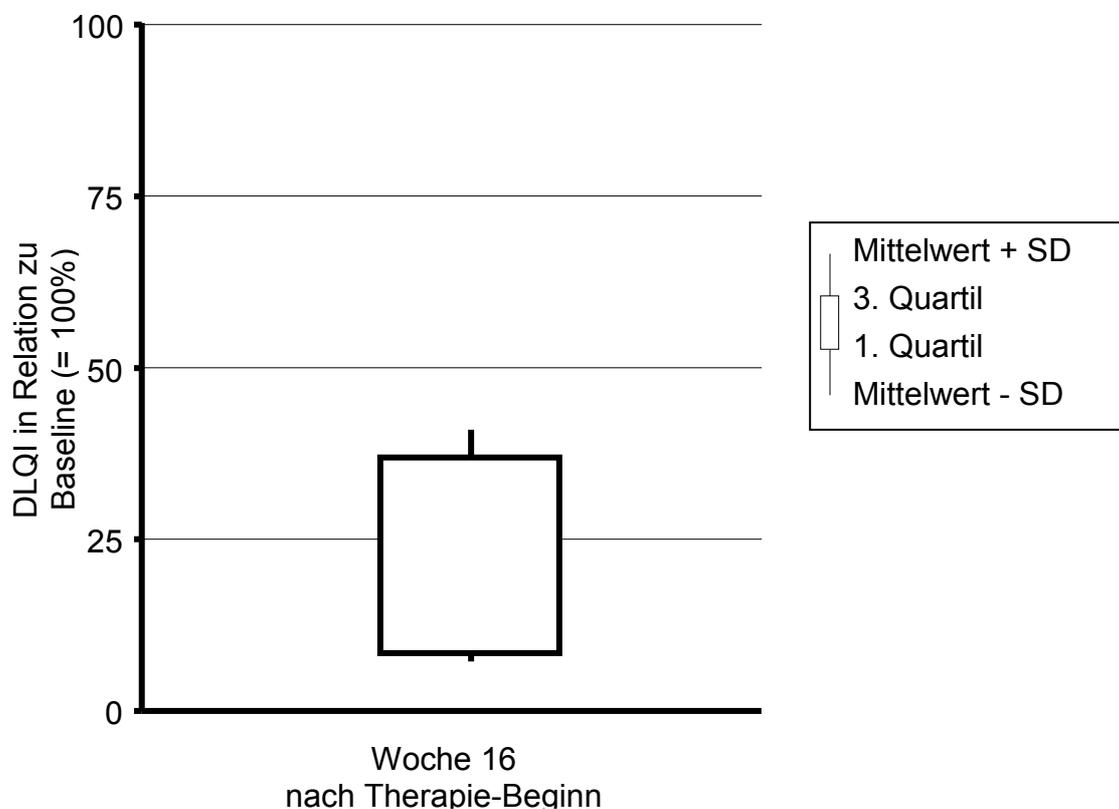
Tab. Kap.3-11: Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI nach Finlay & Kahn) in Relation zu 100% des Ausgangsbefunds bei Baseline im chronologischen Verlauf der TOTAL-Studie. In dieser Darstellungsweise beschreibt der prozentuale Abfall eine entsprechende Abnahme der Lebensqualität-Beeinträchtigung.

DLQI in Relativwerten (in Bezug auf Baseline = 100%)

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 16	Woche 20
1	100	100	33	29
2	75	100	0	0
3	75	100	44	19
4	100	100	33	33
5	100	100	7	7
6	100	100	46	38
7	100	100	41	41
8	100	100	5	5
9	86	100	29	0
10	100	100	---*)	---*)
11	55	100	9	18
12	100	100	22	22
MW±S	91 ± 15	100	24 ± 17	19 ± 15

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung;
 *)Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination)

Abb. Kap.3-4: Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zum Baseline-Ausgangsbefund (= 100%).



3.5 Photodokumentation des Hautbefundes

Die vollständige Photodokumentation des Hautbefundes für die 12 Studienpatienten während sämtlicher Visiten findet sich als Anlage A.

Auf den folgenden Seiten wird für jeden Patienten ein repräsentatives Hautareal vor und beim Ende der Beobachtungsphase der Therapie mit Adalimumab (Humira®) (i.a. über 16 Wochen) gezeigt.



Abb. Kap.3-5: Pat. Nr. 1 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-6: Pat. Nr. 1 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-7: Pat. Nr. 2 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-8: Pat. Nr. 2 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-9: Pat. Nr. 3 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-10: Pat. Nr. 3 - Befund nach Humira®-Therapie über 15 Wochen.



Abb. Kap.3-11: Pat. Nr. 4 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-12: Pat. Nr. 4 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-13: Pat. Nr. 5 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.

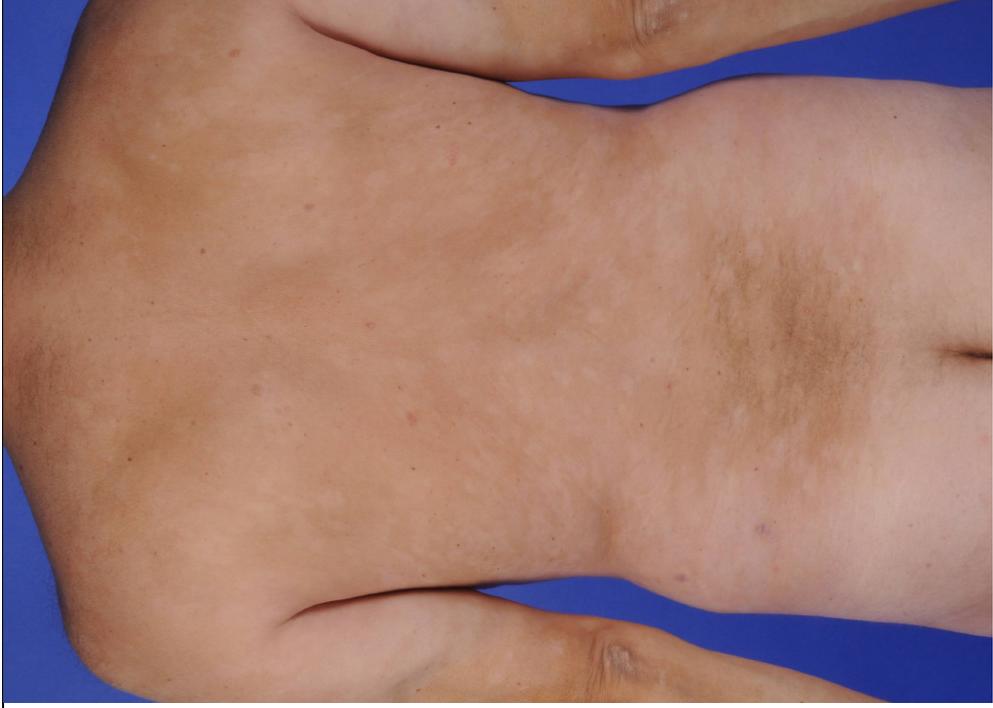


Abb. Kap.3-14: Pat. Nr. 5 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-15: Pat. Nr. 6 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-16: Pat. Nr. 6 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-17: Pat. Nr. 7 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-18: Pat. Nr. 7 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-19: Pat. Nr. 8 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.

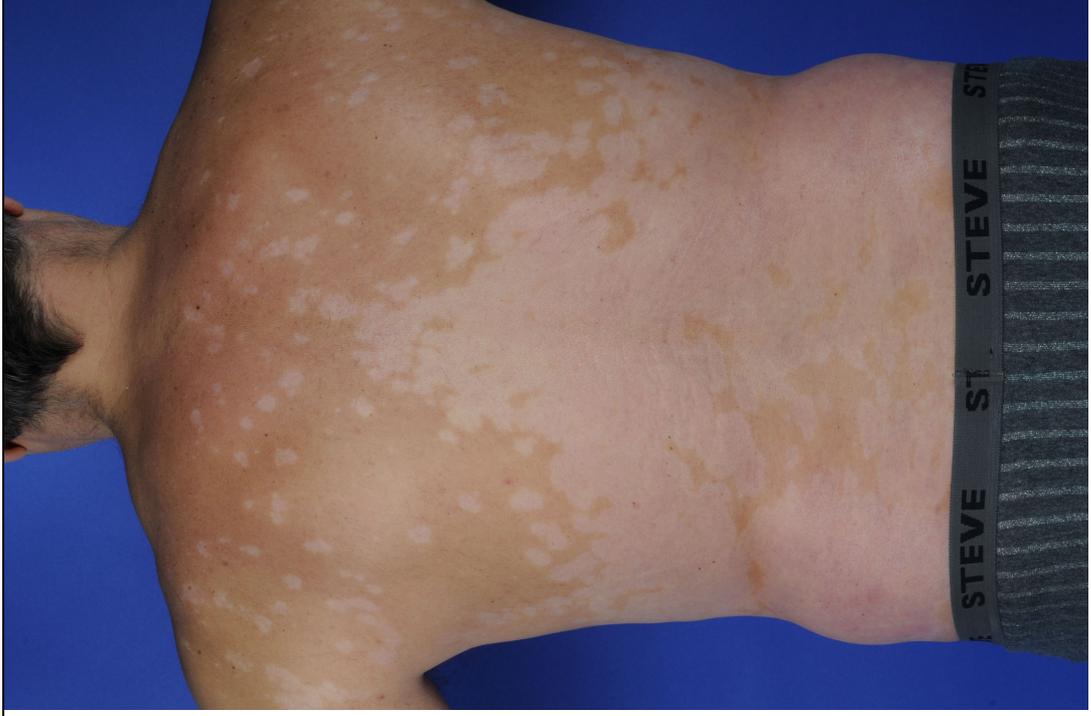


Abb. Kap.3-20: Pat. Nr. 8 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-21: Pat. Nr. 9 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-22: Pat. Nr. 9 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-23: Pat. Nr. 10 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-24: Pat. Nr. 10 - Befund nach Humira®-Therapie über 4 Wochen, wobei dann eine Early Termination erforderlich wurde.



Abb. Kap.3-25: Pat. Nr. 11 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-26: Pat. Nr. 11 - Befund nach Humira®-Therapie über 16 Wochen.



Abb. Kap.3-27: Pat. Nr. 12 - Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Humira®-Therapie.



Abb. Kap.3-28: Pat. Nr. 12 - Befund nach Humira®-Therapie über 14 Wochen.

3.3	Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung
------------	---

3.3.1	Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild (Lymphozyten, Monozyten, neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Monozyten)
--------------	---

Zunächst sind die entsprechenden Referenzwerte in Tab. Kap.3-12 angegeben.

Tab. Kap.3-12: Referenz-/Norm-Werte für Absolutzellzahlen des weißen Blutbilds.

Parameter	Abkürzung	Minimum	Maximum	Einheit
Gesamtleukozytenzahl	WBC	3,9	10,2	x 1000/mm ³ 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	

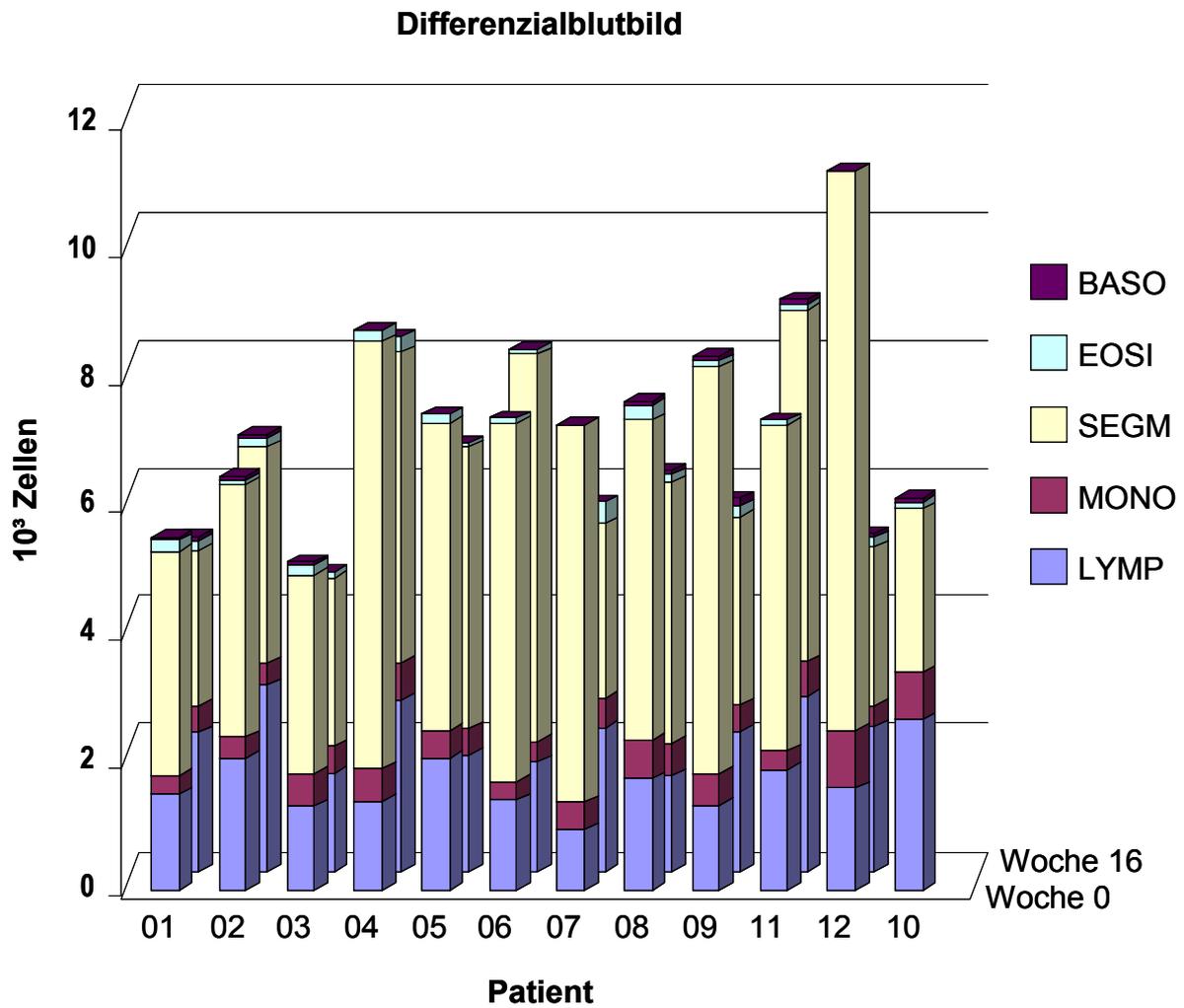
Bezüglich des sog. weißen Blutbilds zeigte sich im Verlauf der Beobachtungsphase unter der Humira®-Therapie im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 ein signifikanter Anstieg der absoluten Lymphozyten-Zahl von 1,57 auf 2,18 und ein signifikanter Abfall der absoluten Zahl der Gesamt-Granulozyten von 5,49 auf 3,96 sowie der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten von 5,36 auf 3,78 (siehe Tab. Kap.3-13 und Abb. Kap.3-29).

