

# Abschlußbericht zur Klinischen Prüfung

zur Vorlage bei der Bundesbehörde, der Landesbehörde, der Ethikkommission,  
dem Medizinprodukt-Hersteller (Fa. Biogen) und dem Koordinierungszentrum für  
Klinische Studien (KKS) Magdeburg

## **Studien-Titel:**

Topoproteom-Analyse der Psoriasis unter Fumarat-Behandlung (ToPoF Studie)

im Sinne einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie innerhalb von Zulassungs-Status  
und -Indikation mit minimal-invasiver Entnahme von Haut-Proben sowie als  
wissenschaftsgesteuerte Studie (Investigator Originated Proposal = IOP /  
Investigator Initiated Trial = IIT) nach AMG und GCP-Verordnung

**Kurztitel:** Psoriasis-Topoproteom unter Fumarat

**EudraCT-Nummer:** 2010-018517-29

**Studien-Medikament (Prüfpräparat):** Fumaderm® initial und Fumaderm® (ATC-Code D05BX51)

## **ITT-Autoren und Prüfer:**

Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh,  
Leitender Oberarzt (Principal Investigator, LKP und Projektleiter, PL)

Univ.-Prof. Dr. med. Harald Gollnick,  
Klinikdirektor (emeritiert zum 30. September 2015)

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie / Universitäts-Hautklinik

Otto-von-Guericke-Universität

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

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

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

**TPX Data Management / Wissenschaftliche Assistenz:**

Dr. rer. nat. M. Ganz, Universitäts-Hautklinik Magdeburg

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

**Zuständige Ethik-Kommission:** Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät (dortiges Zeichen 112/08), Geschäftstellenleiter Dr. Norbert Beck, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Tel. 49-391-67-14344; Fax: 49-391-67-14354; E-Mail: norbert.beck@med.ovgu.de

**Zuständige Bundesoberbehörde:** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

**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

**Studien-Monitor:** In-house-Monitoring (Oberarzt Dr. med. R. Vetter)

**Finanzierung:** universitäre Drittmittel

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

Magdeburg, den 05. April 2020

Prof. Dr. med. B. Bonnekoh

**Kommentar:** Verzögerungen in dem Berichtswesen erklären sich insbesondere durch

i) mehrfache erkrankungsbedingte, jeweils mehrwöchige Dienstausschfall-Zeiten des Projektleiters (PL, mit u.a. vier stationären Behandlungen und vier Operationen incl. Komplikationen im September 2013, im Mai 2014 sowie im Oktober/November 2014) mit entsprechendem Arbeitsaufbau und entsprechender Arbeitsüberlastung, allein schon aufgrund dessen vielfältigen Aufgaben in der täglichen Routine (Patientenversorgung und Lehre), zumal bei sehr beklagenswertem allgemeinen Personalmangel,

ii) eine Insolvenz der an der Studie zur TPX-Analyse involvierten Biotech-Unternehmen (Revotar/TPA),

iii) die Notwendigkeit der Vertretung des Klinikdirektors (KD) aufgrund seinerseitiger schwerer Erkrankung durch den PL für ein ¾ Jahr (2015) mit nachfolgender Funktionsübergabe an den KD-Nachfolger (2016/17),

iv) nachfolgende extreme Einschränkung des Personalschlüssels der Professur des LKP (seit 2016 bis aktuell andauernd) auf der Ebene der Fakultät für Medizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung & Abstract.....	6
1.1	Zusammenfassung.....	6
1.2	Abstract.....	10
2	Methodik.....	14
2.1	Prüfplan.....	14
2.2	Flussdiagramm zum Ablauf der klinischen Prüfung.....	21
2.3	Topoproteomanalyse (Topoproteomics = TPX).....	22
2.3.1	Topoproteomics: Prinzip und Rationale.....	22
2.3.2	Kryokonservierung der Hautbiopsien.....	24
2.3.3	Anfertigung von Gefrierschnitten.....	24
2.3.4	TPX-Prozessierung.....	25
2.3.5	TPX-Post-Prozessierung.....	25
2.3.6	Bibliothek der Antikörper für die TPX-Analyse.....	26
2.3.7	Biologische Bedeutung der detektierten Epitope.....	26
3	Ergebnisse – Klinischer Teil.....	28
3.1	Patienten-Kollektiv.....	28
3.1.1	Anzahl der Studienpatienten und Zeitraum der Beobachtung.....	28
3.1.2	Demographische Basis-Daten.....	29
3.1.3	Komorbiditäten.....	30
3.1.4	Serum-Marker für Psoriasis und mögliche Begleit-Konstitutionen.....	33
3.1.5	Individuelle Fumarat-Dosierung zum Zeitpunkt des Endes der Beobachtungsphase... ..	34
3.2	Klinische antipsoriatische Wirksamkeit.....	35
3.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI).....	35
3.2.2	Physician Global Assessment (PGA).....	40
3.2.3	Pruritus (= Juckreiz).....	42
3.2.4	Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI).....	45
3.2.5	Photodokumentation des Hautbefundes.....	48
3.3	Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung.....	74
3.3.1	Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild und Thrombozyten.....	74
3.3.2	C-reaktives Protein (CRP).....	77
3.3.3	Eosinophiles Kationisches Protein (ECP).....	78
3.4	Verträglichkeit und Sicherheit.....	79
3.4.1	„Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (= SUSAR)“ Kategorie.....	79
3.4.2	„Severe Adverse Event (= SAE)“ Kategorie.....	79

3.4.3	Vitalparameter: Herzfrequenz, Blutdruck und Körpergewicht .....	79
3.4.4	Weitere Laborparameter.....	81
3.4.5	Adverse Events (Line Listing) .....	87
3.5	Komedikation .....	109
4	Ergebnisse: Topoproteom-Analyse .....	122
5	Literatur .....	123

# 1. Zusammenfassung & Abstract

## 1.1 Zusammenfassung

### FRAGESTELLUNG

Nach allgemeinem Kenntnisstand ermöglicht eine Fumaderm®-Behandlung für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis unter Beachtung der Kontraindikationen in ca. 75 % der Fälle eine nebenwirkungsarme und substantielle Besserung oder sogar weitgehende bzw. gänzliche Abheilung des Hautbefundes. Dies entspricht einer sehr positiven Risiko-Nutzen-Bewertung dieser Therapie. Die Topoproteom-Analytik avisiert ein besseres Verständnis i) des molekularen Wirkmodus der Fumarat-Wirkung bei der Psoriasis sowie ii) ihrer grundlegenden, bislang immer noch unzureichend aufgeklärten Pathomechanismen. Der angestrebte Erkenntnisgewinn soll insbesondere die zukünftige Weiterentwicklung der Psoriasis-Therapie unterstützen.

### METHODIK

Die Studie war grundsätzlich so angelegt, dass n = 15 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis eingeschlossen und mit Fumaderm® initial / Fumaderm® über 16 Wochen behandelt wurden. Dabei erfolgte diese Behandlung komplett, d.h. bezüglich Ein- und Ausschluss-Kriterien, innerhalb der Zulassungs-Indikation von Fumaderm® initial / Fumaderm®.

Im Verlauf der Behandlung wurden für die Topoproteom-Analytik Hautproben mit einem Durchmesser von 6 mm in örtlicher Betäubung entnommen. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, an diesen Proben das inflammatorische Topoproteom mit der innovativen MELC-Technologie (Multi-Epitope-Ligand-Cartography) zu untersuchen bzw. methodisch-technologische Explorationen vorzunehmen. Die hier als Prüfer fungierenden haben dazu beitragen können, dass diese Technologie in den letzten Jahren für spezielle Untersuchungszwecke der Dermatologie entscheidend weiterentwickelt wurde.

### Patientenkollektiv

**Demographie:** Das Patientenkollektiv bestand aus 12 Männern und 3 Frauen. Das mittlere Lebensalter bei Studienbeginn lag bei  $42,8 \pm 17,0$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Zum Zeitpunkt der Psoriasis-Erstmanifestation betrug das Lebensalter  $25,3 \pm 18,1$  Jahre. Die Dauer zwischen der Psoriasis-Erstmanifestation und dem Studienbeginn mit der entsprechenden Fumarat-Behandlung betrug  $17,5 \pm 14,5$  Jahre. Der Psoriasistyp I, definiert als derjenige mit einer Psoriasis-Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr, fand sich bei 13 der 15 Patienten. Dementsprechend war der Psoriasistyp II bei zwei der 15 Studienpatienten vertreten.

Das mittlere Körpergewicht ergab sich zum Studienbeginn mit  $90,8 \pm 15,2$  kg. Das Psoriasis-typische HLA-cw6-Merkmal wurde bei n = 9 Patienten nachgewiesen. Eine Erhöhung des Serum-Gesamt-IgE auf  $> 100$  KU/L fand sich bei n = 6 Patienten als Hinweis für eine mögliche atopische Kodiathese. Ein positiver ANA-Titer wurde bei n = 4 Patienten festgestellt, und in keinem Fall ein positiver anti-CCP-Titer oder ein positiver HLA-B27-Nachweis.

Bei allen n = 15 rekrutierten Patienten wurde die Behandlung mit der Studienmedikation eingeleitet.

Bei einem Patienten (Pat.-Nr. 3) kam es zum Studienabbruch nach der Visite zur Woche 8, da er aus beruflichen Gründen dem Visiten-Schema gemäß Studienprotokoll nicht weiter folgen konnte. Bei einem weiteren Patienten (Pat.-Nr. 14) kam es ebenfalls zum Studienabbruch, und zwar nach der Visite zur Woche 2, ebenfalls aus beruflichen Gründen. In beiden Fällen war der Studienabbruch nicht auf eine mangelnde Wirksamkeit oder unzureichende Verträglichkeit der Studienmedikation zurückzuführen.

Es fand sich im Patienten-Kollektiv eine Psoriasis-typische Komorbidität aus: Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, (prä-)diabetische Stoffwechsellage, arterielle Verschlusskrankheit, inhalativer Tabak-Konsum, Gicht, Depression, Psoriasis-Arthritis.

## **KLINISCHE / PARAKLINISCHE ERGEBNISSE**

### **A) Therapie-Wirksamkeit**

- **PASI:** Bei den Patienten wurde unter der Fumaderm®-Studienmedikation zwischen Baseline (d.h. Woche 0) und Woche 16 ein Abfall des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) von  $21,7 \pm 8,8$  (Minimum 11,3, Maximum 40,6) auf  $6,5 \pm 6,3$  (Minimum 0,6; Maximum 26,2) beobachtet ( $p = 0,0001$ , gepaarter t-Test).

Dies entsprach bei prozentualer Normierung (im Bezug auf einen PASI von 100% bei Baseline) einer PASI-Abnahme auf  $31,3 \pm 23,1\%$  ( $p < 0,0001$ ), im Sinne einer kumulativen PASI-69-Wirksamkeit (d.h. 69%ige Abnahme des PASI im Mittel).

Bei Fortsetzen der Fumaderm®-Therapie bis zum Ende der Nachbeobachtung in Woche 20 betrug der absolute PASI  $4,6 \pm 3,7$  und der relative PASI  $23,4 \pm 17,1\%$ .

Bei Betrachtung der Therapiewirksamkeit über die Beobachtungszeit, d.h. bei Woche 16, ergab sich eine Stratifizierung in  $n = 6$  optimale Therapie-Responder (High-Responder) mit einem PASI-75-Ansprechen als Kriterium. Für diese  $n = 6$  High-Responder wurde zum Zeitpunkt der Woche 16 ein absoluter PASI von  $3,1 \pm 1,6$  ( $p = 0,0082$ ) und ein relativer/prozentualer PASI von  $13,8 \pm 7,6\%$  erreicht.

- **PGA:** Der 6-stufige statische PGA-Parameter (Physician Global Assessment) wurde bei Baseline erfaßt, wie folgt: 4x „sehr schwer“, 8x „schwer“ und 3x „mittel-schwer / moderat“. Bei Woche 16 ergab sich ein Schweregrad, wie mit diesem statischen PGA erfaßt, von: 1x „schwer“, 5x „moderat“, 2x „mild“ und 5x „minimal“. Der PGA of Change, d.h. die Veränderung im PGA bezüglich des Baseline-Befunds, wurde zum Zeitpunkt der Woche 16 im Sinne der Therapiewirksamkeit beurteilt mit: 6x „exzellent“, 5x „gut“, 1x „mittelmäßig“ und 1x „geringfügig/marginal“.

- **Pruritus:** Der Psoriasis-assoziierte Juckreiz fiel auf einer 10-fach geteilten visuellen Analogskala (VAS) im Gesamt-Kollektiv von  $4,8 \pm 2,9$  bei Baseline auf  $1,2 \pm 1,8$  bei Woche 16 ( $p = 0,0023$ ), und auf  $0,5 \pm 0,6$  bei Woche 20.

- **DLQI:** Es kam zu einer Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität mit einer Abnahme des Dermatologic Life Quality Index (DLQI, Finlay & Kahn; Skala von 0 bis 30) von  $11,1 \pm 7,1$  bei Baseline auf  $2,4 \pm 3,4$  bei Woche 16 ( $p = 0,0012$ ) und auf  $2,2 \pm 3,6$  bei Woche 20.

- **Kommentar zur Komedikation:** Angesichts der Qualität der Komedikation kann deren möglicher Einfluß im Sinne einer diesbezüglichen artefiziellen Verstärkung des antipsoriatischen Effekts der

Fumaderm®-Studienmedikation in dem Beobachtungszeitraum bis Woche 16 ausgeschlossen werden.

### **B) Surrogat-Marker der Entzündung**

Im Vergleich von Baseline versus Woche 16 wurden die folgenden Entzündungs-Parameter im peripheren Blut untersucht: C-reaktives Protein (CRP;  $3,9 \pm 2,9$  vs.  $2,6 \pm 2,0$  mg/L ( $p = 0,04$ )), Leukozyten ( $6,9 \pm 1,8$  vs.  $6,0 \pm 2,2$  G/L ( $p = 0,05$ )), Lymphozyten ( $1,9 \pm 0,5$  vs.  $1,5 \pm 0,9$  G/L ( $p = 0,01$ )), Monozyten ( $0,5 \pm 0,1$  vs.  $0,4 \pm 0,1$  G/L ( $p = 0,01$ )), Granulozyten ( $4,5 \pm 1,3$  vs.  $4,1 \pm 1,4$  G/L ( $p = 0,13$ )), segmentkernige Granulozyten ( $4,2 \pm 1,2$  vs.  $3,8 \pm 1,4$  G/L ( $p = 0,16$ )), eosinophile Granulozyten ( $0,2 \pm 0,2$  vs.  $0,3 \pm 0,3$  G/L ( $p = 0,94$ )), basophile Granulozyten ( $0,1 \pm 0,0$  vs.  $0,0 \pm 0,0$  G/L ( $p = 0,13$ )), Thrombozyten ( $269,0 \pm 55,8$  vs.  $264,4 \pm 57,8$  Gpt/L ( $p = 0,29$ )), Eosinophiles Kationische Protein (ECP;  $18,4 \pm 10,7$  vs.  $28,5 \pm 25,2$  µg/l ( $p = 0,15$ )). Es zeigte sich also auf einem Signifikanzniveau von 5% eine Abnahme von CRP, Lymphozyten und Monozyten sowie ein entsprechender statistischer Trend für die Leukozyten. Somit bestand eine Korrelation zwischen der klinischen Besserung des Psoriasisbefunds und der Abnahme der System-Entzündlichkeit, wie durch den CRP-Parameter erfaßt. Die beobachtete Abnahme der Lymphozyten (und - hier tendentiell - der Leukozyten) ist ein für Fumaderm® bekannter Effekt [vgl. Fachinformation].

### **C) Verträglichkeit und Sicherheit**

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

#### **Adverse Events (AE):**

- Als AE in einem wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation und dabei in jeweils milder/leichter Ausprägung zeigten sich gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Magenbeschwerden (auch in Form von Krämpfen, Druckgefühl und Unwohlgefühl in der Magengegend), Übelkeit, Brechreiz, Sodbrennen, Erbrechen, Blähungen) sowie Flush-Reaktionen, wie es für Fumaderm® ein typisches Nebenwirkungsprofil ist.
- Als AE in einem möglichen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation und dabei in jeweils milder/leichter Ausprägung fanden sich: Kopfschmerzen; Infekte der oberen Luftwege (teils mit geringem Fieber); unruhiger Schlaf; etwas verstärkte Müdigkeit; allgemeines Gefühl von Unwohlsein/Mattigkeit/Flauheit; seborrhoisches Ekzem; Koppelung von Flush an kurzfristig Juckreiz, Kribbelgefühl, Rhinorrhoe, Schwitzen, Schweißausbruch; Zahnfleischentzündung.
- Als AE in einem eher unwahrscheinlichen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation fanden sich: eine akneiforme Reaktion im Gesicht unter Anwendung einer sehr okklusiv-fettenden Basissalbe; Gelenkbeschwerden infolge starker körperlicher Beanspruchung; Helicobacter pylori Infektion; eine Lymphadenitis mit Rückbildung nach Antibiose; geringe Einschränkung der erektilen Funktion; leichte Muskelschmerzen; Dermatitis solaris (= Sonnenbrand); passageres Trockenheitsgefühl der Gesichtshaut; passagere geringe Beeinträchtigung des Geschmackempfindens; Fersenschmerz (bei Marathon-Sport).
- Als AE ohne einen kausalen Zusammenhang traten auf: Schädelprellung infolge Gewalttätigkeit (ohne Indikation zur Hospitalisierung); Hämatom infolge Trauma bei beruflicher Tätigkeit; Lumbalgie; Schürfwunde durch Sturz auf Glatteis; Zehenhämatom (bei Marathon-Sport).



Sämtliche vorgenannte AE waren vorübergehender Qualität und bildeten sich ohne Folgen zurück.

**Vitalparameter:** Im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 wurden die folgenden Vitalparameter erfaßt: Herzfrequenz ( $72,1 \pm 8,5$  vs.  $74,4 \pm 8,8$  Schläge/Min), systolischer Blutdruck (RR;  $125,0 \pm 16,0$  vs.  $120,7 \pm 13,5$  mm Hg), diastolischer Blutdruck (RR;  $78,3 \pm 11,4$  vs.  $76,4 \pm 6,1$  mm Hg) und Körpergewicht ( $90,8 \pm 15,2$  vs.  $89,7 \pm 14,3$  mm Hg). Für die vorgenannten Parameter zeigte sich auf einem 5%-Signifikanz-Niveau kein Unterschied.

#### **Weitere Blut-Routineparameter:**

Nieren-Funktion:

- Kreatinin: Dieser Parameter lag bei allen Patienten zu den Zeitpunkten von Baseline, Woche 16 und Woche 20 jeweils im geschlechtsspezifischen Normbereich. Die Fumaderm®-Behandlung zeigte keinen signifikanten Einfluß auf das Kreatinin.

- Harnstoff (Referenzwert  $< 8,3$  mmol/l): Bei 2 Patienten fand sich zu Woche 16 eine geringe Erhöhung mit 8,8 und 8,4 gegenüber dem entsprechenden, bei Baseline unauffälligen Ausgangswert. Dabei kam es bei beiden Patienten unter Fortsetzung der Fumaderm®-Medikation bei Woche 20 zu einer Normalisierung des Harnstoffs. Insgesamt ergab sich kein signifikanter Effekt der Fumaderm®-Behandlung auf diesen Parameter.

Parameter der Leber-Funktion:

Bezüglich der vorwiegend die Organfunktion der Leber repräsentierenden Parameter ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT und Alkalische Phosphatase fanden sich bei  $n = 6$  der  $n = 15$  Studienteilnehmer bereits bei Woche 0 (d.h. Baseline) von der Norm abweichende Werte, und zwar um das bis zu 2,5-fache des oberen Referenzwerts. Innerhalb der Kohorte kam es für die vorgenannten vier Leber-Parameter unter der Fumaderm®-Behandlung im Vergleich zu Woche 0 weder zum Zeitpunkt Woche 16 noch Woche 20 zu einem signifikanten Anstieg.

**Urin-Parameter:** Kein signifikanter Unterschied zeigte sich im Vergleich zwischen Baseline und Woche 16 für Urobilinogen, pH-Wert und spezifisches Gewicht. Beim Vergleich dieser Zeitpunkte war für die übrigen, semi-quantitativ bzw. qualitativ erfassten Urin-Parameter (Bilirubin, Ketonkörper, Glukose, Protein, Erythrozyten/Hämoglobin, Nitrit/Bakterien, Leukozyten, Farbe und Trübung) individuell und kumulativ keine richtungsweisende bzw. klinisch substantielle Änderung / Norm-Abweichung erkennbar.

#### **TOPOPROTEOMICS (TPX) - ERGEBNISSE**

Zunächst wurde für die TPX-Analyse eine Antikörperbibliothek etabliert, welche die Detektion der folgenden 27 Epitope erlaubte: CD1a, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD31, CD40, CD45R0, CD45RA, CD62P, CD68, CD7, CD120a, CD120b, CD123, CD163, CD206, CD207, CD303, CLA, Kollagen IV, Faktor XIII-A, IL-23R, Ki-67, pan-Zytokeratin, TNF- $\alpha$ , Propidium Iodid.

Die Ergebnisse der TPX-Analyse für die Einzel-Epitop-Expression und die duale Epitop-Koexpression in den Hautproben zum Zeitpunkt Baseline und Woche 16 sind umfangreich und im Detail in vier Anlagen tabellarisch dargestellt. Das Daten-Material entzieht sich aufgrund seines enormen Umfangs einer umgrenzten spezifischen Kommentierbarkeit. Die Ergebnis-Daten, wie in den beiliegenden Addenda dargelegt, stehen so nun bedarfsweise einer umfassenden jedweden sekundären Interpretation offen.

## 1.2 Abstract

### OBJECTIVE

It is known that treatment with Fumaderm® in patients with moderate to severe psoriasis leads in about 75% of the cases to a substantial improvement or even a complete or near to complete resolution of the skin condition with good tolerability and safety. This reflects an advantageous risk-benefit-evaluation of fumarate treatment. Topoproteome analysis envisions a better understanding of i) the molecular mode of action of fumarates' efficacy in psoriasis and ii) its underlying, still only partly revealed pathomechanisms. Overall, the current project is intended to provide novel scientific insights and informations for the future development of psoriasis treatment strategies.

### METHODOLOGY

In this clinical trial n = 15 patients were included with moderate to severe psoriasis to be treated with Fumaderm® initial / Fumaderm® for 16 weeks. This treatment strictly followed conditions for given drug approval with regard to indications and contraindications, i.e. inclusion and exclusion criteria. In the course of treatment and for the purpose of topoproteome analysis skin biopsies with a diameter of 6 mm were taken under local anesthesia. This opened the opportunity to investigate in these specimens / samples the inflammatory topoproteome with innovative MELC technology (multi epitope ligand cartography) and to extend the corresponding technical feasibility. The investigators' team could recently contribute decisively to the translation of this technology to skin research in terms of development of a specialized dermatologic application platform.

### Cohort of patients

**Demographics:** The study cohort comprised 12 male patients and 3 female patients. At the beginning of the study the age of the patients was  $42.8 \pm 17.0$  years (mean  $\pm$  standard deviation). First biographic manifestation of psoriasis occurred at an age of  $25.3 \pm 18.1$  years. The time span between individual first disease's manifestation and start with Fumaderm®-treatment in the setting of this clinical trial was  $17.5 \pm 14.5$  years. Psoriasis type I, defined by a first biographic manifestation before the age of 40 years, was prevalent in n = 13 of the n = 15 patients. Correspondingly, there were n = 2 patients with psoriasis type II.

At baseline the average body weight of the patients was  $90.8 \pm 15.2$  kg. Psoriasis-typical expression of HLA-cw6 was found in n = 9 patients. An elevation of serum total IgE of  $> 100$  KU/L was detected in n = 6 patients indicating possible existence of atopic co-diathesis. A positive ANA titre was detected in n = 4 patients. In not any case there was a positive anti-CCP-titre, nor a positive HLA-B27 finding.

In all of n = 15 recruited patients the treatment with Fumaderm® study medication was initiated.

In one patient (pt. no. 3) the observation was early terminated after the visit for week 8 when he was no longer able to follow the schedule of the trial due to reasons given by obligations through his profession / business. In another patient (pt. no. 14) the observation was aborted after the visit for week 2, again for private occupational reasons. In both cases the drop-out from the regular study plan was not resulting from missing efficacy or any intolerance or safety reason.

In the study cohort we documented a comorbidity known to be typical for psoriasis: obesity, hypertension, hyperlipidemia, (pre-)diabetic metabolism, arterial occlusive disease, inhalative tabac consumption, gout, depression, psoriatic arthritis.

## **RESULTS – CLINICS & PARACLINICS**

### **A) Treatment Efficacy**

- **PASI:** Due to Fumaderm® study medication the recordings for PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dropped from  $21.7 \pm 8.8$  (minimum 11.3, maximum 40.6) at baseline to  $6.5 \pm 6.3$  (minimum 0.6; maximum 26.2) at week 16 ( $p = 0.0001$ , paired t-test).

By percentage transformation and in relation to a PASI of 100% at baseline, this corresponded to a reduction of PASI down to  $31.3 \pm 23.1\%$  ( $p < 0.0001$ ), in terms of a cumulative PASI-69-efficacy (i.e. reduction of PASI by 69% in average) within 16 weeks of Fumaderm®-treatment.

The post-observation with an extended fumarate treatment revealed at week 20 an absolute PASI of  $4.6 \pm 3.7$  and a relative PASI of  $23.4 \pm 17.1\%$ .

Over the 16 week observational period we found an optimum of reaching a PASI-75-response in  $n = 6$  patients (high responders). For this subcohort of high responders the stratification revealed at week 16 an absolute PASI of  $3.1 \pm 1.6$  ( $p = 0.0082$ ) and a relative PASI of  $13.8 \pm 7.6\%$ .

- **PGA:** The static PGA-parameter (Physician Global Assessment), as scaled in 6 scores, was at baseline: 4x „very severe“, 8x „severe“ und 3x „moderate“. In week 16 the static PGA scores were: 1x „severe“, 5x „moderate“, 2x „mild“ und 5x „minimal“.

The PGA of Change, in relation to baseline, reflected at week 16 the treatment efficacy as follows: 6x „excellent“, 5x „good“, 1x „moderate“ and 1x „marginal“.

- **Itch:** On a 10-fold divided visual analogous scale (VAS), severity of psoriasis-associated itch dropped from  $4.8 \pm 2.9$  at baseline to  $1.2 \pm 1.8$  at week 16 ( $p = 0.0023$ ), and to  $0.5 \pm 0.6$  at week 20.

- **DLQI:** Impairment of life quality, as measured by Dermatologic Life Quality Index (DLQI according to Finlay & Kahn with a scale ranging from 0 to 30), was  $11.1 \pm 7.1$  at baseline. Fumaderm® treatment led to an increase of life quality with a DLQI of  $2.4 \pm 3.4$  at week 16 ( $p = 0.0012$ ) and of  $2.2 \pm 3.6$  at week 20.

- **Comment upon comedication:** Given the quality of the comedications, they can be excluded to have led to any possible arteficial augmentation of the afore demonstrated antipsoriatic efficacy of Fumaderm® treatment under the study conditions.

### **B) Surrogate Markers of Inflammation**

In the comparison of baseline versus (vs.) week 16 the following inflammation parameters were studied in peripheral blood: C-reactive protein (CRP) ( $3.9 \pm 2.9$  vs.  $2.6 \pm 2.0$  mg/L ( $p = 0.04$ )), leukocytes ( $6.9 \pm 1.8$  vs.  $6.0 \pm 2.2$  G/L ( $p = 0.05$ )), lymphocytes ( $1.9 \pm 0.5$  vs.  $1.5 \pm 0.9$  G/L ( $p = 0.01$ )), monocytes ( $0.5 \pm 0.1$  vs.  $0.4 \pm 0.1$  G/L ( $p = 0.01$ )), granulocytes ( $4.5 \pm 1.3$  vs.  $4.1 \pm 1.4$  G/L ( $p = 0.13$ )), segmented granulocytes ( $4.2 \pm 1.2$  vs.  $3.8 \pm 1.4$  G/L ( $p = 0.16$ )), eosinophilic granulocytes ( $0.2 \pm 0.2$  vs.  $0.3 \pm 0.3$  G/L ( $p = 0.94$ )), basophilic granulocytes ( $0.1 \pm 0.0$  vs.  $0.0 \pm 0.0$  G/L ( $p = 0.13$ )), platelets ( $269.0 \pm 55.8$  vs.  $264.4 \pm 57.8$  Gpt/L ( $p = 0.29$ )), eosinophilic cationic protein (ECP;  $18.4 \pm 10.7$  vs.

28.5 ± 25.2 µg/l (p=0.15)). Thus, on a 5% significance level there was a decrease for CRP, the counts of lymphocytes and monocytes as well as a corresponding statistical trend for leukocytes. These findings mean a correlation between the treatment-induced clearing of the skin condition and reduction of systemic inflammation, as captured by the CRP parameter. The observed decrease of the lymphocyte (and leukocyte) counts is a well known effect of Fumaderm®-treatment [see Summary of Product Characteristics SmPC].

### **C) Tolerability and Safety**

**SUSAR/SAE-Reporting:** There was no observation of any event in the category „Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)“ nor in the category „Severe Adverse Event (SAE)“.

#### **Adverse Events (AE):**

- As AE in a probable causal relation to the trial medication and thereby in a mild grade, each, the following was observed: gastrointestinal complaints / symptoms (diarrhea, stomach discomfort (also in sense of cramps, feeling of pressure in the upper abdomen), nausea, heartburn, emesis, flatulence) as well as flushes. This is a spectrum of known typical Fumaderm®-derived reactions.
- As AE in a possible causal relation to the trial medication and thereby in a mild grade, each, the following was observed: head ache; infections of the upper respiratory tract (partly with mild fever); disturbed sleep; dizziness; seborrheic eczema; coupling of flush to short (i.e. minute-wise) episodes of itch, tingling paresthesia, rhinorrhea and sweat; gingivitis.
- As AE in an improbable causal relation to the trial medication we observed: acneiform reaction in the face, due to application of an occlusive greasy ointment; arthralgias in the sequel of intense physical exertion; Helicobacter pylori infection; lymphadenitis with subsequent resolution under antibiotic treatment; mild impairment of erectile function; mild myalgias; dermatitis solaris (= sun burn); transient dryness of the face's skin; transient mild impairment of taste sensation; heel pain (under marathon running sports).
- As AE without a causal relation to the trial medication were documented: bruise of skull due to a criminal act of violence (without hospitalization); hematoma induced by trauma at work; lumbalgia; abrasion wound because of fall on black ice; hematoma at toe (under marathon running activity).

All afore mentioned AE were of transient nature and resolved completely without any sequela.

**Vital parameters:** In comparison of baseline and week 16 the following vital parameters were monitored: heart frequency (72.1 ± 8.5 vs. 74.4 ± 8.8 beats/min), systolic blood pressure (RR; 125.0 ± 16.0 vs. 120.7 ± 13.5 mm Hg), diastolic blood pressure (RR; 78.3 ± 11.4 vs. 76.4 ± 6.1 mm Hg) and body weight (90.8 ± 15.2 vs. 89.7 ± 14.3 mm Hg). These parameters did not show a significant change in the course of Fumaderm® treatment.

#### **Other blood routine parameters:**

Renal function:

- Creatinin: This parameter was within the reference range for all patients and at all time points (i.e. baseline, week 16 and week 20). Fumaderm®-treatment did not show a significant effect upon creatinin.

- Urea (reference level < 8.3 mmol/l): In two patients there was a slight elevation with 8.8 and 8.4 at week 16 as compared to their normal baseline values. In these patients the urea parameter normalized under continuation of Fumaderm® medication until week 20. Overall there was no significant effect of the Fumaderm®-treatment upon this parameter.

Parameters of liver function:

With regard to ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT and alkaline phosphatase, norm-variations were already visible at baseline (week 0) in n = 6 of n = 15 patients, i.e. with an increase, namely of up to the 2.5-fold of the upper reference level. Under the Fumaderm®-treatment, for the cohort we did not observe a significant increase of any of these four liver parameters at week 16 or 20 as compared to baseline.

**Urine parameters:** When comparing baseline with week 16 there was no significant difference for urobilinogen, pH and specific weight. In the comparison of these time points the other, semi-quantitatively and qualitatively measured urine parameters (bilirubin, ketones, glucose, protein, erythrocytes/hemoglobin, nitrit/bacteria, leukocytes, colour and opacity) did not show any substantial norm-deviation with consideration on an individual or cumulative level.

### **TOPOPROTEOMICS (TPX) - RESULTS**

For TPX analysis initially we established an antibody library which allowed the detection of the following 27 epitopes: CD1a, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD31, CD40, CD45R0, CD45RA, CD62P, CD68, CD7, CD120a, CD120b, CD123, CD163, CD206, CD207, CD303, CLA, Collagen IV, FXIII-A, IL-23R, Ki-67, pan-Cytokeratin, TNF- $\alpha$ , propidium iodide.