Tab. Kap.3-13: Parameter des „weißen Blutbilds“ im Vergleich zwischen Baseline (= W0) und Woche 16 (W16) bezüglich der Humira®-Therapie im Rahmen der TOTAL-Studie.

x1000 Zellen	WBC		LYMP		MONO		GRANU		SEGM		EOSI		BASO	
	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16
01	5,6	5,2	1,512	2,184	0,280	0,416	3,808	2,600	3,528	2,444	0,168	0,156	0,056	0,052
02	6,5	6,8	2,080	2,924	0,325	0,340	4,095	3,536	3,965	3,400	0,065	0,136	0,065	0,068
03	5,1	4,7	1,326	1,551	0,510	0,423	3,315	2,726	3,111	2,632	0,153	0,094	0,051	0,000
04	8,7	8,4	1,392	2,688	0,522	0,588	6,873	5,124	6,699	4,872	0,174	0,252	0,000	0,000
05	7,4	6,8	2,072	1,836	0,444	0,408	4,884	4,556	4,810	4,420	0,148	0,068	0,000	0,000
06	7,4	8,2	1,406	1,722	0,296	0,328	5,698	6,150	5,624	6,068	0,074	0,082	0,000	0,000
07	7,3	5,8	0,949	2,262	0,438	0,464	5,986	3,132	5,913	2,726	0,000	0,348	0,000	0,000
08	7,6	6,3	1,748	1,512	0,608	0,504	5,244	4,284	5,016	4,095	0,228	0,126	0,076	0,063
09	8,3	5,8	1,328	2,204	0,498	0,406	6,474	3,190	6,391	2,958	0,083	0,174	0,083	0,116
11	7,3	8,9	1,898	2,759	0,292	0,534	5,183	5,607	5,110	5,518	0,073	0,089	0,000	0,089
12	11,4	5,3	1,596	2,279	0,912	0,318	8,778	2,703	8,778	2,491	0,000	0,159	0,000	0,053
10	6,1		2,684		0,732		2,684	0,000	2,562		0,122		0,061	

[x10 ³ /mm ³]	WBC		LYMP		MONO		GRANU		SEGM		EOSI		BASO	
	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16
1. Quartil	6,9	5,6	1,360	1,779	0,311	0,373	4,490	2,929	4,388	2,679	0,069	0,092	0,000	0,000
Median	7,4	6,3	1,554	2,204	0,471	0,416	5,214	3,363	5,063	3,400	0,103	0,136	0,026	0,052
3. Quartil	8,0	7,5	1,823	2,484	0,516	0,484	6,230	4,840	6,152	4,646	0,161	0,167	0,061	0,066
Mittelwert	7,5	6,6	1,573	2,175	0,466	0,430	5,485	3,964	5,359	3,784	0,106	0,153	0,030	0,040
Standardabw.	1,7	1,4	0,349	0,483	0,184	0,086	1,549	1,254	1,605	1,290	0,074	0,083	0,036	0,042
T-TEST	0,1553		0,0038		0,5860		0,0255		0,0269		0,2481		0,3882	

Abb. Kap.3-29: Parameter des Differentialblutbilds im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 bezüglich der Humira®-Therapie im Rahmen der TOTAL-Studie.



3.3.2	C-reaktives Protein (CRP)
--------------	----------------------------------

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

Im Vorher-/Nachher-Vergleich (d.h. Baseline versus Woche 16) zeigte sich ein Abfall des CRP von $9,1 \pm 13,9$ auf $2,3 \pm 1,89$ mg/L, wobei dieser Unterschied aber nicht signifikant war.

Tab. Kap.3-14: C-reaktives Protein (CRP) im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 bezüglich der Humira®-Therapie im Rahmen der TOTAL-Studie.

C-reaktives Protein

Patient Nr.	CRP Baseline [mg/L]	CRP Woche16 [mg/L]
1	1,7	0,5 [#]
2	8,9	3,3
3	0,5 [#]	0,5 [#]
4	2,5	4,6
5	1,4	2,5
6	3,3	3,8
7	30	3,9
8	0,5 ^{\$}	0,5 [#]
9	4,7	0,5 [#]
10 [*])	3,2	--- [*])
11	3,6	4,2
12	42	0,5 [#]
MW\pmS^{ohne P10}	9,1 \pm 13,9	2,3 \pm 1,89
MW\pmS^{mit P10}	8,6 \pm 13,4	2,3 \pm 1,89
T-Test	0,140	

[#]Unter der Messschwelle von 0,6 mg/L detektierter Wert.

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung.

^{*}\Vorzeitiges Studienmedikationsende (Early Termination).

3.3.3	Eosinophiles Kationisches Protein (ECP)
--------------	--

Der Referenzwert für das ECP beträgt $< 12 \mu\text{g/L}$. In Tab. Kap.3-15 sind die Serum-ECP-Werte vor und nach der 16wöchigen Humira-Therapie dargestellt. Dabei zeigte sich im Mittel kein signifikanter Unterschied. Hierzu konkordant war auch kein signifikanter Effekt für die eosinophilen Granulozyten feststellbar (vgl. Abschnitt 3.3.1).

Tab. Kap.3-15: Serum-ECP-Werte im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 bezüglich der Humira®-Therapie im Rahmen der TOTAL-Studie.

Zeitpunkt	ECP [$\mu\text{g/L}$]	
	Baseline	Woche 16
Pat. 01	22	14,1
Pat. 02	13,9	13,5
Pat. 03	17	7,33
Pat. 04	10,2	7
Pat. 05	10,5	9,27
Pat. 06	21,4	16,7
Pat. 07	14,5	107
Pat. 08	15,2	30,6
Pat. 09	5,68	7,18
Pat. 10	16,7	---*)
Pat. 11	11,8	9,7
Pat. 12	6,57	9,68
1. Quartil	10	8
3. Quartil	16	15
Mittelwert	13,5	21,1
Standardabw.	5,3	29,3
T-TEST	0,406	

*) Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination).

3.4	Verträglichkeit und Sicherheit
------------	---------------------------------------

3.4.1	„Severe Adverse Advent (= SAE)“ Kategorie
--------------	--

Es wurde im Rahmen dieser klinischen Prüfung insgesamt ein Severe Adverse Event (SAE) beobachtet, und zwar im Sinne einer persistierenden Thrombozytopenie bei dem Patienten Nr. 10. Dieses SAE wurde GCP-konform an den Hersteller der Prüfsubstanz gemeldet. Da das Auftreten von Thrombozytopenien als eine mögliche Nebenwirkung bekannt ist (vgl. Fachinformation), erfüllte dieses SAE nicht das SUSAR-Kriterium (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction). Diese Thrombozytopenie erreichte ihre maximale Ausprägung mit einem niedrigsten Thrombozytenwert von 110 Gpt/l bei einem Referenzwert zwischen 150 und 375 Gpt/l, so dass die Schwere dieses Ereignis mit „mittel“ kategorisiert wurde.

Bezüglich des o.g. SAE war es im Detail so, dass bei dem Patienten Nr. 10 die persistierende Thrombozytopenie am 23. Januar 2012 zu konstatieren war, nachdem die Humira®-Studien-Medikation am 12. Dezember 2011 begonnen worden war. Innerhalb von 24 Stunden, d.h. am 24. Januar 2012 wurde dieses SAE dann per Fax an die Arzneimittelsicherheit von Abbott Pharma GmbH & Co. KG gemeldet. Es wurde aus Sicherheitsgründen die Indikation gestellt, die Studienmedikation gänzlich zu beenden, welche letztmalig am 2. Januar 2012 (~ Woche 3 als 3. Injektionstermin) injiziert worden war. Der Patient wurde dann engmaschig weiter überwacht und betreut, unter ausschließlich topischer Therapie der Psoriasis. Am 12. März 2012, d.h. 10 Wochen nach der letzten Humira®-Injektion, zeigte sich der Thrombozytenwert dann erstmalig wieder im Normalbereich. Vgl. hierzu auch die Darstellung im „Abschnitt 3.4.4 Adverse Events“.

Somit ist festzustellen, dass sich dieses SAE nach Absetzen der Studienmedikation komplett zurückgebildet hat.

Relativierend ist festzustellen, dass es bei diesem Patienten bereits in den Jahren 2007 und 2008 zu einer Thrombozytopenie gekommen war. Dies lässt sich am ehesten damit erklären, dass der Patient bereits zu dieser Zeit aufgrund einer Alkoholkrankheit mit Hepatopathie an einem Hypersplenismus litt.

3.4.2	Vitalparameter
--------------	-----------------------

3.4.2.1	Herzfrequenz
----------------	---------------------

Die Werte der Herzfrequenz sind in Tab. Kap.3-16 dargestellt. Im Vorher-/Nachher-Vergleich (d.h. Baseline versus Woche 16) ergab sich für die Herzfrequenz kein signifikanter Unterschied.

3.4.2.2	Blutdruck
----------------	------------------

Die Blutdruck-Werte sind in Tab. Kap.3-16 dargestellt. Im Vorher-/Nachher-Vergleich (d.h. Baseline versus Woche 16) ergab sich weder für den systolischen Wert noch für den diastolischen Wert ein signifikanter Unterschied.

3.4.2.3	Körpergewicht
----------------	----------------------

Die Werte des Körpergewichts sind in Tab. Kap.3-16 dargestellt. Im Vorher-/Nachher-Vergleich (d.h. Baseline versus Woche 16) ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Tab. Kap.3-16: Blutdruck, Herzfrequenz (peripherer Puls) und Körpergewicht im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 bezüglich der Humira®-Therapie im Rahmen der TOTAL-Studie.

Vitalparameter								
Patient Nr.	Blutdruck systolisch Baseline	Blutdruck diastolisch Baseline	Blutdruck systolisch Woche 16	Blutdruck diastolisch Woche 16	Herzfrequenz Baseline [1/min]	Herzfrequenz Woche 16 [1/min]	Körpergewicht Baseline [kg]	Körpergewicht Woche 16 [kg]
1	125	80	130	90	80	72	95,0	94,2
2	120	70	120	80	84	72	95,2	95,4
3	130	80	130	80	68	84	96,6	94,8
4	170	100	170	110	76	72	81,0	79,8
5	130	80	130	80	80	84	91,5	89,9
6	120	80	120	80	84	92	81,6	85,7
7	170	95	130	80	80	80	88,3	93,9
8	120	80	120	80	84	64	108,1	110,5
9	140	85	140	90	68	84	80,1	83,5
10*)	140	80	---	---	64	---	113,5	---
11	110	80	170	90	84	68	138,0	138,0
12	110	70	110	60	64	64	72,1	71,0
MW±S ohne P10	134 ± 20	82 ± 9	134 ± 20	84 ± 12	79 ± 6	76 ± 9	93,4 ± 17,8	94,2 ± 17,7
MW±S mit P1	132 ± 20	82 ± 9	134 ± 20	84 ± 12	77 ± 7	76 ± 9	95,1 ± 18,0	94,2 ± 17,7
T-Test	0,926	0,492			0,521		0,309	

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; *)Vorzeitiges Studienmedikationsende (Early Termination).

3.4.3	Laborparameter
--------------	-----------------------

3.4.3.1	Routine-Laborparameter
----------------	-------------------------------

Insgesamt kam es in der TOTAL-Studie hinsichtlich der Routine-Laborparameter lediglich ein einziges Mal zu einem signifikanten und substantiellen Sicherheitssignal, und zwar in Form einer nach Absetzen von Humira® reversiblen, mittel-schweren Thrombozytopenie, wie es als SAE erfasst wurde (siehe oben Abschnitt 3.4.1). Eine spezielle Analyse für das „weiße Blutbild“ wurde bereits in Abschnitt 3.3.1 gegeben.

3.4.3.2	Antinukleäre Antikörper
----------------	--------------------------------

Der Referenzwert für Antinukleäre Antikörper (= ANA) betrug < 80 . Die ANA-Werte vor und nach der 16-wöchigen Humira-Behandlung sind in Tabelle Kap.3-17 zusammengestellt. Im statistischen Vorher-/Nachher-Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied. Es ist erkannt, dass es unter einer Humira-Therapie zu einem ANA-Anstieg kommen kann, dem i.a. keine pathologische Bedeutung zukommt.

Tab. Kap.3-17: Antinukleäre Antikörper (ANA) im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 bezüglich der Humira®-Therapie im Rahmen der TOTAL-Studie.

Woche	Antinukleäre Antikörper (ANA)	
	0	16
Pat. 01	0	0
Pat. 02	0	160
Pat. 03	80	0
Pat. 04	80	0
Pat. 05	0	0
Pat. 06	0	0
Pat. 07	0	0
Pat. 08	0	0
Pat. 09	0	0
Pat. 10	0	---*)
Pat. 11	0	0
Pat. 12	160	0
1. Quartil	0	0
3. Quartil	40	0
Mittelwert	29,1	14,5
Standardabw.	53,9	48,2
T-TEST	0,553	

*) Vorzeitiges Studienmedikationsende (= Early Termination).