Results of TPX analysis for single epitope expression and dual epitope co-expression at baseline and week 16 are compiled in numerous tables in four enclosed addenda. The vast data space restricts further concise specific comments. The data, as now presented, are open to intended secondary thorough interpretations.

## **2 Methodik**

### **2.1 Prüfplan**

#### **Studien-Zielparameter**

primär:

- Analyse des Topoproteoms des Hautgewebes

sekundär:

- Analyse der Veränderung von PASI, PGA, Pruritus-Score und DLQI (zur Erfassung der Wirksamkeit bzw. von Respondern, High-Respondern und ggfs. Non-Respondern)
- Erfassen des möglichen Auftretens von unerwünschten Ereignissen

jeweils im Verlauf einer Standard-Therapie, gemäß Zulassung, mit Fumaderm® initial bzw. Fumaderm® über 16 Wochen.

(Kommentar: Ursprünglich war im Rahmen des Prüfplans auch die TPX-Analyse von Blutproben im Therapieverlauf vorgesehen. Aus logistischen bzw. betrieblichen Gründen, d.h. aufgrund der zwischenzeitlich eingetretenen Insolvenz des Technologie-Kooperationspartners ließ sich dies aber nicht realisieren.)

#### **Topoproteom (Definition)**

Unter dem Studienparameter Topoproteom wird hier die komplexe Kombinatorik kritischer Epitope (Proteine bzw. Peptide von Zellen bzw. der extrazellulären Matrix) in der Mikrometer-Dimension sowie im Kontext der Cyto- und Histoarchitektur verstanden. Die Entschlüsselung des Topoproteoms ermöglicht wesentliche neue funktionelle Einblicke in komplexe pathophysiologische Prozesse, insbesondere auch in immunologisch-inflammatorische Reaktionen (Biomarker und putative neue therapeutische Targets), wie sie bei der T-zellulär dominierten Psoriasis als einer mutmaßlichen Autoimmun- bzw. Pseudo-Autoimmun-Erkrankung relevant sind. Das Topoproteom läßt sich mit der innovativen Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC) im Sinne einer automatisierten biochemisch-fluoreszenzmikroskopischen Methodik detektieren und analysieren, wobei diesbezüglich am Studienzentrum Magdeburg umfangreiche Vorarbeiten geleistet wurden. Dieses MELC-Verfahren arbeitet unter Verwendung eines sog. Toponome-Imaging-Cycler mit Gewebe-Proben. Es handelt sich also nicht um eine In-vivo-Diagnostik und nicht um eine genetische Analyse.

#### **Studien-Design**

- Prospektive, offene, einarmige, nicht-placebo-kontrollierte, monozentrische Studie
- Behandlung über 16 Wochen mit Fumaderm® mit Nachbeobachtung über weitere 4 Wochen, wobei während der Nachbeobachtungszeit fakultativ mit Fumaderm® weiter behandelt werden konnte
- Entnahme von 6-mm-Hautbiopsien in örtlicher Betäubung vor Therapiebeginn (befallene und unbefallene Haut) sowie zu den Zeitpunkten von 8 und 16 Wochen nach Therapie-Beginn

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

- Erfassung von Wirksamkeit (PASI, PGA, Photodokumentation des Hautbefundes, Pruritus-Score, DLQI)
- Kontrolle von Verträglichkeit/Sicherheit (insbesondere Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung incl. sog. Vitalparameter sowie Laborparameter bezüglich AE / SAE) durch regelmäßige Visiten alle 2 Wochen
- Die Topoproteom-Messungen erfolgten teils mittels eines in der Universitäts-Hautklinik Magdeburg betriebenen Toponome-Imaging-Cycler (s.o.) sowie teils in wissenschaftlicher Kooperation mit i) der Revotar Biotech GmbH, Magdeburg (CEO Dr. Martin Pöhlchen; Dr. Raik Böckelmann) als Tochter-Firma der Revotar Biopharmaceuticals AG 16761 Hennigsdorf/Berlin und dann mit ii) der TPA GmbH. Die nachfolgende TPX-Daten-Analytik erfolgte unter Mitwirken von Herrn Dr. M. Ganz, Universitätshautklinik Magdeburg.
- Die Topoproteom-Analytik fokussierte 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 einer mittel-schweren bis schweren Form der Psoriasis vulgaris, sofern einer alleinigen äußerlichen Therapie nicht zugänglich.

### **Einschluss-Kriterien**

Diese entsprachen grundsätzlich der gültigen Medikamenten-Zulassung: Mittelschwere bis schwere Formen der Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend.

- Der Studienteilnehmer/Patient versteht die Studie, ist einwilligungsfähig und kann suffizient kooperieren (einschließlich seiner - soweit absehbaren - zeitlichen Verfügbarkeit über die Studiendauer von 20 Wochen).
- Schriftliche Einwilligung.
- PASI > 10 oder Psoriasis-Befall der Körperoberfläche > 10% / DLQI (nach Finlay & Kahn) > 10.
- Keine Vorbehandlung mit Fumaderm® in der Vorgeschichte.
- Alter von > 18 Jahren.
- Beachtung der folgenden „Auswaschzeiten“ für Therapien vor Beginn der Studien-Medikation:
  - i) 2 Wochen für differente antipsoriatische Topika (Vitamin D und Analoga, Dithranol, Kortikoide, Teer, Tazaroten),
  - ii) 4 Wochen für konventionelle antipsoriatische Systemtherapeutika (Cyclosporin, Methotrexat, Acitretin),
  - iii) 4 Wochen für UV-Behandlung incl. Balneophototherapie,
  - iv) 3 Monate für Infliximab, Adalimumab, 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 12 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 hocheffektiven Methode zur Empfängnisverhütung (Versagerquote von weniger als 1% pro Jahr) unter der Fumaderm®-Medikation.

### **Ausschluss-Kriterien**

Diese entsprachen der Medikationen-Zulassung:

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den arzneilich wirksamen Bestandteilen Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat Calcium-, Magnesium- oder Zink-Salz oder einem der sonstigen Bestandteile von Fumaderm® initial / Fumaderm®.
- Schwere gastrointestinale Erkrankungen wie Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni.
- Schwere Leber- und Nierenerkrankungen.
- Hämatologische Erkrankungen.
- Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA III/IV).
- Hinweis für eine demyelinisierende Erkrankung (Multiple Sklerose) in der Eigen- bzw. Familien-Anamnese.
- Leichte Formen der Psoriasis vulgaris, wie z.B. die umschriebene Plaque Psoriasis oder die chronisch stationäre Plaque Psoriasis bei einer Ausdehnung von weniger als 10% der Körperoberfläche.
- Psoriasis pustulosa.
- Personen unter 18 Jahren.
- Schwangerschaft.
- Stillzeit.
- Relevant pathologische Laborparameter für Blutbild, Leber- und Nieren-Parameter sowie Urin-Status.
- Laufende Behandlung mit Methotrexat, Retinoide, Psoralen, Cyclosporin, Immunsuppressiva, Zytostatika und Medikamenten mit bekanntem schädlichen Einfluß auf die Nieren.
- Laufende topische Behandlung mit Fumarsäurederivaten z.B. in Form von Salben und/oder Bädern.
- HIV-Infektion.
- Hepatitis B oder C in der Vorgeschichte.
- Malignom mit aktuellem Krankheitswert.
- Sonstiger Ausschlußgrund nach Ermessen des Prüfarztes.



## Abbruch-Kriterien

Gemäß Fachinformation, derzufolge die Behandlung mit Fumaderm® abubrechen ist bei:

- starker Abnahme der Leukozytenzahl (insbesondere bei Werten unter 3000/ $\mu$ l) oder anderen pathologischen Blutbildveränderungen
- Kreatinin-Anstieg über die Norm
- auftretenden relevanten Störungen der Nieren- und Leber-Funktion

Nach den von einem Expertengremium [um P. Altmeyer & E. Christophers] verfaßten "Leitlinien zur Therapie mit Fumarsäureestern" war eine Dosisreduktion bzw. ein Therapie-Abbruch in folgenden Situationen erforderlich:

- i) Anstieg des Serumkreatinins um über 30% des Ausgangswerts,
- ii) Proteinurie,
- iii) Absinken der Leukozyten unter 3.000/ $\mu$ l,
- iv) Absinken der Lymphozyten unter 500/ $\mu$ l und
- v) persistierende Eosinophilie  $\geq$  25 %.

Weitere absolute Indikationen für eine vorzeitige Beendigung der Studien-Medikation:

- subjektiv und/oder objektiv nicht tolerable gastrointestinale Reaktionen bzw. Flush-Reaktionen
- 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 konnte 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 war eine adäquate Nachbetreuung des Studienteilnehmers zu gewährleisten.

## **Patienten-Zahl**

Es sollte eine Gesamtzahl von 10 auswertbaren Fumaderm®-Therapie-Respondern erreicht werden, die über 16 Wochen durchgehend behandelt werden. Bei einer allgemein bekannten Non-Responder-Rate von ca. 25% sollten daher insgesamt 15 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Unter den gegebenen Bedingungen war die Geschlechterverteilung nicht relevant.

## **Primärer Endpunkt der Studie**

- Dieser war die antipsoriatische Behandlung der Studienteilnehmer mit einer standard-mäßigen, d.h. "in-label" Fumaderm® Medikation über 16 Wochen. Zum Zeitpunkt der Woche 16 wurde als klinischer Hauptparameter das individuelle prozentuale PASI-Ansprechen bzw. die PASI-75-Ansprech-Rate ermittelt.
- Der zentrale Studien-Parameter war die Analyse des Topoproteoms des Hautgewebes mittels der Multi-Epitope-Ligand-Cartography.

## **Daten-Auswertung (Analyse und Statistik)**

Es handelt sich um eine pilotierende Studie mit relativ kleiner Fallzahl von n = 15 Patienten.

Insgesamt kamen eine primär deskriptive Statistik zum Einsatz mit einem allgemeinen Signifikanz-Niveau von 5%.

## **Studien-Medikation**

- Bei dem Prüfpräparat handelte es sich um Fumaderm® initial / Fumaderm®. Dies ist ein seit 1994 zugelassenes Medikament, welches im Rahmen dieser Studie ausschließlich innerhalb der Zulassungsindikation zum Einsatz kam (s.o.).
- Zur inerten Hautpflege wurde den Patienten Cetaphil® Creme zur Verfügung gestellt.
- Diese Medikation wurde aus universitären Drittmitteln finanziert.

## **Aufwandsentschädigung**

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

## **Monitoring**

- In-house-Monitoring (OA Dr. R. Vetter, administrative Assistenz).

## Risiko-/Nutzen-Bewertung

- 1) Fumaderm® initial/Fumaderm® wurde exakt in der zugelassenen Indikation eingesetzt (s.o.), wobei die damit verbundenen Risiken allgemein bekannt waren. Dementsprechend wurde der Studienteilnehmer detailliert aufgeklärt (mittels Patienteninformation und zugehöriger Anlage). Nach allgemeinem Kenntnisstand ermöglicht eine Fumaderm®-Behandlung für einen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis unter Beachtung der Kontraindikationen in ca. 75 % der Fälle eine nebenwirkungsarme und substantielle Besserung oder sogar weitgehende bzw. gänzliche Abheilung des Hautbefundes. Dies entsprach einer grundsätzlich positiven Risiko-Nutzen-Bewertung dieser Therapie.
- 2) Bei der Entnahme der Hautbiopsien für die Topoproteom-Analyse handelte 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 umfasste 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 wurden die Fäden gezogen, was - falls resorbierbares Nahtmaterial fakultativ verwendet wurde - nicht erforderlich war. Die bei diesem Eingriff gegebenen, möglichen - insgesamt als sicherlich gering einzuschätzenden - Nebenwirkungen und Risiken wurden detailliert in der Patienten-Information dargelegt.
- 3) Bei der für den Studienteilnehmer fakultativ möglichen Hautpflege (mittels der arzneiwirkstoff-freien Cetaphil® Creme) handelte es sich um eine blande, inerte Maßnahme, die weder den Charakter eines Prüfpräparates, noch einer Intervention besaß. Dabei ist anzumerken, dass diese Cetaphil®-Creme zwar frei verkäuflich ist, im Rahmen dieses Studienprotokolls den Studienteilnehmern aber unentgeltlich zur Verfügung gestellt wurde.  
Die Inhaltsstoffe von Cetaphil® Creme waren benannt mit: 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.wird.  
Im Falle einer möglichen Allergie auf einen dieser Creme-Bestandteile sollte alternativ die Verwendung einer entsprechend allergen-freien Pflege-Creme/-Salbe (z.B. Vaselinum album) erfolgen.
- 4) Post-hoc-Addendum: Im November 2015, also mehr als 4 Jahre, nachdem der letzte Patient die Studie komplett durchlaufen hatte (nämlich Pat. Nr. 15 am 07.09.2011), wurde von der Fa. Biogen als Hersteller von Fumaderm® ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, in dem auf das neu erkannte Risiko des möglichen Auftretens einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) hingewiesen wurde, und zwar in einem wahrscheinlichen Zusammenhang zu einem im Einzelfall sehr starken Lymphozytenabfall im Rahmen einer Langzeittherapie. Retrospektiv läßt sich feststellen, dass es unter den Bedingungen der hier vorliegenden Studie, die mit einem kurzen Behandlungszeitraum von lediglich 20 Wochen durchgeführt wurde, nicht zum Auftreten einer PML gekommen ist.

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

- Die Studienteilnehmer wurden über 16 Wochen mit dem Prüfpräparat behandelt (s.o.). Während der folgenden 4 Wochen im Rahmen des Follow-up der klinischen Prüfung war eine Weiterbehandlung mit Fumaderm® fakultativ möglich, und zwar in erster Linie in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Therapie.
- Im Anschluß an das Follow-up konnte die Fumaderm®-Therapie nach Maßgabe der Prüfer bzw. dann behandelnden Ärzte und in Abstimmung mit dem Patienten beendet oder aber auch fortgesetzt werden. Dies geschah dann also unter den Bedingungen und im Rahmen des Zulassungsstatus von Fumaderm® sowie außerhalb der klinischen Studie.
- Je nach den individuellen Gegebenheiten wurde in Abstimmung mit dem Prüfungsteilnehmer/ Patienten entschieden, ob dieser in der weiteren dermatologischen Mitbetreuung bzw. Betreuung der Universitäts-Hautklinik Magdeburg verblieb oder an eine ggfs. komplett auswärtige ärztliche Weiterbetreuung überwiesen bzw. rücküberwiesen wurde. Diese Überweisung bzw. Rücküberweisung erfolgte, vorbehaltlich des Einverständnisses des Prüfungsteilnehmers/Patienten, unter Ausfertigung eines Arztbriefes, in dem der klinische Verlauf der Studie und alle diesbezüglich relevanten Daten, Befunde und ärztlichen Beurteilungen umfassend dokumentiert wurden.
- Die Prüfer und die Universitäts-Hautklinik Magdeburg boten 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

Visite	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10*	11	12
	Screening	Tag 0	Woche nach Therapiebeginn									
			2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
		Fumaderm® initial / Fumaderm® Studien-Medikation (gemäß Zulassung)									Follow-up	
Aufklärung, Einwilligung	X											
Eingangs-Anamnese	X											
Zwischen-Anamnese		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ein-/Ausschluss-Kriterien	X											
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGA static	X	X								X		
PGA of change			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Photodokumentation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI (Finlay & Kahn)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor:												
- Großes Blutbild	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
- Kreatinin + Harnstoff	X	X	X	X		X		X		X		X
- GOT, GPT, γ-GT	X	X	X	X		X		X		X		X
- Alkal. Phosphatase	X	X	X	X		X		X		X		X
- Urin (Protein, Sediment)	X	X	X	X		X		X		X		X
- CRP	X	X	X	X		X		X		X		
- ANA	X											
- HIV, Hepatitis B + C	X											
- Serum-Rückstellung	X									X		
Schwangerschafts-Test	X											

6-mm-Hautbiopsie für TPX:												
- unbefallen		X										
- befallen		X										
- ursprünglich befallen						X				X		
Ziehen der Fäden			X				X				X	

\* bzw. ggfs. als vorgezogene sog. „Early-Termination“-Visite im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studien-Medikation innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungspause; TPX = Topoproteomics-Analyse

## 2.3 Topoproteomanalyse (Topoproteomics = TPX)

### 2.3.1 Topoproteomics: Prinzip und Rationale

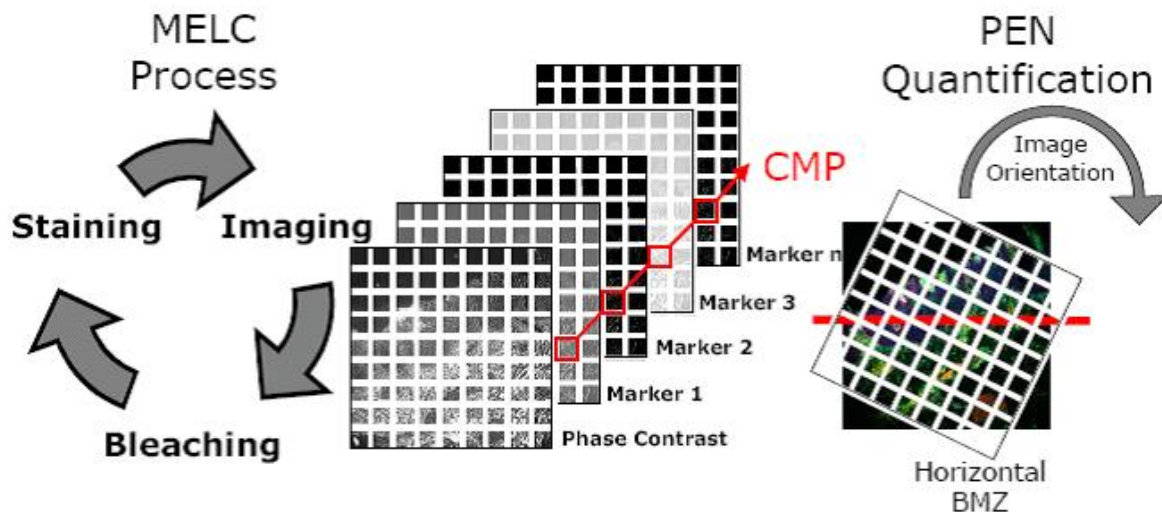
Die Topoproteom Analyse basiert auf der *Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) robot technology*. Diese Technologie kombiniert zellbiologische Ansätze und biomathematische Strategien, um über die Visualisierung von Protein-Netzwerken – auf zellulärer sowie subzellulärer Ebene – Zellinteraktionen und -Funktionen zu analysieren. Das Grundprinzip besteht darin, dass in einem roboterisierten Pipettier-Inkubator mit Kamera-Fluoreszenzmikroskop, auch als Toponome Imaging Cycler (TIC) bezeichnet, ein Hautgewebeschnitt einem automatisiert sich wiederholenden Prozessierungs-Detektions-Zyklus unterzogen wird. Dieser Zyklus besteht aus 1) Inkubation mit einem Fluorophor-markiertem Antikörper, 2) Signal-Detektion mittels Fluoreszenzmikroskopie und 3) Elimination der Fluoreszenz durch *soft bleaching* (**Abb. 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 Objektivvergrößerung. Dabei entspricht ein Pixel einer Fläche von 450 x 450 nm<sup>2</sup> bei einer gewählten 20x Objektiv-Vergrößerung.

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

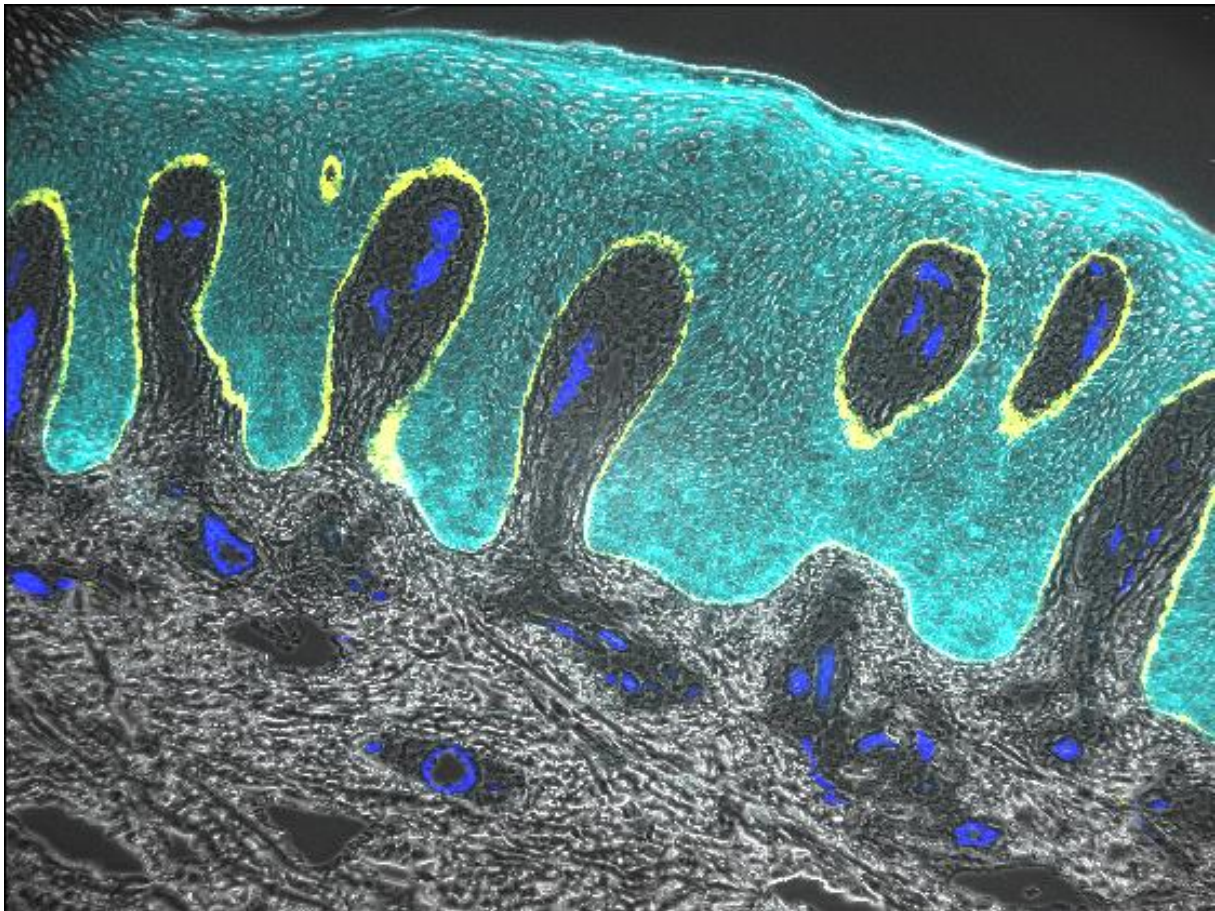
Durch die Wahl entsprechender CMP-Masken ermöglicht sich eine selektive Betrachtung der folgenden Haut-Kompartimente, z.B.:

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

Diese Kompartimentierung ist in **Abb. 2** dargestellt.



**Abb. 1:** Flussdiagramm zur Illustration 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 Fluorophormarkierten Antikörper (bzw. einer Fluoreszenzsonde), 2) mikroskopischem Fluoreszenz-*Imaging* und 3) *Soft Bleaching* unterworfen. Nach experten-basierter Binarisierung werden die Fluoreszenzbilder (*Images*) punkt-genau zu einem sog. Bild-Stapel (*Image Stack*) überlagert (*Alignment*), so dass dann *Combinatorial Molecular Phenotypes (CMPs)* ausgelesen und computer-visualistisch dargestellt werden können. In einer hautorganspezifischen Adjustierung der Methodik [B. Bonnekoh et al.] wird die *CMP-Frequenz* nach horizontaler Ausrichtung der Basalmembranzzone (BMZ) und in Normalisierung auf eine horizontale Hautgewebebreite von 100 µm in der Dimension von *PEN (Pixel Events Normalized)* angegeben.



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

### 2.3.2 Kryokonservierung der Hautbiopsien

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

### 2.3.3 Anfertigung von Gefrierschnitten

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



### 2.3.4 TPX-Prozessierung

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

Alle folgenden Antikörperschritte erfolgten vollautomatisiert in einem Toponome Image Cycler.

Die initiale Ausleuchtung der Messbereiche (Hellfeld, Dunkelfeld) wurde gespeichert. Ein Messzyklus bestand aus 1) der Background-Messung (Phasenkontrast und Fluoreszenz), 2) 15 min Inkubation mit dem Fluoreszenz-markierten Antikörper inkl. 30x PBS-Spülung, 3) dem Imaging (Phasenkontrast und Fluoreszenz) unter Verwendung eines 20x Objektivs mittels CCD-Kamera und 4) einem photonischen Bleichen (spezif. für die Anregungswellenlänge) der Fluoreszenz der Antikörpermarkierungen. Dieser Messzyklus wurde für alle Biomarker sukzessive auf demselben Gewebeschnitt angewendet.

### 2.3.5 TPX-Post-Prozessierung

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

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

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

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

- **Epidermis:** positive Pixel von Zytokeratin 14,
- **Gefäße:** Vereinigung der positiven Pixel von CD31, und CD62P außerhalb der Epidermis,
- **Extrakapilläre /extravaskuläre Dermis:** Restfläche nach Subtraktion der Epidermis und der Gefäße von der Gesamthautfläche,

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

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

Tabelle 1: Im Rahmen der ToPoF-Studie wurden zur TPX-Analyse die folgenden Antikörper/Biomarker eingesetzt, um insgesamt 27 Epitope zu detektieren.

Nr.	Name	Markierung	Klon	Isotyp	Species
1.	CD1a	PE	NA1/34	IgG2aκ	Maus
2.	CD3	FITC	UCHT1	IgG1κ	Maus
3.	CD4	PE	13B8.2	IgG1	Maus
4.	CD8	FITC	B9.11	IgG1	Maus
5.	CD11a	FITC	25.3	IgG1	Maus
6.	CD31	FITC	158-2B3	IgG1	Maus
7.	CD40	FITC	3/23	IgG2a	Ratte
8.	CD45R0	FITC	UCHL1	IgG2a	Maus
9.	CD45RA	PE	ALB11	IgG1	Maus
10.	CD62P	FITC	AK-6	IgG1	Maus
11.	CD68	PE	Y1/82A	IgG2bκ	Maus
12.	CD7	PE	8H8.1	IgG2a	Maus
13.	CD120a	PE	H398	IgG2a	Maus
14.	CD120b	PE	4D1B10(MR2-1)	IgG1	Maus
15.	CD123	PE	6H6	IgG1	Maus
16.	CD163	FITC	5C6-FAT	IgG1	Maus
17.	CD206	FITC	15-2	IgG1κ	Maus
18.	CD207	PE	DCGM4	IgG1	Maus
19.	CD303	PE	AC144	IgG1	Maus
20.	CLA	FITC	HECA-452	IgMκ	Ratte
21.	Collagen IV	FITC	2F11	IgG1	Maus
22.	FXIII-A	FITC	poly	IgG	Schaf
23.	IL-23R	FITC	218213	IgG2b	Maus
24.	Ki-67	FITC	7B11	IgG1κ	Maus
25.	pan-Cytokeratin	FITC	C-11	IgG1	Maus
26.	TNF-α	PE	6401.1111	IgG1κ	Maus
27.	Propidium Iodid				

### 2.3.7 Biologische Bedeutung der detektierten Epitope

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

Epitop	ggfs. Synonym	Zelltyp	Funktion des Epitops
CD1a	R4, T6	Dendritische Zellen, Langerhanszellen	Antigenpräsentation
CD3	T3E, TCRE	T-Zellen	Signaltransduktion, T-Zell-Rezeptor (TCR)
CD4		TH-(T-Helfer-)Zellen	Bindung von MHC-II
CD7	GP40, T-cell leukemia antigen, T-cell surface antigen Leu-9	T-Zellen	Aktivierung
CD8	Leu2, MAL, p32	CTL = zytotoxische T-Zellen, T-Suppressorzellen	Bindung von MHC-I
CD11a		sämtliche Leukozyten	Zelladhäsion über ICAM-1
CD31		Endothelzellen	

Epitop	ggfs. Synonym	Zelltyp	Funktion des Epitops
CD40		Makrophagen, (B-Zellen)	
CD45RA		naïve T-Zellen	
CD45RO		Gedächtnis (memory) T-Zellen	
CD62P		Endothelzellen, Platelets	Adhäsion
CD68	Macrosialin, SCARD1, GP110	Makrophagen, Dendritische Zellen	Homing
CD120a			TNFR1
CD120b			TNFR2
CD123	Interleukin-3 Receptor Subunit alpha (IL3RA)		
CD163		Monozyten, Makrophagen	Interaktion mit CSNK2B
CD206	Macrophage Mannose Receptor (MMR)	Makrophagen, Dendritische Zellen, Endothelien	Pattern recognition receptor of the innate immune system
CD207	Langerin	Langerhans Zellen	Endocytischer Rezeptor, der die Bildung von Birbeck Granula induziert.
CD303	Blood dendritic cell antigen 2 (BDCA2)	Plasmacytoide dendritische Zellen (sog. DC2 cells), welche INF- $\alpha$ produzieren	
CLA	Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen		Homing-Funktion
Collagen IV			Epidermo-dermale und kapilläre Basalmembranen
FactorXIIIA		dermale Dendritische Zellen	
IL-23R			Rezeptor für Interleukin 23
Ki67	MKI67 (nukleäres Protein, dessen Expression mit Zellproliferation und ribosomaler RNA-Transkription assoziiert ist)	Sämtliche Zellen	Expression in allen Phasen des Zellzyklus (G1, S, G2, Mitose), aber nicht in ruhenden Zellen (G0)
TNF- $\alpha$	TNF		Pro-inflammatorisches Zytokin
pan-Zytokeratin		Keratinozyten	

## 3 Ergebnisse – Klinischer Teil

### 3.1 Patienten-Kollektiv

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

Insgesamt wurden n = 15 Patienten in die Studie eingeschlossen (siehe Tabelle 3). Bei allen rekrutierten Patienten wurde die Studienmedikation initiiert. Die Medikation mit dem Prüfpräparat erfolgte über 16 Wochen mit Ausnahme der Pat. Nr. 3 und 14, bei denen es zu einem vorzeitigen Studienabbruch kam. Der erste Patienten-Einschluß („first patient in“) datiert auf den 10.06.2010. Die letzte Patienten-Entlassung aus der Studie („last patient out“) erfolgte am 07.9.2011.

Tabelle 3: ToPoF-Studie: Ecktermine und -daten

Ecktermine und -daten			
Patient Nr.	Datum: Einwilligung	Datum: Baseline Visite	Datum: Abschluß-Visite (= Ende Follow-up / Woche 20) bzw. letzte Visite
1	10.6.2010	11.6.2010	18.10.2010 ~ Woche 18
2	18.6.2010	18.6.2010	05.11.2010
3*§)	16.8.2010	16.8.2010	09.12.2010 ~ Woche 16
4	24.8.2010	27.8.2010	14.01.2011
5	09.09.2010	10.9.2010	28.01.2011
6	17.09.2010	17.9.2010	04.02.2011
7	01.10.2010	01.10.2010	18.02.2011
8	11.10.2010	11.10.2010	28.02.2011
9	25.10.2010	25.10.2010	14.03.2011
10	17.01.2011	17.01.2011	07.06.2011
11	04.01.2011	04.01.2011	24.05.2011
12	14.02.2011	14.02.2011	04.07.2011
13	10.03.2011	10.03.2011	01.08.2011
14*#)	15.04.2011	15.04.2011	29.04.2011 = Woche 2
15	13.04.2011	13.04.2011	07.09.2011

\*) Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit

§) Der Patient Nr. 3 hat nur bis zum 30.10.2010 (~ Woche 11) die Studienmedikation eingenommen und auch nur unvollständig die Visiten-Termine wahrgenommen, und zwar aus nicht medizinischen, für ihn zwingenden beruflichen Gründen (berufliche Montagetätigkeit, Verlust der Lehrstelle). Der Patient ist als ein „Drop-out“ zu verstehen, wobei eine außerplanmäßige Abschlußvisite am 09.12.2010 (~ Woche 16) durchgeführt wurde.

#) Der Patient Nr. 14 hat nach der Woche-2-Visite die Studienteilnahme abgebrochen, und zwar aus persönlichen, beruflichen Gründen, ohne dass es zu einer Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit der Fumaderm-Therapie gekommen ist.

### 3.1.2 Demographische Basis-Daten

Das Patientenkollektiv bestand aus 12 Männern und 3 Frauen (siehe Tabelle 4). Das Lebensalter bei Studienbeginn lag bei  $42,8 \pm 17,0$  Jahren. Zum Zeitpunkt der Psoriasis-Erstmanifestation betrug das Lebensalter  $25,3 \pm 18,1$  Jahre. Die Dauer zwischen der Psoriasis-Erstmanifestation und dem Studienbeginn betrug  $17,5 \pm 14,5$  Jahre. Der Psoriasistyp I, definiert als derjenige mit einer Psoriasis-Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr, fand sich bei 13 der 15 Patienten. Dementsprechend bestand der Psoriasistyp II, mit also einer Psoriasis-Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr, bei zwei der 15 Studienpatienten.