3.4.4	Adverse Events (Line Listing)
--------------	--------------------------------------

Sämtliche Adverse Events (AE) sind nachfolgend (Tab. Kap.3-18) in der Form eines sog. Line Listing dargestellt. Dabei erfolgt

- die Benennung des AE
- die zeitliche Eingrenzung des AE
- die Beurteilung der Schwere des AE
- eine Eingruppierung ggfs. als SAE (s.o. Abschnitt 3.4.1)
- eine Beurteilung hinsichtlich möglicher bleibender Folgen infolge des AE
- eine Einschätzung, ob bzw. inwieweit eine Kausalität zwischen dem AE und der Studienmedikation / der Klinischen Prüfung möglich ist

Insgesamt ist festzustellen, dass unter Ausklammerung des obig beschriebenen, bei Patient Nr. 10 aufgetretenen SAE (Abschnitt 3.4.1) die Verträglichkeit der Studienmedikation in der gesamten Patientenkohorte sehr gut war. Die eingetretenen AE hatten überwiegend einen leichten Schweregrad; in keinem Fall wurde ein schwerer Schweregrad registriert. Bleibende Folgen infolge eines AE im Sinne einer plausiblen Folge der Studienmedikation waren nicht zu konstatieren.

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
1	04. Mär 2011	24. Jun 2011	12. Aug. 2011				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
1	Leukozyturie (infolge einer Ureaplasmen/Mykoplasmen-Infektion: s.u.)	Nein/ Leicht	02. Mär 2011	13. Mai 2011	Nein	Nein	Behandlung mit Levofloxacin
1	Erythrozyturie (infolge einer Ureaplasmen/Mykoplasmen-Infektion: s.u.)	Nein/ Leicht	11. Mar 2011	13. Mai 2011	Nein	Unwahrscheinlich	
1	Nachweis von Ureaplasma urealyticum und Mycoplasma hominis in Urinprobe	Nein/ Leicht	11. Mar 2011	13. Mai 2011	Nein	Unwahrscheinlich	
1	Rhinokonjunktivitis allergica (= RCA)	Nein/ Mittel	01. Apr 2011	28. Apr 2011	Nein	Unwahrscheinlich	RCA-Symptomatik seit mindestens der 1990er Jahre vorbekannt; deshalb in der Vorgeschichte auch schon Hyposensibilisierung

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
1	04. Mär 2011	24. Jun 2011	12. Aug. 2011				
1	Starke Rötung und Schwellung im Bereich eines Mückenstichs im Bereich des linken Unterschenkels ohne Fieber	Nein/ Leicht	22. Apr 2011	25. Apr 2011	Nein	Unwahrscheinlich	
1	Leichtgradige Verstärkung einer vorbekannten Hypercholesterinämie	Nein/ Leicht	27. Mai 2011	12. Aug 2011	Nein	Unwahrscheinlich	Kontrolle unter Pravastatin-Medikation und Diät
1	Prurigo atopica	Nein/ Leicht	15. Jul 2011	12. Aug. 2011. bzw. über das Studienende hinweg andauernd	Nein	Unwahrscheinlich	Die Dermatose ist durch die vorbekannte atopische Diathese zu erklären

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
2	27. Apr 2011	17. Aug 2011	13. Sep 2011				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
2	Zahnärztliche Behandlung: Zahn abgeschliffen	Nein/ Leicht	28. Apr 2011	28. April 2011	Nein	Nein	Eingriff war im Vorfeld über längeren Zeitraum geplant gewesen
2	Impetiginisierung: retroaurikulär links und umbilikal	Nein/ Leicht	23. Jun 2011	16. Aug 2011	Nein	Möglich	
2	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	18. Jul 2011	18. Jul 2011	Nein	Möglich	
2	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	25. Jul 2011	25. Jul 2011	Nein	Möglich	
2	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	10. Aug 2011	10. Aug. 2011	Nein	Möglich	
2	Verruca vulgaris am linken Daumen	Nein/ Leicht	17. Aug 2011	12 Sep 2011	Nein	Möglich	
2	Kontaktexzem nach Haarfärbung an Hals und Ellenbogen	Nein/ Leicht	30. Aug. 2011	15 Sept 2013	Nein	Unwahrscheinlich	Abheilung nach Studienende

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
3	9. Mai 2011	23. Aug 2011	26. Sep 2011				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
3	Klein umschriebene Intertrigo an der li. Axilla und am rechten Augenlid	Nein/ Leicht	30 Mai 2011	01. Aug. 2011	Nein	Möglich	
3	V.a. Insektenstichreaktionen an den Flanken beidseits	Nein/ Leicht	31 Mai 2011	19. Jun 2011	Nein	Unwahrscheinlich	Mittels PCR wurde differentialdiagnostisch eine HSV1/2- bzw. VZV-Infektion ausgeschlossen
3	Helicobacter pylori Infektion	Nein/ Leicht	24. Mai 2011	28. Jun 2011	Nein	Unwahrscheinlich	
3	Pityriasis capitis (infolge Pityrosporon)	Nein/ Leicht	04. Jul 2011	26. Sep 2011	Nein	Möglich	
3	V.a. allergisches Kontaktekzem axillär beidseits, infolge Deodorant	Nein/ Leicht	01. Aug 2011	22. Aug 2011	Nein	Unwahrscheinlich	

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
3	9. Mai 2011	23. Aug 2011	26. Sep 2011				
3	Geringer Serum-Creatinin-Anstieg, am ehesten infolge einer relativen Exsikkose	Nein/ Leicht	23. Aug 2011	07. Nov 2011	Nein	Möglich	Normalisierung nach dem Studienende unter Fortsetzung der Humira/Adalimumab-Medikation

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
4	28. Apr 2011	18. Aug. 2011	15. Sept 2011				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
4	Verschwommensehen bei Heranführen eines Schriftstückes auf ca. 37 cm Augen-Objekt-Abstand, im Sinne einer latenten atypischen Weitsichtigkeit	Nein/ Leicht.	30. Apr 2011	17. Mai 2011	Nein	Unwahrscheinlich	
4	Helicobacter pylori Infektion	Nein/ Leicht	03. Jun 2011	30. Jun 2011	Nein	Unwahrscheinlich	
4	Diarrhoe, am ehesten infolge der Antibiotikatherapie der Helicobacter pylori Infektion	Nein/ Leicht	24. Jun 2011	26. Jun 2011	Nein	Möglich	

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
6	10. Jun 2011	30. Sep 2011	28. Okt 2011				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
6	Erkältung ohne Fieber	Nein/ Leicht	09. Jun 2011	16. Jun 2011	Nein	Nein	Erkältung hat vor Beginn der Studienmedikation eingesetzt
6	Rhinitis allergica bei Sensibilisierung auf Hausstaub und Gräserpollen	Nein/ Mittel	22. Jul 2011		Nein	Unwahrscheinlich	Heuschnupfen war auch im Vorjahr schon aufgetreten.
6	Erkältung	Nein/ Leicht	24. Aug 2011	29. Aug 2011	Nein	Möglich	
6	Intertrigo, submammär	Nein/ Leicht	05. Sep 2011		Nein	Möglich	
6	Starke Erkältung mit viel Husten, gelblichem Auswurf, Gliederschmerzen, ohne Fieber, i.S.e. grippalen Infekts	Nein/ Mittel	16. Sep 2011	27. Sep 2011	Nein	Möglich	

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
7	20. Jun 2011	10. Okt 2011	7. Nov 2011				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
7	Naevuszellnaevus (=NZN), Exzision	Nein/ Leicht	20. Jun 2011	20. Jun 2011	Nein	Nein	Zeitpunkt der NZN-Exzision lag vor Beginn der Studienmedikation
7	Asymptomatischer Harnwegsinfekt mit geringer Leukozyturie und Erythrozyturie sowie Nachweis von Enterococcus spec.	Nein/ Mittel	16. Jun 2011	30. Jun 2011	Nein	Nein	Relevanter Laborbefund wurde vor Beginn der Studienmedikation erhoben
7	Ambulante Koloskopie: mit Nachweis von Hämorrhoiden Grad II bei bekannter Divertikulose, ansonsten unauffälliger Befund	Nein/ Mittel	13. Jun 2011	13. Jun 2011	Nicht als plausible Folge der Studienmedikation	Unwahrscheinlich	
7	Helicobacter pylor Infektion	Nein/ Leicht	19. Jul 2011	1. Aug 2011	Nein	Unwahrscheinlich	
7	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	10. Aug 2011	10. Aug 2011	Nein	Möglich	

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
7	20. Jun 2011	10. Okt 2011	7. Nov 2011				
7	Anstieg des Hämatokrits und des Hämoglobin-Gehalts, primär infolge Alkoholismus	Nein/ Leicht	15. Aug 2011	12. Dez 2011, d.h. nach Studienende bei Fortsetzung der Humira-Therapie	Nein	Unwahrscheinlich	Normalisierung unter Alkoholkarenz
7	Gamma-GT-Anstieg, primär infolge Alkoholismus	Nein/ Leicht	12. Sep 2011	12. Dez 2011, d.h. nach Studienende bei Fortsetzung der Humira-Therapie	Nein	Unwahrscheinlich	Normalisierung unter Alkoholkarenz
7	Sonographie Abdomen: ausgeprägte Steatosis hepatis, Nierenzyste links von 2,8 cm	Nein/ Mittel	10. Okt 2011	---	Nicht als plausible Folge der Studienmedikation	Unwahrscheinlich	Alkoholismus vorbekannt
7	Erkältung mit starkem Schnupfen	Nein/ Leicht	5. Nov 2011	13. Nov 2011	Nein	Möglich	

Tab. Kap.3-20: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
9	14. Okt 2011	03. Feb 2012	02. Mär 2012				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
9	Hämatom und Wunddehiszenz am linken Oberschenkel infolge Hautbiopsie im Rahmen der Studie unter Falithromtherapie	Nein/ Leicht	21. Okt 2011		Nein	Unwahrscheinlich	
9	Dermatitis solaris, differentialdiagnostisch allergisches Kontaktekzem im Gesicht	Nein/ Leicht	28. Okt 2011	31. Okt 2011	Nein	Möglich	
9	Allergische Kontaktdermatitis im Gesicht	Nein/ Leicht	9. Dez. 2011	12. Jan 2012	Nein	Möglich	
9	Diarrhoe, geinggradig	Nein/ Leicht	27. Feb 2012	28. Feb. 2012	Nein	Möglich	
9	Geinge Creatinin-Erhöhung	Nein/ Leicht	02. Mär 2012	02. Mär 2012	Nein	Möglich	Creatinin lag bei Kontrolle am 13.04.2012 bei Fortsetzung der Humira-Therapie wieder im Normbereich

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Early Termination	Ende des Follow-up	Ggfs. Kommentar
10	12. Dez 2011	23. Jan 2012	27. Mär 2012	Eine am 23. Jan 2012 zu konstatierende persistierende Thrombozytopenie wurde als SAE gewertet, welches dem Hersteller des Prüfmedikaments gemeldet wurde. Wegen der Thrombozytopenie wurde die Studienmedikation eingestellt, mit letztmaliger Injektion am 02. Jan 2012 und Festlegung einer Early Termination auf den 23. Jan. 2012

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
10	Angioödem, Auge rechts, sowie Quaddeln am Stamm	Nein/ Mittel	18. Dez. 2011	19. Dez. 2011	Nein	Unwahrscheinlich	Rezidivierendes Angioödem sowie rezidivierende Urticaria: seit 2007 vorbekannt
10	Schmerzen an einer der beiden Stellen der studienplan-gemäß durchgeführten Biopsien	Nein/ Leicht	12. Dez 2011	19. Dez. 2011	Nein	Nein	
10	V.a. kontakturtikarielle Reaktion im kranialen Gesichtsbereich (nach Chlorwasser-Kontakt) bei dort Rötung und Brennen	Nein/ Leicht	07. Jan 2012	15. Jan 2012	Nein	Möglich	

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Early Termination	Ende des Follow-up	Ggfs. Kommentar			
10	12. Dez 2011	23. Jan 2012	27. Mär 2012	Eine am 23. Jan 2012 zu konstatierende persistierende Thrombozytopenie wurde als SAE gewertet, welches dem Hersteller des Prüfmedikaments gemeldet wurde. Wegen der Thrombozytopenie wurde die Studienmedikation eingestellt, mit letztmaliger Injektion am 02. Jan 2012 und Festlegung einer Early Termination auf den 23. Jan. 2012			
10	Initiale Thrombozytopenie, mit Ausschluß einer sog. Pseudothrombozytopenie und ohne Nachweis von Auto-Antikörpern bzw. von Thrombozyten-Antikörpern	Nein/ Mittel	09. Jan. 2012	12. Mär 2012	Nein	Möglich	Bereits in den Jahren 2007 und 2008 war es zu einer Thrombozytopenie gekommen, bei ethyloxischer Hepatopathie mit V.a. Hypersplenismus.

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Early Termination	Ende des Follow-up	Ggfs. Kommentar			
10	12. Dez 2011	23. Jan 2012	27. Mär 2012	Eine am 23. Jan 2012 zu konstatierende persistierende Thrombozytopenie wurde als SAE gewertet, welches dem Hersteller des Prüfmedikaments gemeldet wurde. Wegen der Thrombozytopenie wurde die Studienmedikation eingestellt, mit letztmaliger Injektion am 02. Jan 2012 und Festlegung einer Early Termination auf den 23. Jan. 2012			
10	Persistierende Thrombozytopenie , und zwar hervorgehend aus einer initialen Thrombozytopenie mit Beginn am 09. Jan 2012 (s.o.), mit einem Thrombozyten-Minimalwert von 110 Gpt/l am 16. Jan 2012	Ja/ Mittel	23. Jan 2012	12. Mär 2012	Nein	Möglich	Aus Sicherheitserwägungen wurde die Humira-Medikation eingestellt, mit der letzten diesbezüglichen Injektion am 02. Jan 2012. Es handelt sich nicht um ein SUSAR, da eine Thrombozytopenie zu den bekanntesten und laut Fachinformation häufigen Nebenwirkungen einer Humira-Therapie zählt.