Tabelle 4: Demographie des Patientenkollektivs.

Patienten: Demografische Daten					
Patient Nr.	Geschlecht	Alter bei Studienbeginn [Jahre]	Alter bei Psoriasis-Erstmanifestation [Jahre]	Krankheitsdauer seit Psoriasis - Erstmanifestation [Jahre]	Psoriasis-Typ
1	w	23	5	18	I
2	m	26	12	14	I
3	m	20	19	1	I
4	m	25	16	9	I
5	m	43	10	33	I
6	m	40	14	26	I
7	w	79	77	2	II
8	w	59	17	42	I
9	m	64	40	24	I
10	m	41	34	7	I
11	m	27	27	0	I
12	m	44	42	2	II
13	m	57	14	43	I
14	m	47	20	27	I
15	m	47	33	14	I
<b>MW±S</b>	<b>12x m , 3x w</b>	<b>42,8 ± 17,0</b>	<b>25,3 ± 18,1</b>	<b>17,5 ± 14,5</b>	<b>13x I ; 2x II</b>

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

### 3.1.3 Komorbiditäten

Die Begleiterkrankungen in dem untersuchten Patienten-Kollektiv sind in dem folgenden Tabellarium dokumentiert.

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

<b>Pat. Nr. 1</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Adipositas	
2	Z.n. Operation wegen Axt-Verletzung eines Fingers	ca. 2000

<b>Pat. Nr. 2</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Rhinokonjunktivitis allergica saisonalis mit Nachweis von spezif. IgE für Frühblüher-Gräser-Pollen und Roggen (jeweils Klasse 3)	
2	Allergie gegenüber Parabene und Nickel	
3	Z.n. Mittelohr-Op beidseits in der Kindheit	
4	Nikotin-Konsum	
5	Adipositas	

<b>Pat. Nr. 3</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Z.n. operativer Therapie von Warzen an der Hand	Ca. im 13. Lebensjahr
2	Nikotin-Konsum	

<b>Pat. Nr. 4</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Hypakusis (Schwerhörigkeit) seit Kindheit: deswegen Hörgerät rechts	
2	Beschwerden im linken Handgelenk, abends	seit Apr 2010, d.h. schon seit 4 Monaten vor dem Beginn der Studie bestehend
3	Z.n. Verletzung im Bereich des Sprunggelenks mit nachfolgender diesbezüglicher Operation und anschließender Thrombose	2008
4	Nikotin-Konsum	
5	Kariöser Zahnstatus	

<b>Pat. Nr. 5</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Psoriasis-Arthritis mit Dactylitis, 3. Finger links	

<b>Pat. Nr. 6</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Zustand nach Operation des rechten Knies wegen Meniskusschadens	ca. 1995
2	Blinddarm-Operation (Appendektomie)	Kindheit

<b>Pat. Nr. 7</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Vorbekannte Typ-IV-Sensibilisierung für Quecksilber(II)-amid-chlorid und Paraben Mix	
2	Geringe A. carotis-Stenosierung	seit ca. 2002 bekannt
3	Cholezystolithiasis, asymptomatisch	seit ca. 2000 bekannt
4	Z.n. Gicht-Anfällen	
5	Vorbekanntes passageres Herzrasen	
6	Depressive Stimmungslage	
7	Vorbekannte chronisch Konjunctivitis	

<b>Pat. Nr. 8</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Vorbekannte Duftstoff-Allergie	
2	Vorbekannte Laktose-Intoleranz	
3	Zustand nach Hepatitis-A-Infektion	1999
4	Zustand nach Sprunggelenks-Bruch	2008

<b>Pat. Nr. 9</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Zustand nach Hepatitis A	In der Kindheit
2	Zustand nach Sportunfällen mit Brüchen von einem Finger und einem Sprunggelenk	

<b>Pat. Nr. 10</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Nikotin-Konsum	

<b>Pat. Nr. 11</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	vorbekannte arterielle Hypertonie	seit Dez 2009 medikamentös eingestellt
2	vorbekannte Hypothyreose	seit Dez 2009 medikamentös eingestellt
3	vorbekannte Beschwerden im Knie rechts, bei Z.n. Meniskus-Op	2009
4	vorbekannte Hyperlipidämie	
5	Z.n. Sturz aus Baum mit Knochenbruch	11. Lebensjahr
6	Z.n. Sturz aus Fenster mit Knochenbruch	22. Lebensjahr
7	Nikotin-Konsum	
8	vorbestehende Tonsillenhyperplasie beidseits	

<b>Pat. Nr. 12</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Vorbestehende Blindheit auf dem rechten Auge, infolge Augenvenenthrombose	seit Mai 2008
2	Vorbekanntes Glaukoma chronicum simplex bds.	
3	Vorbekannte Hyperlipidämie / Hypercholesterinämie	
4	Vorbekannte prädiabetische Stoffwechsellage bei geringgradiger HbA1c-Erhöhung	
5	Nikotin-Konsum	seit 2008

<b>Pat. Nr. 13</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	vorbekannte Kniegelenk-Arthrose beidseits	
2	Zustand nach Meniskus-Op	Okt 2010
3	vorbekannte gering ausgeprägt Durchschlafstörungen	
4	Adipositas	
5	Nachweis von spezifischem IgE gegen Schimmelpilz-Mix (Klasse 3)	Serum-Probe vom 10. Mar 2011 (gewonnen vor dem Beginn der Studienmedikation)

<b>Pat. Nr. 14</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Vorbekannte Herzvergrößerung (infolge von früherem Leistungssport)	
2	Vorbekannte Senkniere	seit 1972 bekannt
3	Appendektomie	1972
4	Op wegen Leistenhernie bds.	1963 und 1965
5	Tonsillektomie	1982
6	Nikotin-Konsum	
7	Vorbekannte arterielle Hypertonie unter medikamentöser Therapie	
8	Nachweis von spezifischem IgE gegen Milben-Mix (Klasse 2) und Hundeschuppen (Klasse 1)	Serum-Probe vom 28. Mar 2011 (gewonnen vor dem Beginn der Studienmedikation)

<b>Pat. Nr. 15</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Ggfs. zeitliche Angabe</b>
1	Phimose-Operation	Kleinstkindalter
2	Z.n. Arm-Fraktur	
3	Nikotin-Konsum	



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

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

- Poriasis-typischer \*06 Typ
- für Spondylarthropathien typischer HLA-B27 Typ
- Nachweis anti-nukleärer Antikörper (ANA)
- Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (anti-CCP),  
wie sie bei der rheumatoiden Arthritis vermehrt nachweisbar sind
- Serum-Gesamt-IgE [Referenzwert < 100 kU/l],  
wie es bei der Atopie typischerweise erhöht nachweisbar ist, zuzüglich
- Serum-ECP [Referenzwert < 12 µg/l] und
- Serum-Tryptase [Referenzwert < 15 µg/l]

Die entsprechenden Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Dabei fand sich bei den Patienten ein positiver HLA-C06-Nachweis bei n = 9 Patienten, ein positiver HLA-B27-Nachweis bei keinem Patienten, ein positiver ANA-Titer bei n = 4 Patienten, ein positiver anti-CCP-Titer bei keinem Patienten, ein erhöhtes Gesamt-IgE bei n = 6 Patienten, eine ECP-Erhöhung bei n = 9 Patienten und eine erhöhte Tryptase bei n = 1 Patient.

Tabelle 6: Marker für Psoriasis und assoziierte Konstitutionen / Erkrankungen.

<b>Patient Nr.</b>	<b>HLA-C*</b>	<b>HLA-B27</b>	<b>ANA</b>	<b>Anti- CCP</b>	<b>Gesamt- IgE</b>	<b>ECP</b>	<b>Tryptase</b>
			[ < 80]	U/ml [ < 30]	kU/l [ < 100]	µg/l [ < 12,0]	µg/l [ < 15,0]
1	C*03,*06	negativ	kA	0,8	86,4	17,8+	4,02
2	C*07	kA	negativ	0,1	27,7	12,8+	4,66
3	c*03,*06	kA	negativ	kA	8,0	19,4+	7,06
4	C*07,*08	kA	negativ	0,7	62,1	23,6+	7,13
5	C*06,*012	kA	kA	kA	10,8	9,52	4,30
6	C*06,*07	negativ	80+	5,2	377+	15,0+	4,64
7	C*03,*07	kA	640+	0,7	124+	26,9+	16,4+
8	kA	kA	80+	0,6	kA	kA	kA
9	C*04,*07	negativ	negativ	0,3	7,72	5,2	5,1
10	C*07,*16	kA	negativ	0,2	324+	8,7	5,1
11	C*06	negativ	negativ	1,4	4,4	46,8+	5,5
12	C*06,*17	negativ	negativ	1,4	142+	31,2+	12,7
13	C*06,*17	negativ	160+	1,5	190+	19,5+	4,68
14	C*03,*06	negativ	negativ	0,8	879+	9,64	2,74
15	C*04,*06	kA	negativ	0,4	29,7	11,2	6,1

kA = keine Angabe

### 3.1.5 Individuelle Fumarat-Dosierung zum Zeitpunkt des Endes der Beobachtungsphase

In der folgenden Tabelle ist die individuell erreichte Fumaderm®-Dosierung zum Zeitpunkt des Beobachtungsende, d.h. i.a. bei der Woche 16 Visite, dargelegt.

Tabelle 7: Individuelle Dosierung von Fumaderm® am Ende der Beobachtungsphase.

<b>Patient Nr.</b>	<b>Tägliche Fumarat-Dosierung zum Zeitpunkt Woche 16</b>	<b>Kommentar für den Fall, wenn das Beobachtungsende von Woche 16 abwich</b>
1	3 x 1 Tabl. Fumaderm® (1-1-1)	
2	2 x 1 Tabl. Fumaderm® (1-0-1)	
3	2 x 1 Tabl. Fumaderm® (1-0-1)	Und zwar zum Zeitpunkt Woche 11, als ein vorzeitiger Studienabbruch infolge beruflich bedingter Incompliance erfolgte.
4	3 x 2 Tabl. Fumaderm® (2-2-2)	
5	3 x 2 Tabl. Fumaderm® (2-2-2)	
6	4 Tabl. Fumaderm® (1-1-2)	
7	2 Tabl. Fumaderm® (1-0-1)	
8	4 Tabl. Fumaderm® (1-1-2)	
9	4 Tabl. Fumaderm® (1-1-2)	
10	3 x 1 Tabl. Fumaderm (1-1-1)	
11	4 Tabl. Fumaderm® (1-1-2)	
12	3 x 2 Tabl. Fumaderm (2-2-2)	
13	2 x 1 Tabl. Fumaderm® (über längere Abschnitte der Beobachtungsphase erfolgte die Medikation mit lediglich Fumaderm® initial)	
14	2 x 1 Tabl. Fumaderm® initial (1-0-1)	Und zwar zum Zeitpunkt Woche 2; danach ist der Pat. nicht mehr am Studienzentrum erschienen. Dabei bestand dann noch ein loser telefonischer Kontakt. Der letzte diesbezügliche Kontakt datiert vom 29.06.2011: zu diesem Zeitpunkt nahm der Pat. außerhalb der Studie Fumaderm® 2 - 1 - 2 Tabl. pro Tag mit offensichtlich guter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit
15	1x1 Tabl. Fumaderm® (0-0-1)	

## 3.2 Klinische antipsoriatische Wirksamkeit

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

Bei den Patienten wurde unter der Fumaderm-Studienmedikation zwischen Baseline und Woche 16 ein Abfall des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) von  $21,7 \pm 8,8$  (Minimum 11,3, Maximum 40,6) auf  $6,5 \pm 6,3$  (Minimum 0,6, Maximum 26,2) beobachtet ( $p = 0,0001$ , gepaarter t-Test).

Dies entsprach bei prozentualer Normierung (im Bezug auf einen PASI von 100 % bei Baseline) einer PASI-Abnahme auf  $31,3 \pm 23,1$  % ( $p = 0,0000002$ ), im Sinne einer kumulativen PASI-69-Wirksamkeit (d.h. 69%-ige Abnahme des PASI). Bei Fortsetzen der Fumaderm-Therapie bis zum Ende der Nachbeobachtung in Woche 20 betrug der PASI  $4,6 \pm 3,7$  absolut und  $23,4 \pm 17,1$  %, also relativ/prozentual.

Bei Betrachtung der Therapiewirksamkeit über die Beobachtungszeit, d.h. bei Woche 16, ergab sich eine Stratifizierung in  $n = 6$  optimale Therapie-*Responder* mit einem PASI-75-Ansprechen als diesbezüglichem Kriterium. Für diese  $n = 6$  sog. High-*Responder* wurde zum Zeitpunkt der Woche 16 ein absoluter PASI von  $3,1 \pm 1,6$  ( $p=0,0082$ ) und ein relativer/prozentualer PASI von  $13,8 \pm 7,6$  % erzielt.

Vgl. die folgenden Abbildungen und Tabellen.

Tabelle 8: Absolutwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der ToPoF-Studie.

Psoriasis Area and Severity Index = PASI in Absolutwerten												
Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16	Woche 18	Woche 20
1	30,3	30,3	30,3	k.A.	18,2	20,2	14,3	12,1	9,9	9,3	8,2	k.A.
2 - HR	32,4	32,4	19,2	19,3	12	12,2	4,9	2,8	2,8	2,8	2,8	4,3
3*	13	13	11,5	7,9	k.A.	4,3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	11,3	11,3	10,6	8,6	8,1	7	7,4	6	5,4	5,1	5,8	5,4
5 - HR	13,9	13,9	12,2	13,4	11,3	9,8	7,9	5,5	5,2	2,9	2,8	2,8
6 - HR	33,4	40,6	24,7	20,2	14,3	10,2	7,2	6,6	5,9	4,2	4,2	4,2
7 - HR	14	16,7	15,5	9	6,4	4,5	3,6	3,2	2,1	0,6	0,6	0,8
8 - HR	18,4	18,4	18,4	16,3	13,5	9,6	9,4	6,7	3,6	2,7	2,5	1
9	14	15,7	15,3	14,5	11,5	8,3	7	6,9	8,4	6,8	8,1	8
10	19,4	15,1	15,1	12,7	k.A.	11,2	9,8	6,2	6,1	6,1	3,7	3,7
11 - HR	21,4	22,4	22,2	17,2	14,2	11,6	9,1	8,3	7,7	5,4	k.A.	3,9
12	19,1	19,8	20,7	19,8	19,8	17,3	14,5	12,5	10,4	6,6	4,4	3,9
13	28,2	28,2	25,7	25,7	25,1	24,8	24,8	26,2	k.A.	26,2	k.A.	14,5
14*	31,8	31,8	31,8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	9,9	15,8	15,8	14,6	12,2	11,3	10,6	9,4	6,1	6,1	6,1	2,6
MW±S	20,7 ± 8,4	21,7 ± 8,8	19,3 ± 6,6	15,3 ± 5,2	13,9 ± 5,1	11,6 ± 5,7	10 ± 5,4	8,6 ± 6	6,1 ± 2,6	6,5 ± 6,3	4,5 ± 2,4	4,6 ± 3,7
p-Wert	0,0001											

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

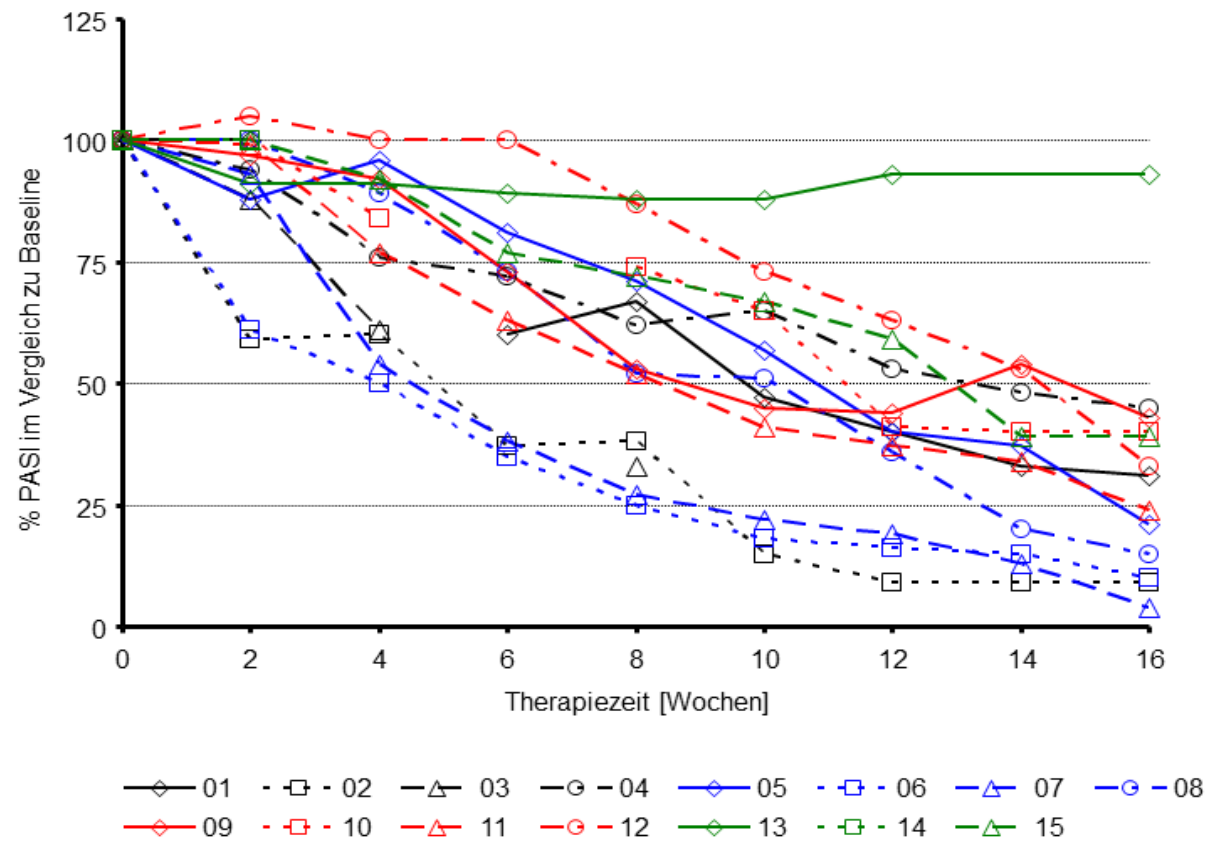
\*Vorzeitiger Studienabbruch (weder direkt noch indirekt durch die Studienmedikation bedingt) innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit;

HR = High Responder mit PASI-75-Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 16 (vgl. folgende Tabelle)

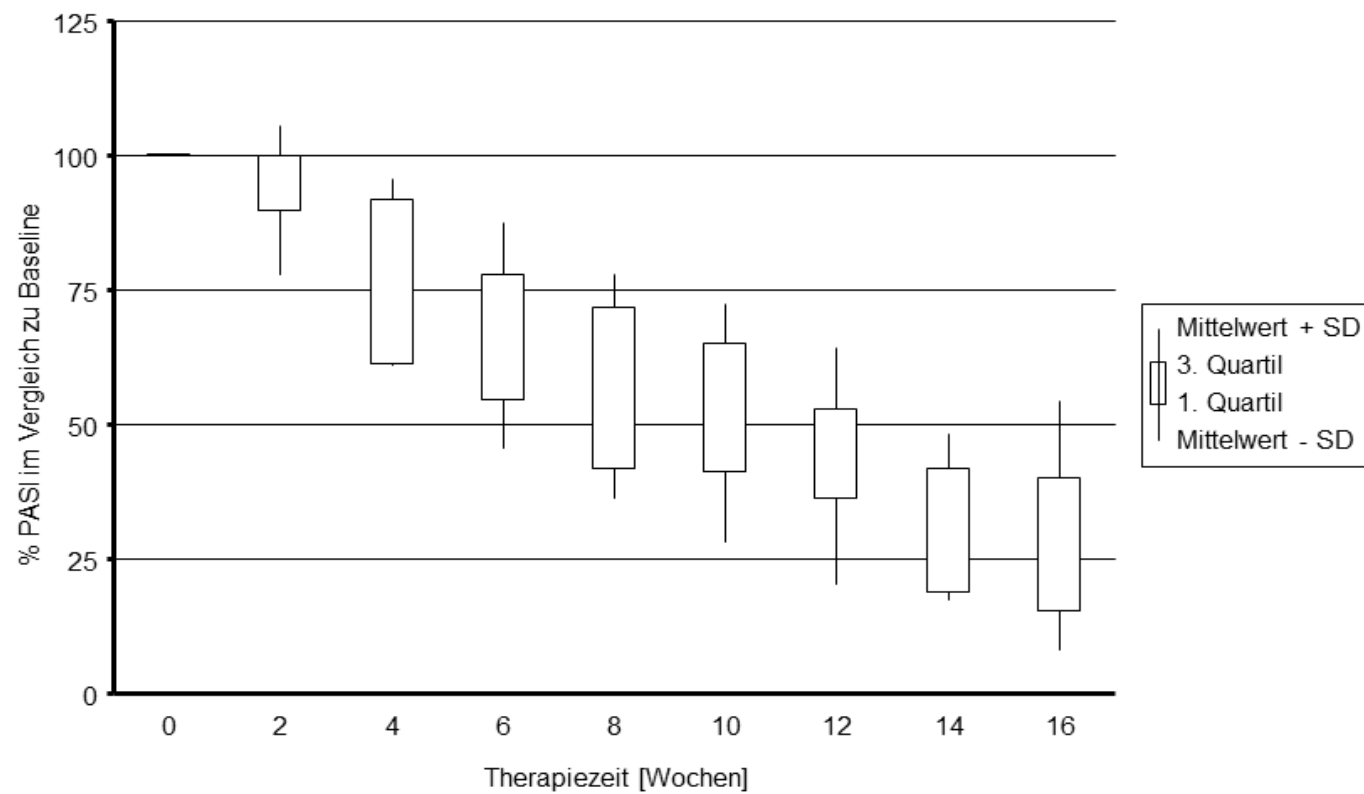
Tabelle 9: Relativwerte des PASI im zeitlichen Verlauf der ToPoF-Studie.

Psoriasis Area and Severity Index = PASI in Prozentwerten (in Bezug auf Baseline = 100 %)												
Patient Nr.	Scree- ning	Base- line	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16	Woche 18	Woche 20
<b>1</b>	100	100	100	k.A.	60	67	47	40	33	31	27	k.A.
<b>2 - HR</b>	100	100	59	60	37	38	15	9	9	<b>9</b>	9	13
<b>3*</b>	100	100	88	61	k.A.	33	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>4</b>	100	100	94	76	72	62	65	53	48	45	51	48
<b>5 - HR</b>	100	100	88	96	81	71	57	40	37	<b>21</b>	20	20
<b>6 - HR</b>	82	100	61	50	35	25	18	16	15	<b>10</b>	10	10
<b>7 - HR</b>	84	100	93	54	38	27	22	19	13	<b>4</b>	4	5
<b>8 - HR</b>	100	100	100	89	73	52	51	36	20	<b>15</b>	14	5
<b>9</b>	89	100	97	92	73	53	45	44	54	43	52	51
<b>10</b>	128	100	100	84	k.A.	74	65	41	40	40	25	25
<b>11 - HR</b>	96	100	99	77	63	52	41	37	34	<b>24</b>	k.A.	17
<b>12</b>	96	100	105	100	100	87	73	63	53	33	22	20
<b>13</b>	100	100	91	91	89	88	88	93	k.A.	93	k.A.	51
<b>14*</b>	100	100	100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>15</b>	63	100	100	92	77	72	67	59	39	39	39	16
<b>MW±S</b>	<b>95,9 ± 13,7</b>	<b>100</b>	<b>91,7 ± 13,8</b>	<b>78,6 ± 17,1</b>	<b>66,5 ± 20,9</b>	<b>57,2 ± 20,8</b>	<b>50,3 ± 22,2</b>	<b>42,3 ± 22</b>	<b>32,9 ± 15,5</b>	<b>31,3 ± 23,1</b>	<b>24,8 ± 16,4</b>	<b>23,4 ± 17,1</b>
<b>p-Wert</b>	<b>0,0000002</b>											

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; k.A. = keine Angaben; \*Vorzeitiger Studienabbruch innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit;  
 HR = High Responder mit PASI-75-Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 16, wie in der Tabelle durch eine fette Schrifttype hervorgehoben



**Abb. 3:** Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100 %) im Verlauf der Beobachtungszeit der ToPoF-Studie für jeden der n = 15 Patienten.



**Abb. 4:** Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) in der 16-wöchigen Beobachtungsphase der ToPoF-Studie als Kumulativwerte für n = 15 Patienten.

### 3.2.2 Physician Global Assessment (PGA)

In den folgenden beiden Tabellen ist der Physician Global Assessment (PGA), also die semiquantitative Gesamteinschätzung aus der ärztlichen Sicht des Prüfers dargelegt, und zwar zum einen in der statischen Form (static PGA) und zum anderen in der zeitlich-dynamischen Form der Verlaufsbeobachtung (PGA of change).

Tabelle 10: Static Physician Global Assessment (PGA) im Verlauf der ToPoF-Studie.

Static Physician Global Assessment = Static PGA (Ausprägungsgrad der Psoriasis) auf 6-stufiger Skala: Abgeheilt; Minimal; Mild; Mittel-schwer/Moderat/Mäßig; Schwer; Sehr schwer)				
Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 16	Woche 20
1	Sehr Schwer	Sehr Schwer	Mittel-schwer	k.A.
2	Sehr Schwer	Sehr Schwer	Minimal	Mild
3*	Mittel-schwer	Mittel-schwer	k.A.	k.A.
4	Mittel-schwer	Mittel-schwer	Mild	Mild
5	Mittel-schwer	Mittel-schwer	Minimal	Minimal
6	Schwer	Sehr Schwer	Minimal	Minimal
7	Mittel-schwer	Schwer	Minimal	Minimal
8	Schwer	Schwer	Minimal	Minimal
9	Mittel-schwer	Schwer	Mittel-schwer	Mittel-schwer
10	Schwer	Schwer	Mittel-schwer	Mittel-schwer
11	Schwer	Schwer	Mild	Mild
12	Schwer	Schwer	Mittel-schwer	Mild
13	Sehr Schwer	Sehr Schwer	Schwer	Mittel-schwer
14*	Schwer	Schwer	k.A.	k.A.
15	Schwer	Schwer	Mittel-schwer	Mild
Σ			2x k.A.	3x k.A.
			5x Minimal	4x Minimal
			2x Mild	5x Mild
	5x Mittel-schwer 7x Schwer 3x Sehr Schwer	3x Mittel-schwer 8x Schwer 4x Sehr Schwer	5x Mittel-schwer 1x Schwer	3x Mittel-schwer

k.A. – keine Angaben; \*Vorzeitiger Studienabbruch innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit



Tabelle 11: Zeitlich dynamische Betrachtung des Physician Global Assessment (= PGA of Change) im Verlauf der ToPoF-Studie.

Physician Global Assessment of Change = PGA of Change (Veränderung des PGA im Bezug zum Befund bei der Baseline Visite = Woche 0) auf 7-stufiger Skala: Abgeheilt; Exzellent; Gut; Mittelmäßig; Geringfügig; Unverändert; Verschlechtert										
Pat.Nr.	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16	Woche 18	Woche 20
1	Unverändert	k.A.	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	k.A.
2	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Exzellent	Exzellent	Exzellent	Exzellent	Exzellent
3*	Geringfügig	Mittelmäßig	k.A.	Gut	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Gut
5	Geringfügig	Unverändert	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Exzellent	Exzellent	Exzellent	Exzellent
6	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Exzellent	Exzellent	Exzellent	Exzellent	Exzellent
7	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Gut	Exzellent	Exzellent	Exzellent
8	Unverändert	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Exzellent	Exzellent	Exzellent
9	Unverändert	Unverändert	Geringfügig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Mittelmäßig
10	Unverändert	Geringfügig	k.A.	Geringfügig	Geringfügig	Gut	Gut	Gut	Gut	Gut
11	Unverändert	Geringfügig	Mittelmäßig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Exzellent	k.A.	Exzellent
12	Verschlechtert	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Gut	Gut	Gut	Gut	Gut
13	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	k.A.	Geringfügig	k.A.	Mittelmäßig
14*	Unverändert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	Unverändert	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Geringfügig	Mittelmäßig	Gut	Gut	Gut	Gut
Σ	7x Geringfügig 7x Unverändert 1x Verschlechtert	2x k.A:	3x k.A:	1x k.A:	2x k.A:	2x k.A: 2x Exzellent 6x Gut	3x k.A: 3x Exzellent 8x Gut	2x k.A: 6x Exzellent 5x Gut	4x k.A: 5x Exzellent 5x Gut	3x k.A: 6x Exzellent 4x Gut
		2x Mittelmäßig 9x Geringfügig 2x Unverändert	1x Gut 3x Mittelmäßig 8x Geringfügig	4x Gut 4x Mittelmäßig 6x Geringfügig	6x Gut 2x Mittelmäßig 5x Geringfügig	4x Mittelmäßig 1x Geringfügig	1x Mittelmäßig	1x Mittelmäßig 1x Geringfügig	1x Mittelmäßig	2x Mittelmäßig

k.A. – keine Angaben; \*Vorzeitiger Studienabbruch in der 16-wöchigen Beobachtungszeit

### 3.2.3 Pruritus (= Juckreiz)

In den folgenden zwei Tabellen und in der folgenden Abbildung werden die Ergebnisse für den Pruritus-Parameter dargelegt.

Tabelle 12: Pruritus (Juckreiz) im Verlauf der ToPoF-Studie.

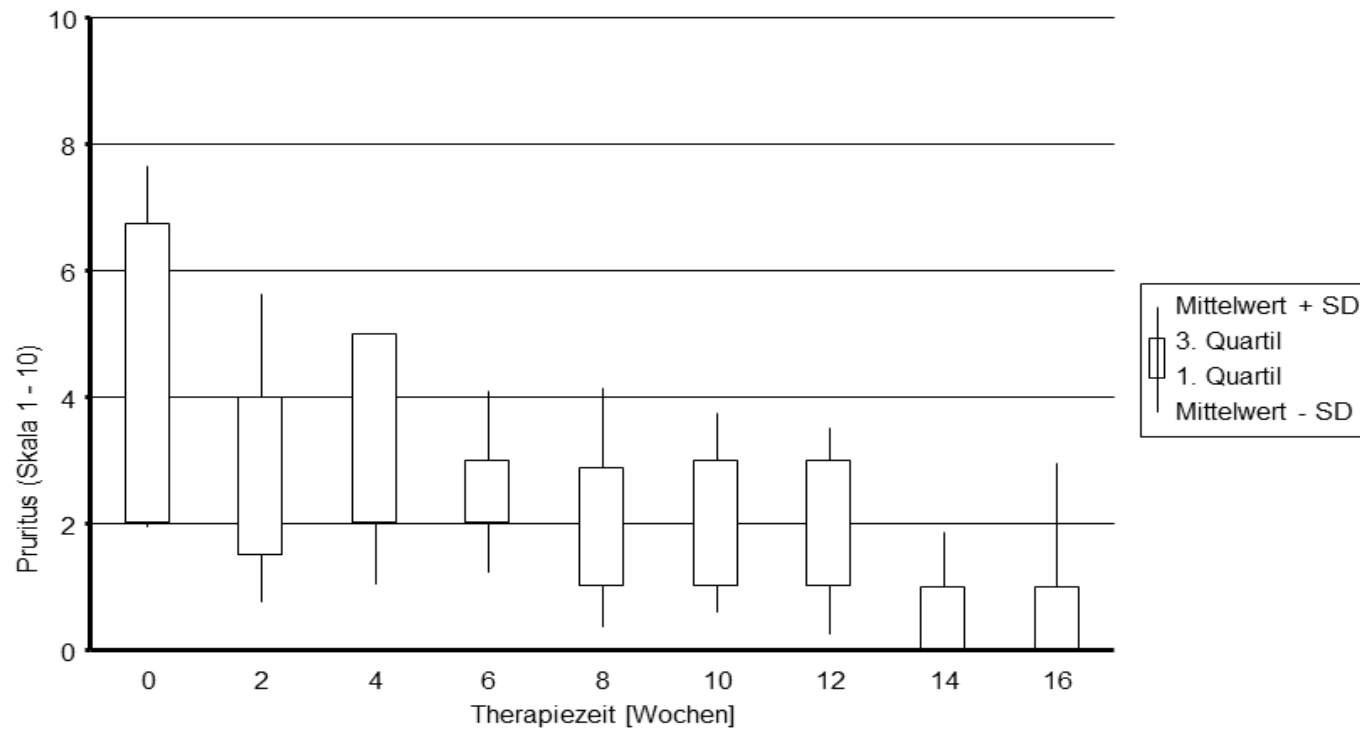
Pruritus (auf visueller Analogskala, VAS, von 0 bis 10) in Absolutwerten												
Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16	Woche 18	Woche 20
1	10	8	8	k.A.	2	2	3	2	3	4	5	k.A.
2	7	7	3,5	5,5	2	2	k.A.	3	1	0	0	k.A.
3*	3	3	1	0	k.A.	1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	5	5	4	2,5	3	0	0	0	0	0	0,5	0
5	1	1	4	5	3	2	1,5	1,5	1	0,5	0,2	0
6	8	8	2	2	1	1,5	1	0,5	1	1	1	1
7	6	6,5	5,5	3	3	2,5	1	1	k.A.	1	0,5	0,5
8	1	1	0	2	2	1	2	1	1	1	1	0
9	2	2	0	2	3	1	3	1	0	0	0,5	1
10	8	6	4	3,5	k.A.	3,5	3	2	0	0	0	0
11	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	k.A.	0
12	4	6	3,5	5	5	6,5	3	4	1	0	0	0
13	2	2	2,5	2	3	5,5	5,5	5,5	k.A.	5,5	k.A.	1,5
14*	9	9	7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	5	6,5	3	5	5	3	3	3	2	2,5	2,5	1
MW±S	4,9 ± 3	4,8 ± 2,9	3,2 ± 2,4	2,9 ± 1,8	2,7 ± 1,4	2,3 ± 1,9	2,2 ± 1,6	1,9 ± 1,6	0,9 ± 0,9	1,2 ± 1,8	1 ± 1,5	0,5 ± 0,6
p-Wert	0,0023											

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; k.A. – keine Angaben; \*Vorzeitiger Studienabbruch innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit

Tabelle 13: Pruritus (Juckreiz) in Relativwerten in Bezug auf Baseline (= 100 %) im Verlauf der ToPoF-Studie.