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Early Termination	Ende des Follow-up	Ggfs. Kommentar			
10	12. Dez 2011	23. Jan 2012	27. Mär 2012	Eine am 23. Jan 2012 zu konstatierende persistierende Thrombozytopenie wurde als SAE gewertet, welches dem Hersteller des Prüfmedikaments gemeldet wurde. Wegen der Thrombozytopenie wurde die Studienmedikation eingestellt, mit letztmaliger Injektion am 02. Jan 2012 und Festlegung einer Early Termination auf den 23. Jan. 2012			
10	Verstärkt Juckreiz	Nein/ Leicht	07. Feb 2012	27. Mär 2012	Nein	Möglich	Unter späterer Stelara-Therapie ließ sich dann der Juckreiz gut unter Kontrolle bringen
10	Schmerzen in den Knien i.S.e. Ruhe- und Druckschmerzes betont links	Nein/ Mittel	16. Jan 2012	19. Feb. 2012	Nein	Möglich	Z.n. Meniskus-Op mit Knorpelglättung rechts 1989 und links 2008

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
11	09. Feb 2012	01. Jun 2012	28. Jun 2012				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
11	Rosacea-artige Dermatitis im Gesicht	Nein/ Leicht	01. Mär 2012	22. Mär 2012	Nein	Möglich	Hautreaktion ist am ehesten durch Kortison-Entzug zu erklären
11	Leichte Wunddehiszenz im Bereich einer prüfplan-gemäßen Biopsiestelle	Nein/ Leicht	23. Mär 2012	02. Mai 2012	Nein	Unwahrscheinlich	
11	Geringe Einschränkung des Visus, wobei die linke Seite stärker als die rechte Seite betroffen ist: Feststellung durch arbeitsärztlichen Dienst, mit der Empfehlung sich eine Brille verschreiben zu lassen	Nein/ Leicht	19. Apr 2012	02. Jun 2012	Nein	Unwahrscheinlich	
11	Morgens leichtes Verschwommensehen für etwa 5 bis 6 Minuten anhaltend	Nein/ Leicht	10. Feb. 2012	02. Jun 2012	Nein	Möglich	

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
12	02. Feb 2012	24. Mai 2012	22. Jun 2012				
Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
12	Leicht fieberhafter Infekt der oberen Atemwege mit Husten, Schnupfen, Hals- und Kopfschmerzen	Nein/ Mittel	26. Jan 2012	02. Feb 2012	Nein	Nein	Infekt trat vor Beginn der Studienmedikation auf.
12	CRP-Erhöhung und Leukozytose	Nein/ Leicht	02. Feb 2012	09. Feb 2012	Nein	Nein	CRP-Erhöhung und Leukozytose durch den Infekt (s.o.) erklärbar
12	BSG-Beschleunigung	Nein/ Leicht	02. Feb 2012	09. Feb 2012	Nein	Nein	Im Rahmen des Infekts (s.o.)
12	Leukozyturie	Nein/ Leicht	02. Feb 2012	01. Mär 2012	Nein	Nein	Im Rahmen des Infekts (s.o.)
12	Erythrozyturie	Nein/ Leicht	02. Feb 2012	30. Mär 2012	Nein	Nein	Im Rahmen des Infekts (s.o.)
12	Mikroerythrozyturie, asymptomatisch und unspezifisch	Nein/ Leicht	04. Mai 2012	24. Mai 2012	Nein	Unwahrscheinlich	Passageres Geschehen

Tab. Kap.3-18: Adverse Events im Rahmen der TOTAL-Studie (Line Listing).

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
12	02. Feb 2012	24. Mai 2012	22. Jun 2012				
12	Passagere Mikroerythrozyturie, asymptomatisch und unspezifisch	Nein/ Leicht	22. Jun 2012	22. Jun 2012	Nein	Unwahrscheinlich	Siehe obige vorausgegangene Phase einer passageren asymptomatischen und unspezifischen Mikroerythrozyturie

3.5	Komedikation
------------	---------------------

Die Komedikation wird in der folgenden Tab. Kap.3-19 detailliert dargelegt.

Bezüglich der Komedikation ist zusammenfassend festzustellen, dass diese in allen Fällen mit den Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Prüfung konform war.

Dabei ist zu betonen, dass nach aktuellem Kenntnisstand der Wissenschaft durch die Komedikation in keinem Fall eine zusätzliche antipsoriatische Wirksamkeit neben der zu prüfenden Wirksamkeit der Studienmedikation gegeben war.

Umgekehrt kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass die Psoriasis durch eine derartige Komedikation oder durch diese begründende Erkrankungen (insbesondere interkurrente Infekte / Infektionen, siehe Abschnitt 3.4.4) in ihrem Verlauf - relativ - verschlechtert wurde.

Die Komedikation wird in der folgenden Tab. Kap.3-19 detailliert dargelegt.

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
1	04. Mär 2011	24. Jun 2011	12. Aug. 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
1	Fexofenadin	1 x 120 mg p.d.	p.o.	2. Apr. 2011	28. Apr 201	Nein	Medikation wegen Rhinokonjunctivitis allergica
1	Levofloxacin	1 x 500 mg p.d.	p.o.	7. Mai 2013	13. Mai 2013	Nein	Medikation wegen urogenitaler Ureaplasmen/Mykoplasmen- Infektion
1	Pravastatin	1 x 10 mg p.d.	p.o.	08. Jul 2011	12. Aug 2011	Nein	Medikation wird über Studienende fortgesetzt

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
2	27. Apr 2011	17. Aug 2011	13. Sep 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
2	Pille	1 x täglich (zyklusgerecht)	p.o.	bereits vor aktuellem Screening	13. Sep 2011, und über Studienende hinaus	Nein	
2	Clotrimazol 2% und Triclosan 2% ind Methylprednisolonaceponat (=Advantansalbe)	2x täglich	Topisch: an sehr klein umschriebenem Areal retroaurikulär links und umbilikal (jeweils < 5 cm ²)	23. Jun 2011	16. Aug 2011	Nein	Kein substantieller Effekt auf die zentralen Read-out-Parameter: PASI und Hautbiopate, zumal letztere in anderen Lokalisationen erfolgten
2	ASS 250 mg / Paracetamol 200 mg / Coffein 50 mg (= Thomapyrin Classic Schmerztabl.)	1 x täglich	p.o.	18. Jul 2011	18. Jul 2011	Nein	Wegen Kopfschmerzen (infolge Wetterumschwung)

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
2	27. Apr 2011	17. Aug 2011	13. Sep 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
2	ASS 250 mg / Paracetamol 200 mg / Coffein 50 mg (= Thomapyrin Classic Schmerztabl.)	1 x täglich	p.o.	25. Jul 2011	25. Jul 2011	Nein	Wegen Kopfschmerzen (infolge Wetterumschwung)
2	Metamizol	1 x 500 mg	p.o.	10. Aug 2011	10. Aug 2011	Nein	Wegen Kopfschmerzen
2	Solcoderman (= Mixtur aus Essigsäure, Oxalsäure, Salpetersäure, Milchsäure, Kupfer II(nitrat))	1x wöchentlich	Topisch: linker Daumen	18. Aug 2011	12. Sep 2011	Nein	Zur Behandlung einer 0,4 cm großen Verruca vulgaris

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
3	9. Mai 2011	23. Aug 2011	26. Sep 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
3	Losartan 25 mg / Hydrochlorothiazid 6,25 mg	1 x täglich	p.o.	Bereits vor dem Screening	26. Sep. 2011, und auch über das Studienende hinaus	Nein	Es handelt sich um eine stabile Dauermedikation
3	Clotrimazol 2% und Triclosan 2% in Advantan Creme (Methyprednisolon-aceponat 0.1%)	2 x täglich	Topisch: klein umschriebene Intertrigo an der li. Axilla und am rechten Augenlid	30. Mai 2011	01. Aug. 2011	Nein	Zwei nur sehr klein umschriebene Areale (insgesamt < 25 cm ²) behandelt
3	Aciclovir Augensalbe (30 mg Wirkstoff in 4,5 g)	2 x täglich	topisch	6. Jun 2011	20. Jun 2011	Nein	Als Sicherheitstherapie bei differentialdiagnostisch V.a. Virose
3	Amoxicillin 1000 mg, Clarithromycin 500 mg, Pantozol 40 mg	2x täglich	p.o.	21. Jun. 2011	28. Jun 2011	Nein	Behandlung einer Helicobacter pylori Infektion

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
3	9. Mai 2011	23. Aug 2011	26. Sep 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
3	Zinkpyrithion-haltiges Shampoo (als Körperpflegemittel freiverkäuflich)	3x pro Woche	topisch	05. Jul 2011	01. Aug. 2011	Nein	
3	Stieproxal Shampoo (enthält Ciclopiroxolamin 1,5% und Salicylsäure 3%)	3x pro Woche	Topisch: Haarwäsche	02. Aug 2011	26. Sep 2011	Nein	
3	Triclosan 2%, Clotrimazol 2% in Advantan Salbe (Methylprednisolon-aceponat 0,1%)	2x täglich	Topisch:	02. Aug. 2011	26. Sep 2011	Nein	Behandlung von nur klein umschriebenen Arealen axillär.
3	Xamiol = Betamethason/Calcipotriol Fix-Kombi	1x täglich	Topisch: Capillitium	13. Sep 2011	26. Sep 2011	Nein	Beginn dieser medikation nach Abschluß der beobachtungsphase

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
4	28. Apr 2011	18. Aug. 2011	15. Sept 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
4	Lercanidipin	1 x 10 mg p.d.	p.o.	21. Apr. 2011	10 Aug. 2011	Nein	
4	Symbicort = Budesonid/Formeterol-hemifumarat	bei Bedarf	Zum Inhalieren	Vor dem Screening als Dauermedikation	15. Sep 2011, und über das Studierende andauerend	Nein	
4	Amoxicillin 1000 mg / Clarithromycin 500 mg /Pantozol 40 mg	2 x täglich	p.o.	24. Jun 2011	30. Jun 2011	Nein	
4	Lercanidipin	2 x 10 mg p.d.	p.o.	11. Aug. 2011	15. Sep 2011, und über das Studierende andauerend	Nein	

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar
5	13. Mai 2011	05. Sep. 2011	30. Sept. 2011	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
5	Euthyrox	150 µg	p.o.	Vor Screening als Dauermedikation	30. Sept. 2011, und über das Studienende hinausgehend	Nein	

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
6	10. Jun 2011	30. Sep 2011	28. Okt 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
6	Micardis = Temisartan	1 x 80 mg pro Tag	p.o.	1991	28. Okt 2011, und über Studienende hinaus	Nein	
6	Antikonzeption mit 3-Monats-Spritze	---	s.c.	Vor dem Screening	28. Okt 2011, und über Studienende hinaus	Nein	
6	0,05% Xylometazolin HCL Nasen-Spray	2 x täglich	Nasenspray	22. Jul 2011	29. Sep 2011	Nein	Wegen allergischem Schnupfen (Heuschnupfen)
6	Fexofenadin 120 mg	1 x täglich	p.o.	06 Aug 2011	29. Sep 2011	Nein	

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
6	10. Jun 2011	30. Sep 2011	28. Okt 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
6	Clotrimazol 2% in Advantan Creme (= 0,1 % Methylprednisolonaceponat)	2 x täglich	Topisch: submamär im Bereich einer Intertrigo	05. Sep 2011	29 Sep 2011	Nein	Sehr kleines Areal, so dass es zu keiner substantiellen Beeinflussung der Hauptprüfparameter PASI / Hautbioplate kommen kann, zumal letztere aus anderen Regionen stammen
6	Paracodin Hustenropfen	Nicht angegeben	p.o.	19. Sep. 2011	27. Sep. 2011	Nein	Hausärztlicherseits verordnet wegen gripplaeam Infekt
6	Acetylcystein	Nicht angegeben	p.o.	19. Sep. 2011	21. Sep. 2011	Nein	Hausärztlicherseits verordnet wegen gripplaeam Infekt
6	Betamethason/Calcipotriol Fixkombi Salbe	1x täglich	Topisch: Psoriasisrestherde am Körper	1. Okt 2011	28. Okt 2011, und über Studienende hinaus	Nein	Beginn der Medikation nach Ende der Beobachtungspause

Tab. Kap.19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar
6	10. Jun 2011	30. Sep 2011	28. Okt 2011	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
6	Betamethason/Calcipotriol Fixkombi Gel	1x täglich	Topisch: Psoriasisrestherde am Capillitium	1. Okt 2011	28. Okt 2011, und über Studienende hinaus	Nein	Beginn der Medikation nach Ende der Beobachtungspause

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
7	20. Jun 2011	10. Okt 2011	7. Nov 2011				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
7	Allopurinol	300 mg	p.o.	Vor Screening als Dauermedikation	7. Nov 2011, und über das Studienende hinaus	Nein	
7	Diclofenac	bei Bedarf	p.o.	Vor Screening als Dauermedikation	7. Nov 2011, und über das Studienende hinaus	Nein	bei Gelenksbeschwerden
7	Ciprofloxacin	2 x 250 mg	p.o.		30. Jun 2011	Nein	Medikation wegen V.a. Harnwegsinfekt
7	Salicylsäure-Vaseline in Cetaphil Creme bzw. Dermatop Basissalbe	2,5% bis 5%	Topisch: distal an beiden Unterschenkeln	04. Jul 2011	7. Nov 2011, und über das Studienende hinaus	Nein	Salicylsäure als ergänzendes Keratolytikum lt. Prüfplan zulässig

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar
7	20. Jun 2011	10. Okt 2011	7. Nov 2011	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
7	Amoxicillin 1000 mg, Clarithromycin 500 mg, Pantozol 40 mg	2 x täglich	p.o.	26. Jul 2011	1. Aug 2011	Nein	Medikation wegen Helicobacter pylori Infektion
7	Acetylsalicylsäure 500 mg	1 x täglich	p.o.	10. Aug 2011	10. Aug 2011	Nein	wegen Kopfschmerzen
7	Unterschenkel-kompressionstrümpfe	tagsüber	als Strumpf	06. Sep 2011	7. Nov 2011, und über das Studienende hinaus		als symptomatische Therapieunterstützung

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
9	14. Okt 2011	03. Feb 2012	02. Mär 2012				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
9	Omeprazol			vor Screening als Dauermedikation			
9	Falithrom			vor Screening als Dauermedikation			
9	Ramipril	1 x 2,5 mg p.d.	p.o.	1. Sep 2011			
9	Alprazolam	Bei Bedarf		vor Screening als Dauermedikation			
9	Cefuroxim	2 x 250 mg täglich	p.o.	22. Okt 2011	29. Okt 2011	Nein	als antibiotische Abschirmung eines Hämatoms mit Wunddehiszenz am li. Oberschenkel infolge prüfplan-gemäßer Hautbiopise
9	Fusidinsäure als Creme	20 mg/g: 2x täglich	topisch	22. Okt 2011		Nein	Als Salbenverband an Wunde am li. Oberschenkel (s.o.)