Pruritus (auf visueller Analogskala, VAS, von 0 bis 10) in Prozentwerten (in Bezug auf Baseline = 100%)												
Patient Nr.	Scree- ning	Base- line	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16	Woche 18	Woche 20
1	125	100	100	k.A.	25	25	38	25	38	50	63	k.A.
2	100	100	50	79	29	29	k.A.	43	14	0	0	k.A.
3*	100	100	33	0	k.A.	33	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	100	100	80	50	60	0	0	0	0	0	10	0
5	100	100	400	500	300	200	150	150	100	50	20	0
6	100	100	25	25	13	19	13	6	13	13	13	13
7	92	100	85	46	46	38	15	15	k.A.	15	8	8
8	100	100	0	200	200	100	200	100	100	100	100	0
9	100	100	0	100	150	50	150	50	0	0	25	50
10	133	100	67	58	k.A.	58	50	33	0	0	0	0
11	200	100	0	0	0	0	0	0	0	0	k.A.	0
12	67	100	58	83	83	108	50	67	17	0	0	0
13	100	100	125	100	150	275	275	275	k.A.	275	k.A.	75
14*	100	100	78	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	77	100	46	77	77	46	46	46	31	38	38	15
<b>MW±S</b>	<b>106,3 ± 30,2</b>	<b>100</b>	<b>76,5 ± 97</b>	<b>101,4 ± 130,4</b>	<b>94,4 ± 89,5</b>	<b>70,1 ± 78,9</b>	<b>82,3 ± 89,6</b>	<b>62,3 ± 76,7</b>	<b>28,5 ± 37,6</b>	<b>41,6 ± 76,3</b>	<b>25,2 ± 31,3</b>	<b>14,6 ± 25</b>
<b>p-Wert</b>	<b>0,017</b>											

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; k.A. – keine Angaben; \*Vorzeitiger Studienabbruch innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit



**Abb. 5:** Pruritus, wie auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 ermittelt, in Absolutwerten und kumulativ im Verlauf der ToPoF-Studie für n = 15 Patienten.

### 3.2.4 Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI)

Im folgenden werden die Ergebnisse für den Parameter der Lebensqualität (LQ) in 2 Tabellen und einer Abbildung dargestellt.

Tabelle 14: DLQI auf einer Skala von 0 bis 30 (~ fehlende bis maximale Beeinträchtigung der dermatologischen LQ) im Verlauf der ToPoF-Studie.

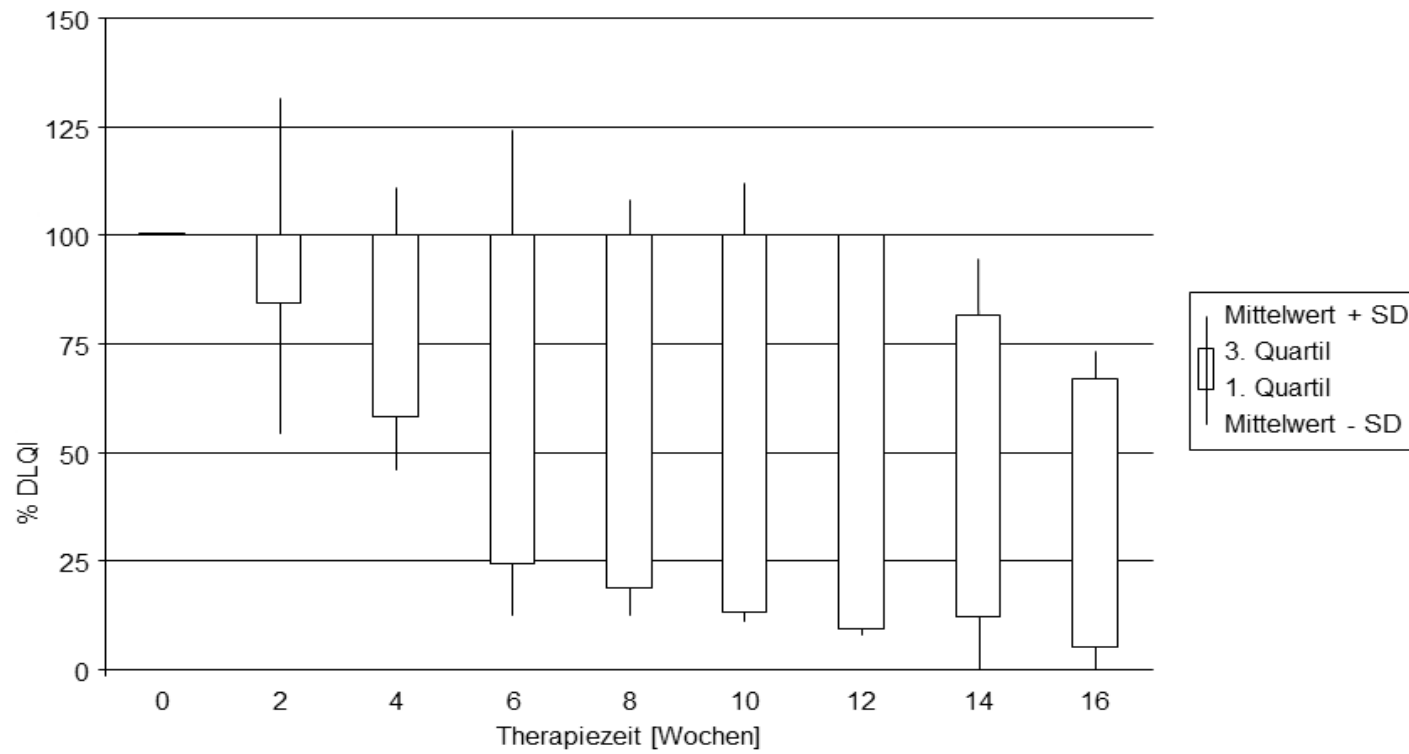
Dermatologischer Lebensqualität Index (Finlay & Kahn) = DLQI in Absolutwerten												
Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16	Woche 18	Woche 20
1	12	12	12	k.A.	3	1	1	1	2	1	1	k.A.
2	19	19	13	11	4	7	6	5	5	1	1	0
3*	12	12	4	4	k.A.	3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	9	9	5	1	0	0	0	0	0	0	1	0
5	2	2	4	2	2	2	2	1	1	1	1	0
6	22	22	22	8	3	5	5	2	2	1	1	1
7	8	8	8	8	3	1	1	1	1	1	1	1
8	2	2	2	2	2	3	3	2	3	2	2	1
9	5	6	6	5	12	6	6	6	6	4	4	3
10	13	13	13	13	k.A.	13	13	12	12	4	4	3
11	3	6	6	6	6	1	0	0	0	0	k.A.	0
12	11	11	4	11	8	8	8	8	3	1	0	1
13	3	2	2	2	1	2	2	2	k.A.	2	k.A.	3
14*	24	24	24	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	18	18	18	18	18	18	18	18	14	13	13	13
MW±S	10,9 ± 7,3	11,1 ± 7,1	9,5 ± 7,2	7 ± 5,1	5,2 ± 5,2	5 ± 5,2	5 ± 5,4	4,5 ± 5,4	4,1 ± 4,6	2,4 ± 3,4	2,6 ± 3,7	2,2 ± 3,6
P_Wert	0,0012											

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; k.A. – keine Angaben; \*Vorzeitiger Studienabbruch innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit

Tabelle 15: Relativer DLQI in Bezug auf 100 % des Ausgangsbefunds bei Baseline im Verlauf der ToPoF-Studie. Ein DLQI-Abfall entspricht einer Abnahme der Lebensqualität-Beeinträchtigung.

Dermatologischer Lebensqualität Index (Finlay & Kahn) = DLQI in Prozentwerten (in Bezug auf Baseline = 100%)												
Patient Nr.	Screening	Base- line	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 8	Woche 10	Woche 12	Woche 14	Woche 16	Woche 18	Woche 20
1	100	100	100	k.A.	25	8	8	8	17	8	8	k.A.
2	100	100	68	58	21	37	32	26	26	5	5	0
3*	100	100	33	33	k.A.	25	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	100	100	56	11	0	0	0	0	0	0	11	0
5	100	100	200	100	100	100	100	50	50	50	50	0
6	100	100	100	36	14	23	23	9	9	5	5	5
7	100	100	100	100	38	13	13	13	13	13	13	13
8	100	100	100	100	100	150	150	100	150	100	100	50
9	83	100	100	83	200	100	100	100	100	67	67	50
10	100	100	100	100	k.A.	100	100	92	92	31	31	23
11	50	100	100	100	100	17	0	0	0	0	k.A.	0
12	100	100	36	100	73	73	73	73	27	9	0	9
13	150	100	100	100	50	100	100	100	k.A.	100	k.A.	150
14*	100	100	100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	100	100	100	100	100	100	100	100	78	72	72	72
MW±S	98,9 ± 19,4	100	92,9 ± 38,5	78,5 ± 32,4	68,4 ± 55,9	60,4 ± 47,8	61,5 ± 50,4	51,6 ± 43,4	46,8 ± 47,8	35,4 ± 37,9	32,9 ± 34,1	31 ± 44,7
p-Wert	0,000049											

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; k.A. – keine Angaben; \*Vorzeitiger Studienabbruch innerhalb der 16-wöchigen Beobachtungszeit



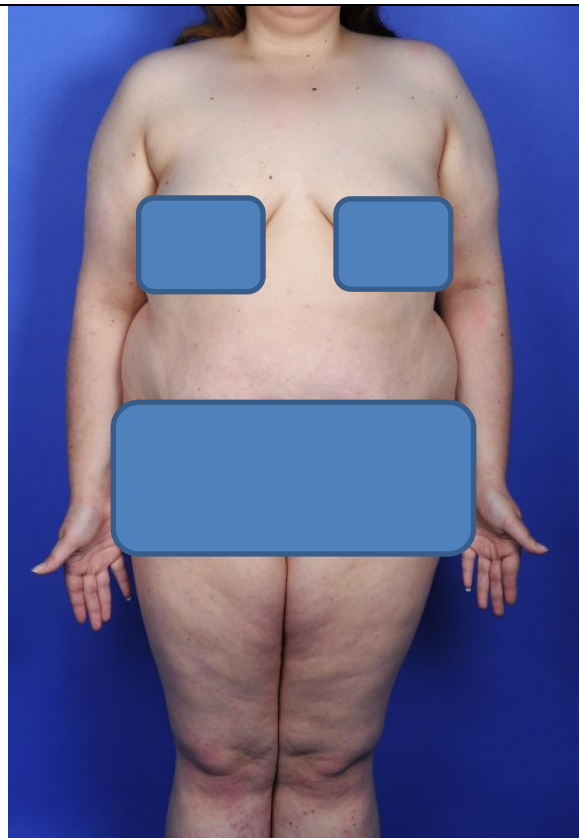
**Abb. 6:** Abnahme der Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zum Baseline-Ausgangsbefund (100 %) im Verlauf der ToPoF-Studie.

### 3.2.5 Photodokumentation des Hautbefundes

Im Folgenden werden für jeden Patienten repräsentative Hautareale unmittelbar vor Beginn der Fumaderm®-Studienmedikation (i.a. Baseline-Visite) und am Ende der Beobachtungsphase (i.a. Woche-16-Visite) gezeigt.



**Abb. 7:** Pat. 1 – Baseline.

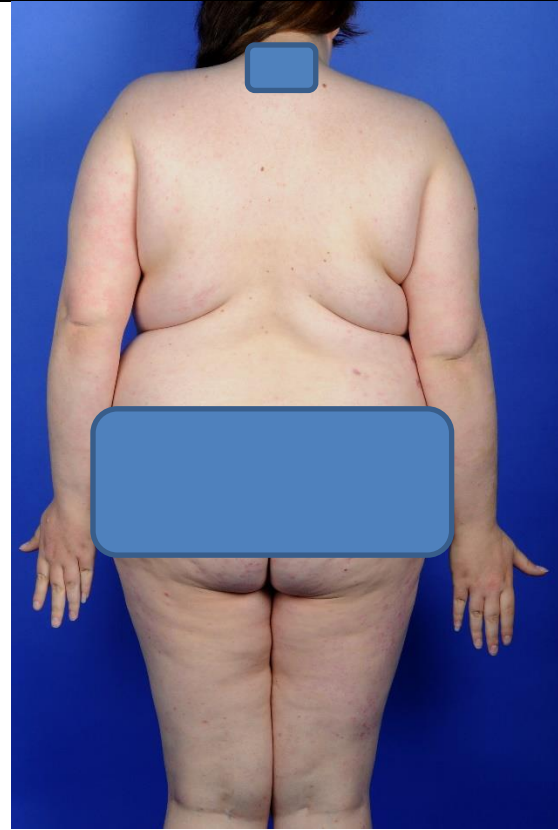


**Abb. 8:** Pat. 1 – Woche 16.





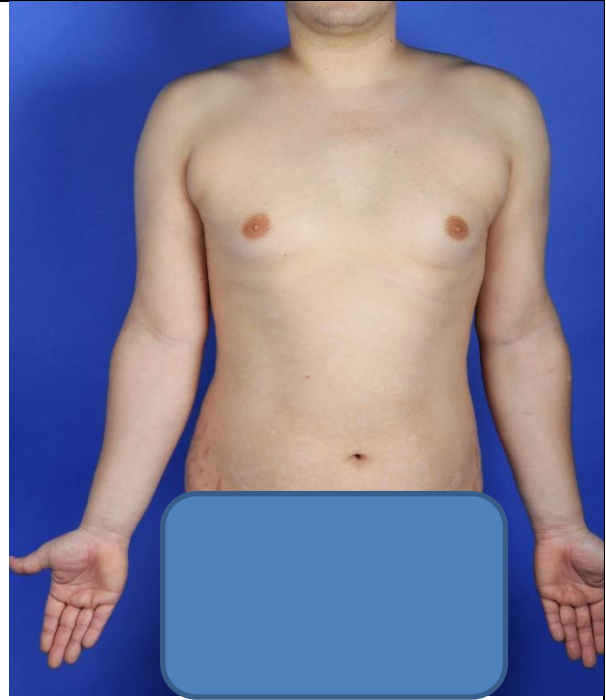
**Abb. 9:** Pat. 1 – Baseline.