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar
9	14. Okt 2011	03. Feb 2012	02. Mär 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
9	Prednicarbat als Creme (= Dematop Creme)	2x täglich	topisch	28. Okt. 2011	31. Okt 2011	Nein	Als Behandlung einer Dermatitis solaris (differentialdiagnostisch eines allergischen Kontaktekzems): sehr kleines Areal im Gesicht, wo sich bislang keine Psoriasis gezeigt hatte
9	Prednicarbat als Creme (= Dematop Creme)	1x täglich	topisch	9. Dez. 2011	12. Jan 2012	Nein	Behandlung nu eines sehr kleinen Areals im Gesicht ohne Beziehung zu den Psoriasis-Herden

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Early Termination (wegen persistierender Thrombozytopenie)	Ende des Follow-up	Ggfs. Kommentar			
10	12. Dez 2011	23. Jan 2012	27. Mär 2012				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
10	Aerius = Desloratadin	bei Bedarf bis zu 3 x 5 mg täglich	p.o.	Vor Screening als Dauermedikation bestehend	27. Mär 2012, und über das Studien-Ende hinausgehend	Nein	Medikation wegen chronisch rezidivierender Urticaria bzw. chronisch rezidivierendem Angioödem, was seit 2007 bekannt ist
10	Aerius = Desloratadin	1 x 15 mg täglich	p.o.	18. Dez 2011	19. Dez. 2011	Nein	Medikation wegen Angioödem/ Urtikaria
10	Betamethasonvalerat/Calcipotriol (= Daivobet) Salbe und Gel	1 x täglich	Topisch an den Psoriasis-Herden	31. Jan 2012	27. Mär 2012, und über das Studien-Ende hinausgehend	Entfällt, da zu diesem Zeitpunkt bereits eine Early termination festgestellt worden war (s.o.)	

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Early Termination (wegen persistierender Thrombozytopenie)	Ende des Follow-up	Ggfs. Kommentar			
10	12. Dez 2011	23. Jan 2012	27. Mär 2012				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
10	Aerius = Desloratadin	1 x 5 mg täglich	p.o.	07. Feb 2012	27. Mär 2012, und über das Studien-Ende hinausgehend	Entfällt, da zu diesem Zeitpunkt bereits eine Early termination festgestellt worden war (s.o.)	Medikation wegen Juckreiz
10	Diclofenac Gel	2 x täglich	Topisch im Kniebereich beidseits	13. Feb 2012	27. Mär 2012, und über das Studien-Ende hinausgehend	Entfällt, da zu diesem Zeitpunkt bereits eine Early termination festgestellt worden war (s.o.)	

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar			
11	09. Feb 2012	01. Jun 2012	28. Jun 2012				
Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
11	Exforge 10 mg /160mg = Amlodipin 10 mg /Valsartan 160 mg	1 x täglich	p.o.	Jul 2011		Nein	
11	Betamethasonvalerat/Calcipotriol Fixkombination (= Daivobet) als Salbe bzw. Gel	1x täglich	Topisch: Psoriasis- Restherde	02. Jun 2012		Nein	Beginn dieser Medikation nach Ende der Beobachtungsphase

Tab. Kap.3-19: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der TOTAL-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 16	Ende des Follow-up = Woche 20	Ggfs. Kommentar
12	02. Feb 2012	24. Mai 2012	22. Jun 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Antipsoriatischer Einfluß auf Effekt der Prüfmedikation im Beobachtungszeitraum	Ggfs. Kommentar
12	Penicillin	2 x täglich	p.o.	27. Jan 2012	04. Feb 2012	Nein	Medikation wegen leicht fieberhaftem Infekt der oberen Luftwege

Teil B der Ausdruckversion des Abschlußberichts zu:

Klinische Studie:

Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment
in Patients with Moderate to Severe Psoriasis (TOTAL Study Protocol)

Deutsch-sprachiger Titel der Studie:

Untersuchung des Haut-Topoproteoms bei Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer
Psoriasis unter Therapie mit Adalimumab (Humira®)
im Sinne einer Beobachtungsstudie mit minimal-invasiver Entnahme von Hautproben
sowie als wissenschaftsgesteuerte Studie
(Investigator Originated Proposal = IOP / Investigator Initiated Trial = IIT)
nach AMG und GCP-Verordnung

EudraCT-Nummer: 2010-018279-99

4	Ergebnisse - Topoproteom-Analyse ###
----------	---

Durch den Zeitpunkt der Biopsie und den Charakter des bioptierten Hautareals ergaben sich insgesamt 5 verschiedene Bedingungen (siehe Abschnitt 2.3.8):

- **A(affected)P(soriatic)S(kin):** psoriatisch befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline
- **U(naffected)P(soriatic)S(kin):** psoriatisch nicht befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline
- **W(eek)01:** repräsentatives Hautareal zum Zeitpunkt Woche 1,
das ursprünglich (d.h. bei Baseline) psoriatisch befallen war
- **W(eek)04:** repräsentatives Hautareal zum Zeitpunkt Woche 4,
das ursprünglich (d.h. bei Baseline) psoriatisch befallen war
- **W(eek)16:** repräsentatives Hautareal zum Zeitpunkt Woche 16,
das ursprünglich (d.h. bei Baseline) psoriatisch befallen war

Desweiteren wurde eine Differenzierung vorgenommen in 1) Gesamthaut und deren Kompartimente, d.h. in 2) Epidermis, 3) extra-kapilläre Dermis und 4) dermale Kapillaren

4.1	Image-Rohdaten und PEN-Daten auf individueller Patienten-Ebene
------------	---

Die Image-Rohdaten für die n=12 Patienten, die jeweilig 48 untersuchten Antikörper und die 5 obig genannten Bedingungen finden sich in Anlage B. Gleiches gilt für die PEN-Daten und zugehörigen Basis-Daten auf der individuellen Patienten-Ebene.

4.2	Ergebnisse auf Ebene der Mittelwerte der Einzelepitop-Expression
------------	---

In den Tab. Kap.4-1, Kap.4-2, Kap.4-3 und Kap.4-4 sind für die Gesamthaut und die 3 Hautkompartimente die Ergebnisse der Einzelepitop-Expression als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Bedingung APS vs. UPS wie auch des Vergleichs der Bedingung APS vs. W1/W4/W16 angegeben. Die statistische Aussage basiert auf einem t-Test mit einem $p < 0,0125$, was im Sinne der Bonferroni-Adjustierung bei 4-maligem Daten-Vergleich eine Aussage auf einem Gesamtsignifikanzniveau von $p < 0,05$ erlaubt.

4.2.1	Einzelepitop-Expression in der Gesamthaut
--------------	--

Bei Betrachtung der Gesamthaut (Tab. Kap.4-1) ließen sich die folgenden Epitope identifizieren, die im Vergleich APS vs. UPS signifikant aufreguliert waren und infolge der 16-wöchigen Behandlung mit Humira® (W16) auch eine signifikante Abregulierung zeigten: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a, CD11c, CD31, CD36, CD45, CD45R0, CD54, CD62P, CD120a, CD123, CD152, CD196=CCR6, CD206, CD209, CD303, CLA, HLA-DR, Slan, TIA1, Zytokeratin 14 und Zytokeratin 17.

Für diese Epitope konnte bei Betrachtung der früheren Untersuchungszeitpunkte von Woche 1 und 4 (W1 und W2) nur für CD209 und Zytokeratin 14 jeweils zum Zeitpunkt Woche 4 eine entsprechende signifikante Abregulierung im Sinne eines Früheffektes nachgewiesen werden. Ein Frühesteffekt ab Woche 1 war nicht nachweisbar.

Eine entsprechende graphische Darstellung der Mittelwerte der Einzelepitop-Expression für die Gesamthaut findet sich in Abb. Kap.4-1.

Tab. Kap.4-1: Einzel-Epitop-Expression (PEN) in der Gesamthaut. *Signifikanter Effekt im Vergleich von APS mit UPS, W16, W4 und W1 ($p < 0,05$, t-Test, Bonferroni-Adjustierung). Farbliche Unterlegung konkordant signifikanter Effekte im Vergleich APS vs. UPS sowie im Vergleich mit dem Therapieverlauf: **Späteeffekt (erst bei Woche 16)** und **Früheffekt (ab Woche 4)**. Ein **Frühsteffekt (ab Woche 1)** war nicht feststellbar.

Epitop	APS	UPS	W1	W4	W16
Aktin	10320 ± 4926	6589 ± 6856	8710 ± 2155	8691 ± 4318	6243 ± 3547
CD1a	1971 ± 783	1700 ± 1037	3285 ± 1302 *	2960 ± 1961	2303 ± 1309
CD1c	1864 ± 2017	2269 ± 2314	2676 ± 2203	4693 ± 3748	2143 ± 1858
CD2	9356 ± 9132	998 ± 600 *	8542 ± 6434	4682 ± 2924	1627 ± 849 *
CD3	20022 ± 15549	2292 ± 1610 *	17008 ± 12881	11531 ± 8408	3917 ± 3063 *
CD4	12619 ± 11059	2092 ± 2300 *	11191 ± 8705	11290 ± 8138	2598 ± 1701 *
CD7	5853 ± 3608	504 ± 404 *	6854 ± 4428	3635 ± 2552	763 ± 721 *
CD8	4543 ± 2532	1354 ± 944 *	4257 ± 1562	3453 ± 1539	1846 ± 850 *
CD11a	7738 ± 8821	825 ± 1007 *	8269 ± 5396	4517 ± 3426	1058 ± 755 *
CD11c	7893 ± 7293	1605 ± 1199 *	5753 ± 4439	4226 ± 2312	1436 ± 885 *
CD11b	17961 ± 11156	8585 ± 2687 *	17966 ± 12480	11010 ± 5398	9434 ± 3629
CD11b High	2650 ± 989	2116 ± 997	2671 ± 851	2494 ± 1102	2242 ± 973
CD14	4965 ± 2913	2822 ± 2122 *	5426 ± 2718	3684 ± 1453	2926 ± 1231
CD15	3559 ± 3129	2329 ± 2314	4457 ± 4359	1819 ± 1656	3019 ± 3000
CD31	11743 ± 5177	5984 ± 4511 *	11251 ± 4448	9742 ± 4992	6836 ± 2842 *
CD36	32405 ± 14958	6932 ± 3326 *	30492 ± 19443	21682 ± 18489	6525 ± 3931 *
CD40	3530 ± 1867	1267 ± 798 *	2927 ± 1725	2937 ± 1603	2203 ± 1262
CD45	10074 ± 7834	1452 ± 1346 *	13055 ± 8975	6172 ± 3389	2326 ± 1557 *
CD45RA	4115 ± 3568	816 ± 383 *	3353 ± 1927	2515 ± 1210	1436 ± 754
CD45RO	6718 ± 4275	836 ± 863 *	8146 ± 5527	3962 ± 3190	916 ± 738 *
CD54	37545 ± 20996	8249 ± 5429 *	30329 ± 19019	32602 ± 25001	8917 ± 4085 *
CD56	3693 ± 1019	3592 ± 1755	4176 ± 1827	3739 ± 2331	3508 ± 1695
CD62P	3170 ± 1440	1124 ± 1011 *	3273 ± 1476	3477 ± 2416	1549 ± 1051 *
CD68	5284 ± 3097	3525 ± 1771	4592 ± 2566	3456 ± 1537	2996 ± 1299
CD69	10218 ± 6727	2639 ± 1210 *	11655 ± 6703	6966 ± 4802	4837 ± 5511
CD91	8041 ± 8059	5297 ± 5685	7170 ± 7443	7988 ± 9949	5745 ± 5587
CD120a	17330 ± 10485	7212 ± 5397 *	14462 ± 9443	14406 ± 11937	6842 ± 4963 *
CD120b	3730 ± 1710	2457 ± 669	3810 ± 2379	4028 ± 1807	3049 ± 1129
CD123	4664 ± 3564	1019 ± 607 *	3284 ± 1491	3016 ± 2214	1210 ± 922 *
CD152	2505 ± 1151	158 ± 157 *	2898 ± 2668	2034 ± 1227	472 ± 352 *
CD163	6715 ± 7264	7512 ± 7061	13336 ± 19492	17003 ± 18085	5306 ± 4964
CD194 = CCR4	7749 ± 6346	5932 ± 4573	8943 ± 6408	8648 ± 9458	3161 ± 2179
CD196 = CCR6	48743 ± 30392	22111 ± 8989 *	50767 ± 27868	38203 ± 16293	22187 ± 9722 *
CD206	4948 ± 1892	2792 ± 1400 *	4306 ± 1485	4197 ± 2881	2316 ± 849 *
CD207	1536 ± 781	1175 ± 607	2002 ± 1094	2509 ± 1675	1311 ± 645
CD209	3827 ± 2097	586 ± 742 *	2701 ± 2100	1135 ± 969 *	193 ± 120 *
CD289=TLR9	45235 ± 19193	27577 ± 9340 *	47767 ± 22946	39301 ± 19730	30143 ± 9903
CD303	1157 ± 943	66 ± 63 *	784 ± 722	526 ± 562	209 ± 212 *
CLA	3338 ± 2217	764 ± 412 *	2626 ± 1228	2385 ± 1396	1380 ± 539 *
c-myc	22662 ± 11959	13690 ± 5719	26533 ± 13470	26357 ± 12058	16886 ± 7344
FactorXIIIA	7921 ± 4983	6329 ± 2890	8535 ± 3721	7035 ± 2485	5660 ± 2789
HLA-DR	58437 ± 27587	29770 ± 17400 *	54123 ± 24083	60492 ± 31892	29948 ± 14348 *
IL-23R	7730 ± 15062	5742 ± 6865	12175 ± 9685	7732 ± 11683	4625 ± 4946
Podoplanin	2099 ± 1519	3014 ± 2130	2479 ± 1433	3978 ± 2376	2888 ± 1290
Slan	2992 ± 2367	451 ± 319 *	2311 ± 2477	1457 ± 1980	424 ± 543 *
SNA1	15094 ± 9682	7501 ± 4814 *	17043 ± 7253	20857 ± 15723	12453 ± 3696
TIA1	2362 ± 1700	320 ± 238 *	1999 ± 1064	1569 ± 1227	533 ± 334 *
Zytokeratin 14	105950 ± 15714	23838 ± 6721 *	84793 ± 26888	59075 ± 21221 *	34727 ± 11962 *
Zytokeratin 17	7940 ± 6038	1812 ± 1560 *	6743 ± 7527	3512 ± 4331	1322 ± 1453 *

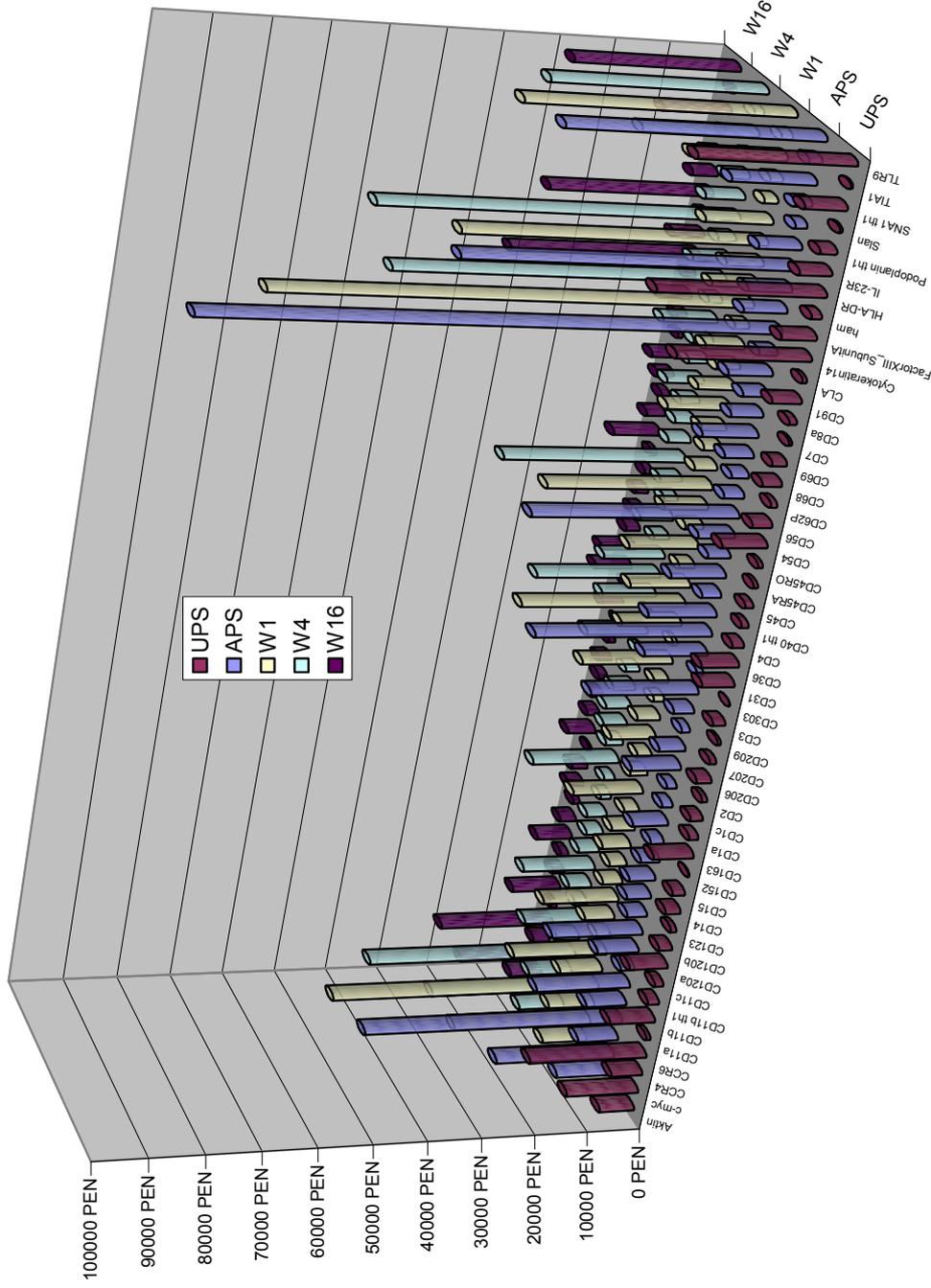


Abb. Kap.4-1: Synoptische Darstellung der Mittelwerte der Einzelpeptop-Expression (in der Dimension von PEN) für die Gesamthaut. UPS = psoriatisch nicht befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline. APS = psoriatisch befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline. W1/4/16 = repräsentatives Hautareal zum Zeitpunkt Woche 1/4/16, welches ursprünglich (d.h. bei Baseline) psoriatisch befallen war.

4.2.2	Einzelepitop-Expression in der Epidermis
--------------	---

In der Epidermis (Tab. Kap.4-2) ließen sich die folgenden Epitope identifizieren, die bei APS im Vergleich zu UPS signifikant aufreguliert waren und gleichzeitig infolge der 16-wöchigen Behandlung mit Humira® (W16) auch eine signifikante Abregulierung zeigten: CD3, CD4, CD7, CD8, CD11b, CD11c, CD36, CD54, CD152, CD206, CLA, HLA-DR, Zytokeratin 14 und Zytokeratin 17.

Für diese Epitope konnte bei Betrachtung der früheren Untersuchungszeitpunkte von Woche 1 und 4 (W1 und W2) nur für CD11b, CD152 und Zytokeratin 14 jeweils zum Zeitpunkt Woche 4 eine entsprechende signifikante Abregulierung im Sinne eines Früheffektes nachgewiesen werden. Ein Frühesteffekt ab Woche 1 war nicht nachweisbar.

Tab. Kap.4-2: Einzel-Epitop-Expression (PEN) in der Epidermis. *Signifikanter Effekt im Vergleich von APS mit UPS, W16, W4 und W1 ($p < 0,05$, t-Test, Bonferroni-Adjustierung). Farbliche Unterlegung konkordant signifikanter Effekte im Vergleich APS vs. UPS sowie im Vergleich mit dem Therapieverlauf: **Späteeffekt (erst bei Woche 16)** und **Früheffekt (ab Woche 4)**. Ein **Frühesteffekt (ab Woche 1)** war nicht feststellbar.

Epitop	APS	UPS	W1	W4	W16
Aktin	1 ± 3	0 ± 2	0 ± 0	0 ± 2	0 ± 0
CD1a	1564 ± 762	1630 ± 969	2577 ± 783 *	2730 ± 1830	2145 ± 1327
CD1c	731 ± 1507	1145 ± 2039	1018 ± 1845	2784 ± 3899	915 ± 1735
CD2	905 ± 1259	12 ± 17	496 ± 431	216 ± 277	34 ± 35
CD3	802 ± 947	14 ± 37 *	494 ± 650	238 ± 279	20 ± 32 *
CD4	108 ± 134	4 ± 8 *	46 ± 107	135 ± 225	2 ± 5 *
CD7	633 ± 682	4 ± 5 *	725 ± 658	234 ± 220	27 ± 29 *
CD8	391 ± 388	37 ± 93 *	368 ± 334	178 ± 170	62 ± 76 *
CD11a	455 ± 893	19 ± 24	643 ± 771	148 ± 255	20 ± 30
CD11b	730 ± 618	130 ± 336 *	878 ± 722	217 ± 245 *	70 ± 87 *
CD11b High	124 ± 151	2 ± 3 *	82 ± 101	31 ± 26	13 ± 20
CD11c	2111 ± 2371	45 ± 59 *	1912 ± 2275	361 ± 430	30 ± 38 *
CD14	277 ± 358	26 ± 61	143 ± 169	19 ± 21	4 ± 4 *
CD15	319 ± 534	281 ± 279	370 ± 387	253 ± 360	625 ± 534
CD31	36 ± 36	5 ± 18	31 ± 34	55 ± 134	26 ± 38
CD36	28526 ± 12223	824 ± 1778 *	26637 ± 18174	18084 ± 15972	547 ± 1466 *
CD40	68 ± 94	9 ± 25 *	71 ± 145	44 ± 82	15 ± 37
CD45	609 ± 1081	54 ± 48	946 ± 1113	165 ± 187	24 ± 23
CD45RA	128 ± 150	21 ± 32	113 ± 139	33 ± 28	25 ± 30
CD45RO	319 ± 440	23 ± 31	373 ± 287	56 ± 58	3 ± 6
CD54	2713 ± 3519	43 ± 132 *	1033 ± 1176	1293 ± 3246	23 ± 31 *
CD56	281 ± 283	62 ± 118	159 ± 151	84 ± 140	225 ± 496
CD62P	0 ± 0	5 ± 11	0 ± 0	0 ± 3	0 ± 1
CD69	745 ± 1219	16 ± 26	671 ± 602	145 ± 117	72 ± 125
CD91	225 ± 374	28 ± 21	97 ± 140	231 ± 408	49 ± 57
CD120a	8028 ± 6079	6378 ± 5229	8669 ± 7596	9101 ± 8676	5570 ± 4548
CD120b	43 ± 64	12 ± 26	53 ± 110	72 ± 117	16 ± 36
CD123	24 ± 30	35 ± 92	44 ± 81	2 ± 4	15 ± 43
CD152	326 ± 197	8 ± 10 *	315 ± 253	150 ± 151 *	7 ± 11 *
CD163	5833 ± 7275	7071 ± 7155	12512 ± 19384	16210 ± 17795	4949 ± 4898
CD194=CCR4	5080 ± 4979	3745 ± 4349	6135 ± 6452	5137 ± 8571	1039 ± 1091 *
CD196=CCR6	38788 ± 29980	20386 ± 8646	40817 ± 23378	33206 ± 15973	20109 ± 9487
CD206	123 ± 96	2 ± 5 *	145 ± 146	66 ± 139	4 ± 6 *
CD207	860 ± 549	1135 ± 556	1258 ± 812	1995 ± 1513	1144 ± 682
CD209	243 ± 494	207 ± 566	156 ± 173	423 ± 767	29 ± 56
CD289=TLR9	22443 ± 9199	12481 ± 5955 *	22626 ± 17184	22617 ± 12744	16078 ± 7485
CD303	63 ± 79	7 ± 23	50 ± 85	15 ± 27	19 ± 18
CLA	383 ± 324	25 ± 41 *	372 ± 256	426 ± 455	67 ± 59 *
c-myc	20531 ± 11730	12382 ± 5721	24566 ± 13725	24462 ± 11257	15108 ± 6341
FactorXIIIA	20 ± 25	19 ± 29	39 ± 97	13 ± 21	30 ± 66
HLA-DR	11184 ± 9237	4873 ± 5238 *	8961 ± 9026	10473 ± 9599	3561 ± 3246 *
IL-23R	7477 ± 14867	5457 ± 6901	11749 ± 9435	7447 ± 11595	4429 ± 4856
Podoplanin	25 ± 43	18 ± 39	8 ± 13	20 ± 38	26 ± 64
Slan	950 ± 1309	109 ± 209	848 ± 1701	103 ± 98	231 ± 481
SNA1	2812 ± 1834	886 ± 738 *	2201 ± 1252	2959 ± 2401	1492 ± 754
TIA1	98 ± 155	17 ± 38	77 ± 88	59 ± 59	14 ± 16
Zytokeratin 14	105638 ± 15851	23494 ± 6646 *	84259 ± 26648	58474 ± 21801 *	34540 ± 11879 *
Zytokeratin 17	7925 ± 6051	1770 ± 1552 *	6725 ± 7521	3442 ± 4336	1245 ± 1425 *

4.2.3	Einzelepitop-Expression in der extrakapillären Dermis
--------------	--

In der extrakapillären Dermis (Tab. Kap.4-3) ließen sich die folgenden Epitope identifizieren, die bei APS im Vergleich zu UPS signifikant aufreguliert waren und gleichzeitig infolge der 16-wöchigen Behandlung mit Humira® (W16) auch eine signifikante Abregulierung zeigten: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a, CD45, CD45R0, CD54, CD68, CD120a, CD152, CD196=CCR6, CD206, CD209, CD303, CLA, HLA-DR, Slan und TIA1.

Für diese Epitope konnte bei Betrachtung der früheren Untersuchungszeitpunkte von Woche 1 und 4 (W1 und W2) nur für CD68 und CD209 jeweils zum Zeitpunkt Woche 4 eine entsprechende signifikante Abregulierung im Sinne eines Früheffektes nachgewiesen werden. Ein Frühesteffekt ab Woche 1 war nicht nachweisbar.

Tab. Kap.4-3: Einzel-Epitop-Expression (PEN) in der extrakapillären Dermis. *Signifikanter Effekt im Vergleich von APS mit UPS, W16, W4 und W1 ($p < 0,05$, t-Test, Bonferroni). Farbliche Unterlegung konkordant signifikanter Effekte im Vergleich APS vs. UPS sowie im Vergleich mit dem Therapieverlauf: **Späteeffekt (erst bei Woche 16)** und **Früheffekt (ab Woche 4)**. Ein **Frühesteffekt (ab Woche 1)** war nicht feststellbar.

Epitop	APS	UPS	W1	W4	W16
Aktin	406 ± 649	327 ± 451	672 ± 697	481 ± 811	354 ± 564
CD1a	369 ± 595	25 ± 33	668 ± 1046	195 ± 323	108 ± 239
CD1c	1038 ± 1356	819 ± 687	1411 ± 910	1716 ± 1113	1099 ± 961
CD2	7782 ± 7735	666 ± 397	7188 ± 5704	3873 ± 2188	1339 ± 639
CD3	16880 ± 13671	1440 ± 770	14350 ± 11355	9486 ± 6294	3132 ± 2306
CD4	10640 ± 9975	949 ± 811	9062 ± 6950	8138 ± 5321	1725 ± 1097
CD7	4744 ± 3166	314 ± 257	5496 ± 3670	2988 ± 1831	626 ± 543
CD8	3796 ± 2364	923 ± 651	3431 ± 1418	2972 ± 1329	1528 ± 729
CD11a	6826 ± 7883	476 ± 411	6903 ± 4743	3927 ± 2791	886 ± 611
CD11b	14543 ± 10270	6942 ± 2239	14795 ± 11246	9713 ± 4499	8212 ± 2722
CD11b High	1893 ± 607	1799 ± 823	2143 ± 729	2283 ± 991	2044 ± 939
CD11c	5368 ± 5945	1198 ± 825	3434 ± 2445	3558 ± 1947	1219 ± 718
CD14	4376 ± 2359	2607 ± 2091	4975 ± 2598	3484 ± 1308	2796 ± 1152
CD15	2458 ± 2172	1662 ± 1681	3095 ± 3099	1308 ± 1317	2135 ± 2636
CD31	541 ± 668	395 ± 306	703 ± 899	383 ± 340	408 ± 441
CD36	2783 ± 2941	4421 ± 2983	3186 ± 2637	2347 ± 2415	4326 ± 3078
CD40	3290 ± 1758	1148 ± 750	2706 ± 1628	2728 ± 1443	2052 ± 1171
CD45	8798 ± 6947	949 ± 730	10970 ± 7838	5355 ± 2805	1965 ± 1204
CD45RA	3602 ± 3561	684 ± 332	2874 ± 1793	2231 ± 1090	1295 ± 676
CD45RO	6067 ± 3985	559 ± 456	7165 ± 5249	3583 ± 2804	786 ± 590
CD54	22445 ± 15808	2825 ± 2871	18173 ± 14957	19672 ± 16941	2799 ± 2910
CD56	3234 ± 801	3149 ± 1196	3762 ± 1636	3478 ± 2092	3137 ± 1614
CD62P	27 ± 73	15 ± 25	31 ± 68	43 ± 106	2 ± 4
CD68	3864 ± 2722	1456 ± 1001	2557 ± 1350	1294 ± 853	995 ± 601
CD69	8382 ± 5604	1764 ± 691	9753 ± 6412	5621 ± 3545	3628 ± 3689
CD91	7554 ± 7475	4671 ± 4701	6746 ± 6881	7400 ± 9109	5463 ± 5275
CD120a	8570 ± 8452	779 ± 484	5120 ± 4836	4589 ± 5452	1229 ± 940
CD120b	3470 ± 1617	2135 ± 678	3545 ± 2337	3639 ± 1565	2810 ± 1006
CD123	1460 ± 2579	267 ± 214	1004 ± 926	758 ± 749	167 ± 264
CD152	2072 ± 1097	117 ± 140	2378 ± 2400	1752 ± 1134	412 ± 313
CD163	841 ± 996	426 ± 428	778 ± 671	645 ± 397	347 ± 337
CD194=CCR4	2374 ± 1722	1884 ± 965	2426 ± 1309	2880 ± 1348	1886 ± 1134
CD196=CCR6	8949 ± 7834	1559 ± 1164	9088 ± 12403	4542 ± 2827	1855 ± 1301
CD206	4462 ± 1757	2493 ± 1276	3766 ± 1562	3778 ± 2550	2100 ± 731
CD207	644 ± 821	7 ± 16	710 ± 830	454 ± 547	106 ± 170
CD209	3447 ± 2194	294 ± 341	2383 ± 1791	685 ± 597	158 ± 109
CD289=TLR9	17208 ± 11669	11818 ± 5768	19023 ± 11516	11730 ± 5981	11190 ± 6837
CD303	1006 ± 894	46 ± 46	636 ± 659	401 ± 389	168 ± 190
CLA	2781 ± 1872	616 ± 355	2034 ± 1063	1805 ± 900	1187 ± 503
c-myc	1883 ± 1481	1129 ± 890	1707 ± 1345	1775 ± 1780	1681 ± 1189
FactorXIIIA	7749 ± 4830	5986 ± 2597	8164 ± 3495	6636 ± 2090	5455 ± 2747
HLA-DR	40983 ± 18613	19018 ± 10750	38053 ± 17184	41736 ± 20155	21005 ± 8541
IL-23R	217 ± 226	267 ± 196	340 ± 242	191 ± 219	140 ± 127
Podoplanin	1445 ± 1230	2623 ± 2249	1260 ± 788	2762 ± 1904	2411 ± 1249
Slan	1707 ± 1074	149 ± 167	1224 ± 861	995 ± 1580	65 ± 77
SNA1	5907 ± 4837	3690 ± 3259	7207 ± 4535	10358 ± 10034	5475 ± 3827
TIA1	1637 ± 1556	152 ± 132	1399 ± 684	1048 ± 709	426 ± 256

4.2.4	Einzelepitop-Expression in den dermalen Kapillaren
--------------	---

In den dermalen Kapillaren (Tab. Kap.4-4) ließen sich die folgenden Epitope identifizieren, die bei APS im Vergleich zu UPS signifikant aufreguliert waren und gleichzeitig infolge der 16-wöchigen Behandlung mit Humira® (W16) auch eine signifikante Abregulierung zeigten: CD7, CD31, CD45RA, CD54, CD62P, CD123, CD196=CCR6 und TIA1.

Für diese Epitope konnte bei Betrachtung der früheren Untersuchungszeitpunkte von Woche 1 und 4 (W1 und W2) keine entsprechende signifikante Abregulierung und somit keinerlei Früheffekt oder Frühesteffekt nachgewiesen werden.

Tab. Kap.4-4: Einzel-Epitop-Expression (PEN) in den dermalen Kapillaren. *Signifikanter Effekt im Vergleich von APS mit UPS, W16, W4 und W1 ($p < 0,05$, t-Test, Bonferroni). Farbliche Unterlegung konkordant signifikanter Effekte im Vergleich APS vs. UPS sowie im Vergleich mit dem Therapieverlauf: **Späteeffekt (bei Woche 16)**. Ein **Früheffekt (ab Woche 4)** oder ein **Frühsteffekt (ab Woche 1)** war nicht nachweisbar.

Epitop	APS	UPS	W1	W4	W16
Aktin	9912 ± 4730	6261 ± 6969	8038 ± 2086	8208 ± 4278	5888 ± 3206
CD1a	36 ± 69	44 ± 105	39 ± 54	35 ± 71	49 ± 116
CD1c	95 ± 137	304 ± 329	246 ± 259	192 ± 187	127 ± 118
CD2	668 ± 483	319 ± 458	856 ± 597	592 ± 704	253 ± 232 *
CD3	2339 ± 2398	837 ± 1086 *	2163 ± 1384	1806 ± 2301	764 ± 778
CD4	1870 ± 1654	1138 ± 1528	2082 ± 2554	3017 ± 2936	870 ± 664
CD7	474 ± 333	184 ± 232 †	633 ± 662	411 ± 585	109 ± 194 †
CD8a	356 ± 282	393 ± 493	457 ± 312	303 ± 235	256 ± 187
CD11a	456 ± 339	329 ± 596	721 ± 491	441 ± 493	152 ± 160 *
CD11b	2688 ± 1995	1512 ± 1211	2291 ± 1460	1080 ± 869 *	1151 ± 1011
CD11b High	632 ± 779	315 ± 299	444 ± 344	178 ± 148	184 ± 103
CD11c	413 ± 476	361 ± 471	405 ± 354	306 ± 339	185 ± 210
CD14	311 ± 310	188 ± 127	308 ± 309	180 ± 219	125 ± 118
CD15	781 ± 990	385 ± 482	992 ± 1025	257 ± 253	258 ± 270
CD31	11165 ± 4966	5583 ± 4381 †	10516 ± 4122	9303 ± 4972	6401 ± 2686 †
CD36	1095 ± 2025	1686 ± 1619	667 ± 918	1250 ± 2017	1650 ± 1365
CD40	171 ± 139	108 ± 103	149 ± 137	164 ± 186	135 ± 105
CD45	667 ± 476	447 ± 738	1138 ± 947	650 ± 723	336 ± 374
CD45RA	384 ± 299	110 ± 109 †	365 ± 239	250 ± 232	116 ± 112 †
CD45RO	331 ± 336	252 ± 464	607 ± 481	322 ± 421	126 ± 161
CD54	12387 ± 4575	5380 ± 2919 †	11122 ± 4586	11636 ± 8194	6094 ± 2687 †
CD56	177 ± 160	380 ± 632	255 ± 187	176 ± 238	145 ± 202
CD62P	3143 ± 1402	1103 ± 1007 †	3242 ± 1465	3432 ± 2364	1546 ± 1049 †
CD68	926 ± 663	935 ± 884	1473 ± 1370	1260 ± 865	912 ± 671
CD69	1090 ± 485	859 ± 925	1229 ± 504	1199 ± 1321	1136 ± 1724
CD91	260 ± 272	596 ± 987	326 ± 456	356 ± 533	232 ± 363
CD120a	731 ± 994	53 ± 86	672 ± 891	715 ± 1326	42 ± 42
CD120b	216 ± 149	309 ± 278	211 ± 155	316 ± 278	221 ± 142
CD123	3178 ± 1584	716 ± 477 †	2235 ± 1396	2255 ± 1908	1028 ± 718 †
CD152	106 ± 135	32 ± 45	204 ± 184	131 ± 163	51 ± 58
CD163	40 ± 50	14 ± 23	45 ± 74	148 ± 321	9 ± 11
CD194 = CCR4	294 ± 294	302 ± 216	381 ± 320	631 ± 664	235 ± 245
CD196 = CCR6	1006 ± 848	165 ± 189 †	861 ± 1032	454 ± 416	223 ± 317 †
CD206	363 ± 367	295 ± 222	393 ± 254	352 ± 316	211 ± 172
CD207	31 ± 44	32 ± 96	33 ± 44	59 ± 116	60 ± 135
CD209	136 ± 112	84 ± 263	161 ± 279	26 ± 32 *	4 ± 3 *
CD289 = TLR9	5583 ± 4659	3278 ± 2333	6118 ± 3616	4953 ± 4614	2874 ± 1914
CD303	87 ± 139	12 ± 24	97 ± 87	109 ± 170	21 ± 29
CLA	173 ± 162	122 ± 144	219 ± 149	153 ± 166	124 ± 97
c-myc	247 ± 373	178 ± 296	260 ± 421	119 ± 188	97 ± 165
FactorXIIIA	152 ± 206	323 ± 365	330 ± 451	385 ± 557	175 ± 141
HLA-DR	6269 ± 4056	5878 ± 3365	7108 ± 3374	8281 ± 6117	5381 ± 3358
IL-23R	35 ± 66	17 ± 34	85 ± 166	93 ± 106	56 ± 84
Podoplanin	628 ± 671	372 ± 371	1211 ± 1407	1195 ± 1043	450 ± 440
Slan	334 ± 343	193 ± 287	238 ± 197	358 ± 455	126 ± 290
SNA1	6374 ± 3874	2924 ± 1850 *	7634 ± 3116	7539 ± 6350	5486 ± 1921
TIA1	626 ± 701	150 ± 168 †	521 ± 642	461 ± 807	92 ± 91 †

4.3	Kombinatorische Analyse unter Berücksichtigung sämtlicher dualer Koexpressionen / dualer TPX-Signaturen (sog. Hub-Analyse)
4.3.1	Gesamthaut: duale TPX-Signaturen

Für die Gesamthaut ist der gesamte Ergebnisdatensatz der dualen Koexpressionsanalyse in der Anlage C dargestellt. Aus diesem umfangreichen Datensatz excerpiert, finden sich in der Tab. Kap.4-5 die dualen Koexpressionen, für die

- i) in Konkordanz mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen APS und UPS und
- ii) neben einem gleichsinnigen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Woche 16 (W16) auch
 - ein Früheffekt ab Woche 4 (W4) oder sogar
 - ein Frühesteffekt ab Woche 1 (W1) nachweisbar war.

Tab. Kap.4-5: Duale Koexpressionen in der Dimension von PEN (MW±Standardabweichung) für die Gesamthaut mit Nachweis eines signifikanten **Früheffektes ab Woche 4** bzw. eines signifikanten **Frühesteffektes ab Woche 1** [Excerpt aus Anlage C]. Meist war eine Aufregulation bei APS im Vergleich zu UPS festzustellen, selten eine Abregulation bei APS im Vergleich zu UPS.

Duale Co-Expression	APS	UPS	W1	W4	W16
CD11b ^{high+} & CD206+	461 ± 340	930 ± 330 *	919 ± 345 *	1018 ± 533 *	861 ± 342 *
CD11b ^{high+} & TIA1+	603 ± 467	46 ± 60 *	203 ± 141 *	167 ± 202 *	66 ± 47 *
CD1a+ & c-myc+	165 ± 219	1086 ± 672 *	860 ± 940	1290 ± 573 *	1319 ± 903 *
CD1c+ & CD11b ^{high+}	69 ± 94	373 ± 277 *	182 ± 168	316 ± 227 *	428 ± 268 *
CD2+ & CD209+	410 ± 464	11 ± 16 *	294 ± 351	36 ± 38 *	4 ± 6 *
CD3+ & CD15+	362 ± 273	84 ± 213 *	657 ± 626	101 ± 138 *	99 ± 102 *
CD3+ & CD209+	696 ± 701	15 ± 18 *	565 ± 686	54 ± 58 *	5 ± 6 *
CD4+ & CD209+	932 ± 879	25 ± 27 *	627 ± 661	151 ± 158 *	25 ± 46 *
CD7+ & CD209+	238 ± 244	2 ± 5 *	271 ± 361	17 ± 19 *	1 ± 3 *
CD8+ & CD209+	113 ± 91	12 ± 26 *	94 ± 123	13 ± 18 *	3 ± 5 *
CD11b ^{high+} & CD15+	824 ± 552	143 ± 259 *	413 ± 436	221 ± 338 *	173 ± 191 *
CD11b+ & CD15+	1628 ± 896	340 ± 488 *	1308 ± 1398	481 ± 650 *	408 ± 348 *
CD11b+ & CD31+	1780 ± 1162	612 ± 529 *	1272 ± 833	437 ± 343 *	532 ± 524 *
CD11b+ & CD209+	1563 ± 1093	215 ± 257 *	1873 ± 1540	581 ± 455 *	147 ± 91 *
CD11c+ & CD14+	487 ± 469	58 ± 53 *	293 ± 200	99 ± 106 *	23 ± 24 *
CD11c+ & CD209+	239 ± 208	4 ± 5 *	200 ± 311	10 ± 13 *	1 ± 3 *
CD11c+ & Slan+	292 ± 240	15 ± 29 *	144 ± 138	86 ± 166 *	3 ± 5 *
CD14+ & CD209+	867 ± 706	99 ± 135 *	804 ± 631	264 ± 184 *	87 ± 60 *
CD14+ & c-myc+	153 ± 145	28 ± 33 *	94 ± 92	34 ± 53 *	6 ± 8 *
CD15+ & TIA1+	694 ± 734	18 ± 36 *	254 ± 223	104 ± 212 *	32 ± 49 *
CD31+ & CD196+	648 ± 497	63 ± 72 *	461 ± 691	238 ± 257 *	88 ± 167 *
CD45+ & CD209+	495 ± 478	12 ± 15 *	501 ± 568	48 ± 50 *	6 ± 5 *
CD45R0+ & CD68+	580 ± 556	80 ± 121 *	343 ± 203	107 ± 95 *	23 ± 31 *
CD45R0+ & CD209+	364 ± 317	7 ± 8 *	398 ± 489	39 ± 46 *	5 ± 6 *
CD54+ & CD209+	1375 ± 1243	35 ± 67 *	1119 ± 1417	155 ± 182 *	14 ± 19 *
CD68+ & CD206+	966 ± 729	310 ± 312 *	535 ± 336	315 ± 257 *	153 ± 118 *
CD69+ & CD209+	447 ± 436	13 ± 16 *	416 ± 518	34 ± 43 *	4 ± 4 *
CD152+ & CD209+	126 ± 101	3 ± 8 *	270 ± 481	22 ± 38 *	1 ± 2 *
CD152+ & CD289+	541 ± 396	34 ± 51 *	686 ± 966	216 ± 191 *	59 ± 40 *
CD152+ & Keratin 17+	10 ± 11	1 ± 3 *	51 ± 107	1 ± 2 *	0 ± 1 *
CD206+ & CD209+	1624 ± 935	177 ± 214 *	1200 ± 749	423 ± 300 *	126 ± 77 *
CD209+ & Faktor XIIIa+	1545 ± 1141	203 ± 263 *	1058 ± 583	472 ± 385 *	121 ± 90 *
CD209+ & CLA+	134 ± 161	2 ± 4 *	57 ± 56	11 ± 17 *	3 ± 5 *
CD209+ & HLA-DR+	2597 ± 1843	226 ± 297 *	1701 ± 1152	552 ± 493 *	141 ± 115 *
c-myc+ & Slan+	579 ± 588	14 ± 27 *	378 ± 493	123 ± 149 *	36 ± 87 *

4.3.2	Epidermis: duale TPX-Signaturen
--------------	--

Für die Epidermis ist der gesamte Ergebnisdatensatz der dualen Koexpressionsanalyse in der Anlage D dargestellt. Dieser umfangreiche Datensatz wurde dahingehend untersucht, inwieweit

- i) in Konkordanz mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen APS und UPS und
- ii) neben einem gleichsinnigen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Woche 16 (W16) auch
 - ein Früheffekt ab Woche 4 (W4) oder sogar
 - ein Frühesteffekt ab Woche 1 (W1) feststellbar ist. Dabei ließen sich aber lediglich Früheffekte feststellen, wie sie in Tab. Kap.4-6 dargestellt sind.

Tab. Kap.4-6: Duale Koexpressionen in der Dimension von PEN (MW±Standardabweichung) für die Epidermis mit Nachweis eines signifikanten **Früheffektes ab Woche 4** [Excerpt aus Anlage D]. Ein signifikanter Frühesteffekt ab Woche 1 ließ sich für keine duale Koexpression nachweisen. Meist war eine Aufregulation bei APS im Vergleich zu UPS festzustellen, selten eine **Abregulation bei APS im Vergleich zu UPS**.

Duale Co-Expression	APS	UPS	W1	W4	W16
CD1a+ & CD289+	508 ± 362	1289 ± 860 *	1053 ± 803	1508 ± 968 *	1481 ± 692 *
CD1a+ & c-myc+	161 ± 220	1086 ± 672 *	857 ± 942	1289 ± 573 *	1319 ± 902 *
CD2+ & CD152+	120 ± 135	0 ± 1 *	70 ± 82	11 ± 13 *	0 ± 0 *
CD11c+ & CD14+	80 ± 93	0 ± 0 *	51 ± 76	3 ± 7 *	0 ± 0 *
CD11c+ & CD36+	456 ± 572	3 ± 10 *	570 ± 727	23 ± 53 *	0 ± 1 *
CD11c+ & CD289+	434 ± 465	26 ± 40 *	434 ± 517	58 ± 93 *	11 ± 13 *
CD11c+ & HLA-DR+	1035 ± 1121	22 ± 43 *	949 ± 1456	186 ± 189 *	12 ± 14 *
CD36+ & CD152+	29 ± 34	0 ± 0 *	16 ± 20	2 ± 4 *	0 ± 0 *
CD45+ & Slan+	20 ± 25	0 ± 0 *	21 ± 39	0 ± 1 *	0 ± 0 *
CD56+ & CD69+	36 ± 41	0 ± 1 *	13 ± 23	1 ± 2 *	1 ± 5 *
CD152+ & CD196+	166 ± 144	8 ± 10 *	182 ± 221	41 ± 41 *	6 ± 10 *
CD152+ & CD289+	106 ± 100	5 ± 8 *	77 ± 61	25 ± 49 *	2 ± 4 *
CD196+ & CD206+	43 ± 42	2 ± 5 *	60 ± 96	4 ± 6 *	0 ± 0 *

4.3.3 Extrakapilläre Dermis: duale TPX-Signaturen

Für die extrakapilläre Dermis ist der gesamte Ergebnisdatensatz der dualen Koexpressionsanalyse in der Anlage E dargestellt. Aus diesem umfangreichen Datensatz excerpiert, finden sich in der Tab. Kap.4-7 die dualen Koexpressionen, für die

- iii) in Konkordanz mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen APS und UPS und
- iv) neben einem gleichsinnigen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Woche 16 (W16) auch
 - ein Früheffekt ab Woche 4 (W4) oder sogar
 - ein Frühesteffekt ab Woche 1 (W1) nachweisbar war.

Tab. Kap.4-7: Duale Koexpressionen in der Dimension von PEN (MW±Standardabweichung) für die extrakapilläre Dermis mit Nachweis eines signifikanten **Früheffektes ab Woche 4** bzw. eines signifikanten **Frühesteffektes ab Woche 1** [Excerpt aus Anlage E]. Meist war eine Aufregulation bei APS im Vergleich zu UPS festzustellen, selten eine Abregulation bei APS im Vergleich zu UPS.

Duale Co-Expression	APS	UPS	W1	W4	W16
CD11b^{high+} & CD206+	428 ± 304	816 ± 301 *	829 ± 329 *	962 ± 487 *	784 ± 335 *
CD1c+ & CD11b^{high+}	63 ± 86	298 ± 208 *	137 ± 126	285 ± 207 *	394 ± 260 *
CD3+ & CD209+	617 ± 673	11 ± 16 *	508 ± 624	45 ± 49 *	4 ± 5 *
CD4+ & CD209+	840 ± 828	20 ± 26 *	574 ± 588	135 ± 143 *	24 ± 45 *
CD7+ & CD209+	213 ± 236	1 ± 4 *	244 ± 337	13 ± 15 *	1 ± 2 *
CD8+ & CD209+	94 ± 86	5 ± 10 *	82 ± 104	12 ± 16 *	2 ± 5 *
CD11b+ & CD15+	1118 ± 805	268 ± 337 *	856 ± 936	394 ± 562 *	376 ± 330 *
CD11b+ & CD209+	1443 ± 1088	202 ± 243 *	1731 ± 1342	560 ± 440 *	142 ± 90 *
CD11c+ & CD14+	374 ± 364	41 ± 41 *	202 ± 142	83 ± 86 *	21 ± 22 *
CD11c+ & CD209+	187 ± 163	2 ± 3 *	151 ± 264	7 ± 11 *	1 ± 3 *
CD14+ & CD209+	820 ± 656	93 ± 128 *	746 ± 557	253 ± 178 *	85 ± 60 *
CD45+ & CD209+	437 ± 464	10 ± 14 *	448 ± 512	40 ± 44 *	5 ± 4 *
CD45R0+ & CD68+	514 ± 508	56 ± 70 *	283 ± 201	94 ± 88 *	21 ± 29 *
CD45R0+ & CD209+	311 ± 280	6 ± 8 *	352 ± 448	32 ± 39 *	4 ± 5 *
CD54+ & CD68+	1633 ± 1604	113 ± 110 *	860 ± 746	345 ± 282 *	105 ± 125 *
CD54+ & CD209+	1222 ± 1149	13 ± 26 *	979 ± 1192	138 ± 164 *	11 ± 18 *
CD68+ & CD206+	912 ± 708	281 ± 291 *	488 ± 337	298 ± 244 *	144 ± 113 *
CD68+ & CD209+	650 ± 557	52 ± 132 *	318 ± 278	82 ± 102 *	8 ± 9 *
CD68+ & CLA+	211 ± 219	30 ± 36 *	117 ± 128	41 ± 44 *	26 ± 21 *
CD68+ & HLA-DR+	2691 ± 1886	750 ± 616 *	1675 ± 1004	1038 ± 721 *	613 ± 426 *
CD69+ & CD209+	387 ± 418	10 ± 13 *	382 ± 497	27 ± 35 *	3 ± 3 *
CD120a+ & CD209+	744 ± 659	8 ± 18 *	582 ± 881	67 ± 93 *	5 ± 4 *
CD152+ & CD68+	138 ± 127	5 ± 8 *	107 ± 121	36 ± 37 *	9 ± 17 *
CD152+ & CD209+	117 ± 99	3 ± 8 *	253 ± 454	21 ± 38 *	1 ± 2 *
CD152+ & CD289+	402 ± 302	14 ± 25 *	565 ± 885	161 ± 131 *	49 ± 40 *
CD196+ & CD209+	438 ± 522	7 ± 10 *	266 ± 310	37 ± 41 *	4 ± 4 *
CD206+ & CD209+	1555 ± 907	167 ± 199 *	1136 ± 711	406 ± 290 *	122 ± 76 *
CD209+ & CD289+	1062 ± 828	120 ± 185 *	836 ± 955	204 ± 215 *	41 ± 36 *
CD209+ & Faktor XIIIa+	1522 ± 1148	195 ± 250 *	1036 ± 559	465 ± 381 *	115 ± 90 *
CD209+ & HLA-DR+	2442 ± 1782	156 ± 190 *	1570 ± 1022	519 ± 479 *	135 ± 112 *
CD209+ & Slan+	31 ± 31	0 ± 1 *	40 ± 53	3 ± 5 *	0 ± 0 *
CD289+ & CD303+	94 ± 100	2 ± 3 *	66 ± 122	14 ± 21 *	15 ± 24 *

4.3.4	Dermale Kapillaren: duale TPX-Signaturen
--------------	---

Für die dermalen Kapillaren ist der gesamte Ergebnisdatensatz der dualen Koexpressionsanalyse in der Anlage F dargestellt. Dieser umfangreiche Datensatz wurde dahingehend untersucht, inwieweit

- iii) in Konkordanz mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen APS und UPS und
- iv) neben einem gleichsinnigen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Woche 16 (W16) auch
 - ein Früheffekt nach Woche 4 (W4) oder sogar
 - ein Frühesteffekt nach Woche 1 (W1) feststellbar ist. Dabei ließen sich aber lediglich Früheffekte feststellen, wie sie in Tab. Kap.4-8 dargestellt sind.

Tab. Kap.4-8: Duale Koexpressionen in der Dimension von PEN (MW±Standardabweichung) für die dermalen Kapillaren mit Nachweis eines signifikanten **Früheffektes nach Woche 4** [Excerpt aus Anlage F]. Ein signifikanter Frühesteffekt nach Woche 1 ließ sich für keine duale Koexpression nachweisen.

Duale Co-Expression	APS	UPS	W1	W4	W16
CD11b+ & CD31+	1693 ± 1178	551 ± 533 *	1167 ± 826	429 ± 344 *	478 ± 510 *
CD11b+ & CD62P+	864 ± 972	92 ± 156 *	519 ± 600	118 ± 155 *	73 ± 137 *
CD11b+ & CD123+	751 ± 536	166 ± 277 *	352 ± 234	207 ± 221 *	92 ± 130 *
CD120a+ & CD209+	54 ± 59	1 ± 3 *	69 ± 165	7 ± 18 *	0 ± 0 *
CD196+ & CD209+	37 ± 45	0 ± 0 *	22 ± 39	2 ± 3 *	0 ± 0 *

5	Literatur
	AbbVie: Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand Februar 2013
	Bonnekoh B, Böckelmann R: Keratin 17/interferon- γ autoimmune loop as a vicious circle driving psoriasis pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2007;56:162.
	Bonnekoh B, Böckelmann R, Gollnick H, Pommer AJ, Hofmeister H, Philipsen L: Topoproteomics in skin research - Spotting molecular cohabitations in topographic micro-units. BIOforum Europe 2007;9: 52-53.
	Bonnekoh B, Böckelmann R, Pommer AJ, Hofmeister H, Philipsen L, Gollnick H: 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 cartography. G Ital Dermatol Venereol 2007;142:437-448.
	Bonnekoh B, Böckelmann R, Pommer AJ, Malykh Y, Philipsen L, Gollnick H: 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. Skin Pharmacol Physiol 2007;20: 96-111.
	Bonnekoh B, Malykh Y, Böckelmann R, Bartsch S, Pommer AJ, Gollnick H: Profiling lymphocyte subpopulations in peripheral blood under efalizumab treatment of psoriasis by multi epitope ligand cartography (MELC) robot microscopy. Eur J Dermatol 2006;16:623-635.
	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.
	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.
	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 2009 Sep 15. [Epub ahead of print] in press
	Gollnick, H, B Bonnekoh: Psoriasis – Pathogenese, Klinik und Therapie. UNIMED-Science, Bremen/London/Boston, 377 Seiten, 2001
	Schubert W, Bonnekoh B, Pommer AJ, Philipsen L, Böckelmann R, Malykh Y, Gollnick H, Friedenberger M, Bode M, Dress AWM: Analyzing proteome topology and function by automated multi-dimensional fluorescence microscopy. Nat Biotechnol 2006;24:1270-1278.

Teil C der Ausdruckversion des Abschlußberichts zu:

Klinische Studie:

Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment
in Patients with Moderate to Severe Psoriasis (TOTAL Study Protocol)

Deutsch-sprachiger Titel der Studie:

Untersuchung des Haut-Topoproteoms bei Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer
Psoriasis unter Therapie mit Adalimumab (Humira®)
im Sinne einer Beobachtungsstudie mit minimal-invasiver Entnahme von Hautproben
sowie als wissenschaftsgesteuerte Studie
(Investigator Originated Proposal = IOP / Investigator Initiated Trial = IIT)
nach AMG und GCP-Verordnung

EudraCT-Nummer: 2010-018279-99