**Abb. 10:** Pat. 1 – Woche 16  
(Tätowierung im Nacken abgedeckt)



**Abb. 11:** Pat. 2 – Baseline.



**Abb. 12:** Pat. 2 – Woche 16.



**Abb. 13:** Pat. 2 – Baseline.



**Abb. 14:** Pat. 2 – Woche 16.

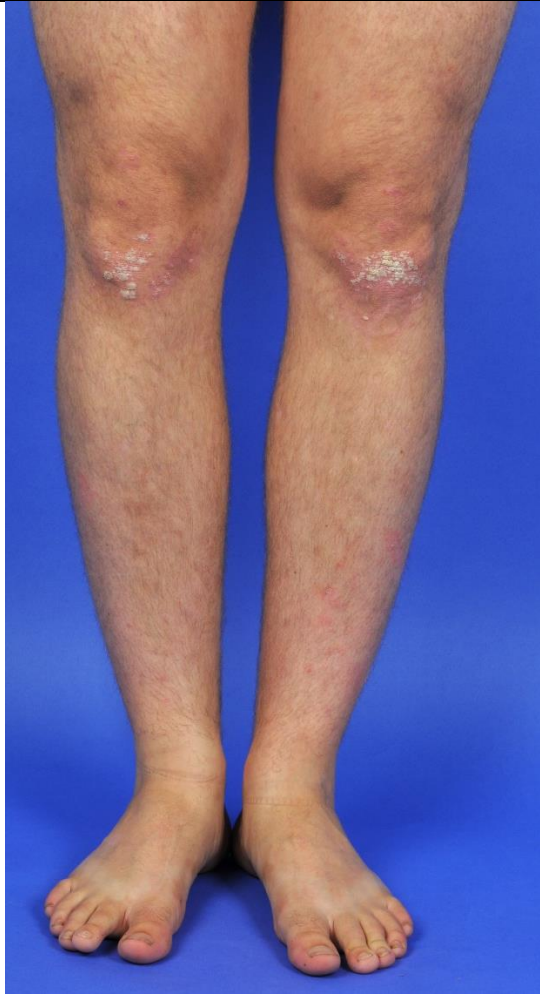




**Abb. 15:** Pat. 2 – Baseline.



**Abb. 16:** Pat. 2 – Woche 16.



**Abb. 17:** Pat. 3 – Baseline.



**Abb. 18:** Pat. 3 – Woche 8 als letzte Visite, da der Pat. danach aus beruflichen Gründen dem Studien-Protokoll nicht mehr folgen konnte (i.S.e. sog. drop-out).



**Abb. 19:** Pat. 4 – Baseline.

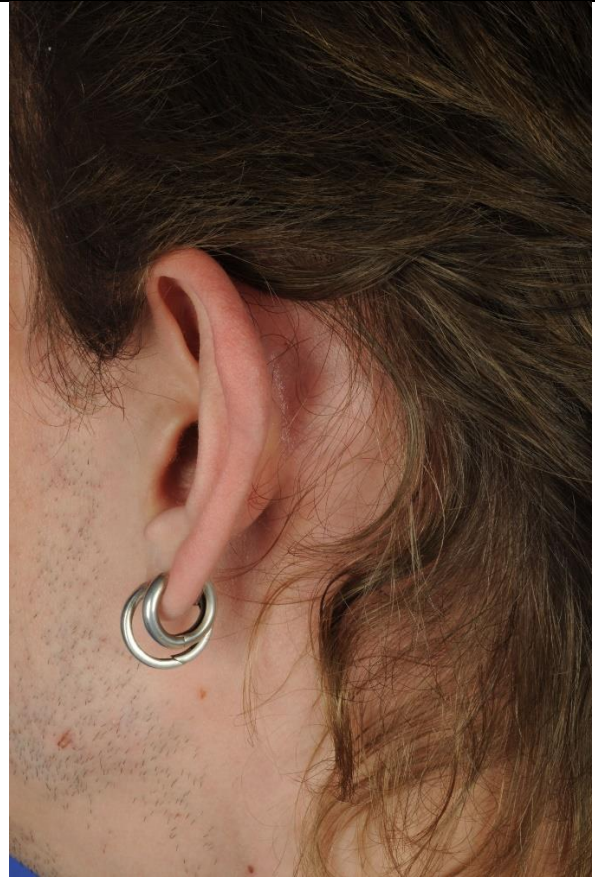


**Abb. 20:** Pat. 4 – Woche 16.





**Abb. 21:** Pat. 4 – Baseline.



**Abb. 22:** Pat. 4 – Woche 16.



**Abb. 23:** Pat. 5 – Baseline.

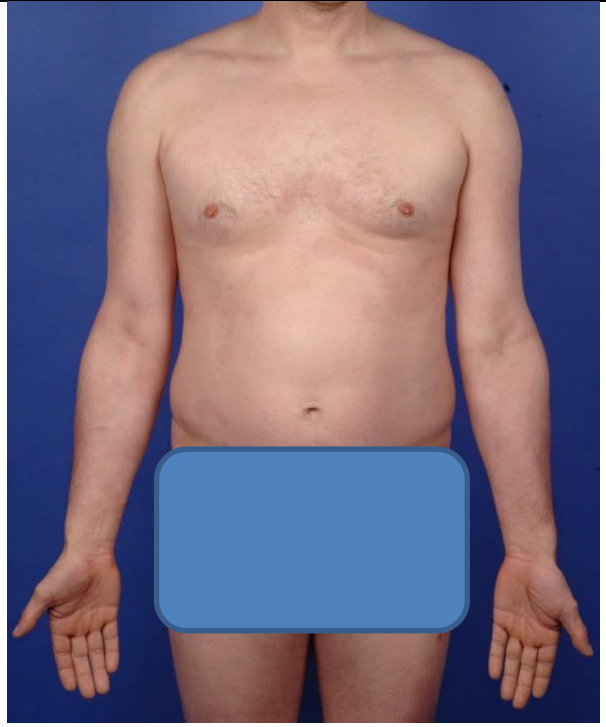


**Abb. 24:** Pat. 5 – Woche 16.

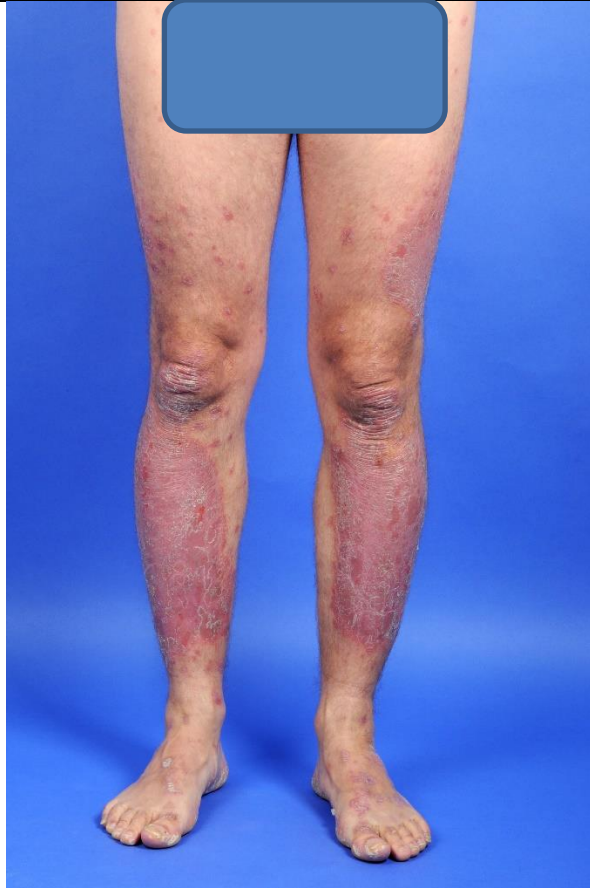




**Abb. 25:** Pat. 6 – Baseline.



**Abb. 26:** Pat. 6 – Woche 16.



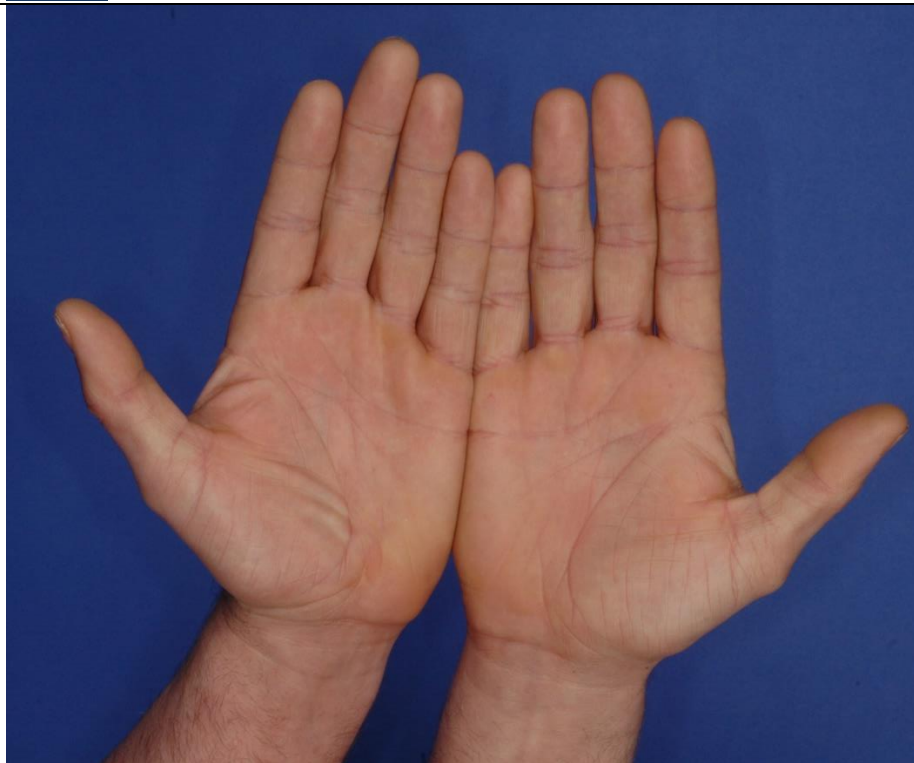
**Abb. 27:** Pat. 6 – Baseline.



**Abb. 28:** Pat. 6 – Woche 16.



**Abb. 29:** Pat. 6 – Baseline.



**Abb. 30:** Pat. 6 – Woche 16.



**Abb. 31:** Pat. 7 – Baseline.

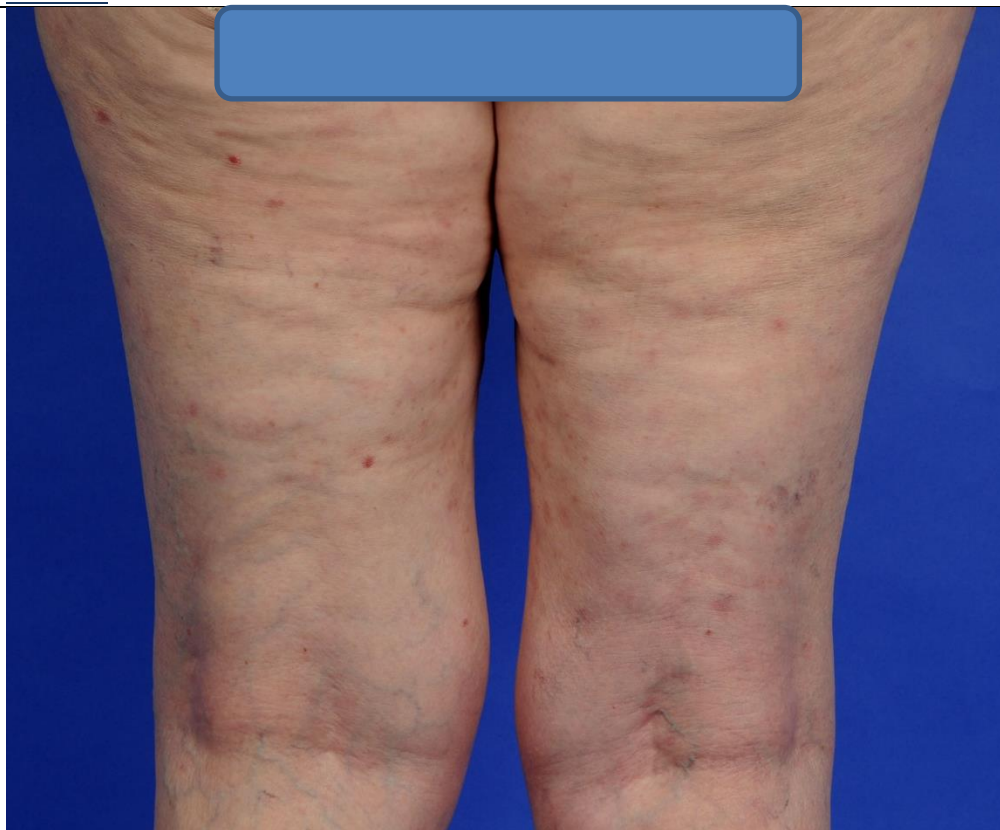


**Abb. 32:** Pat. 7 – Woche 16.





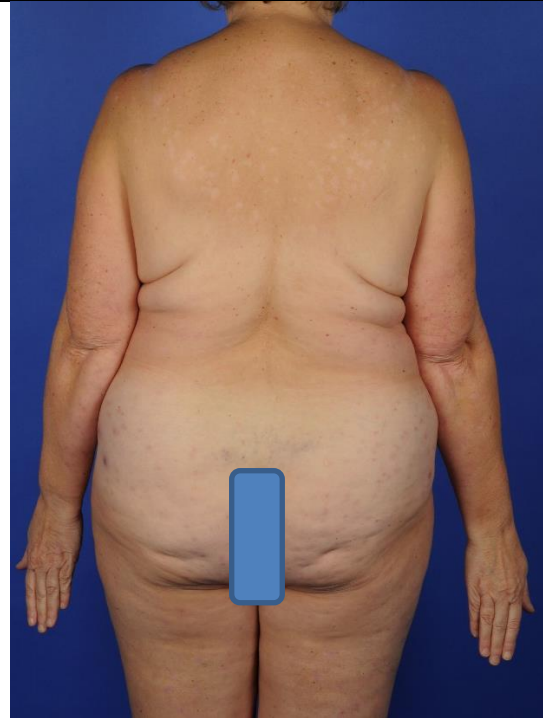
**Abb. 33:** Pat. 7 – Baseline.



**Abb. 34:** Pat. 7 – Woche 16.



**Abb. 35:** Pat. 8. – Baseline.



**Abb. 36:** Pat. 8 – Woche 16.



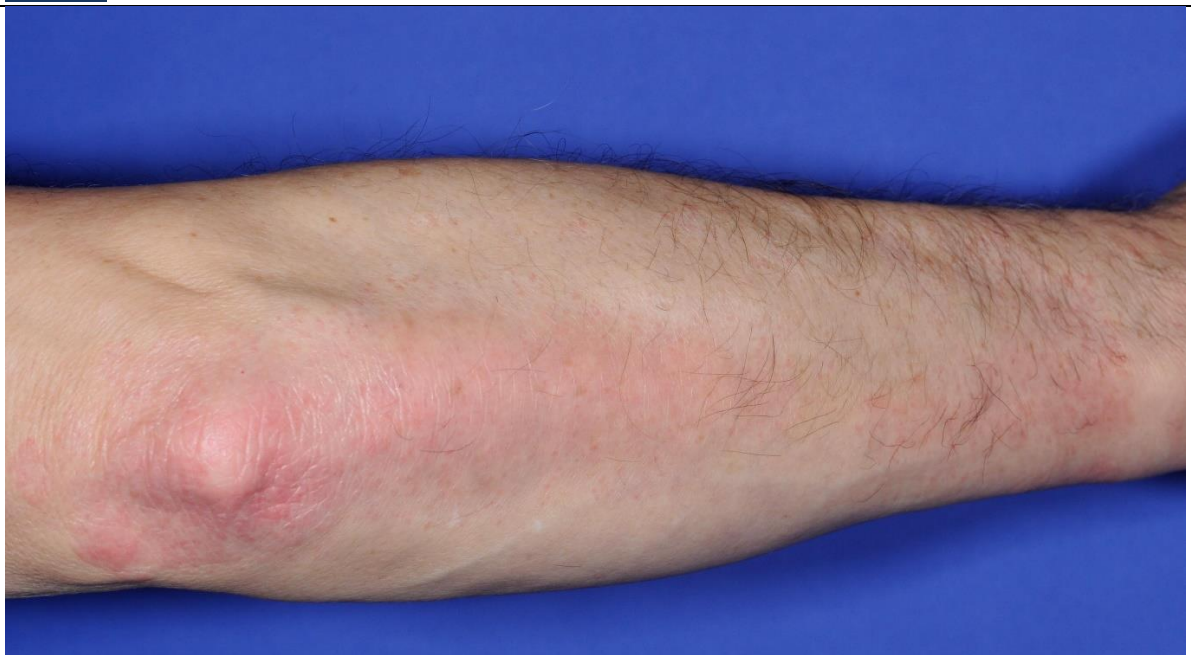
**Abb. 37:** Pat. 9 – Baseline.



**Abb. 38:** Pat. 9 – Woche 16.



**Abb. 39:** Pat. 9 – Baseline.

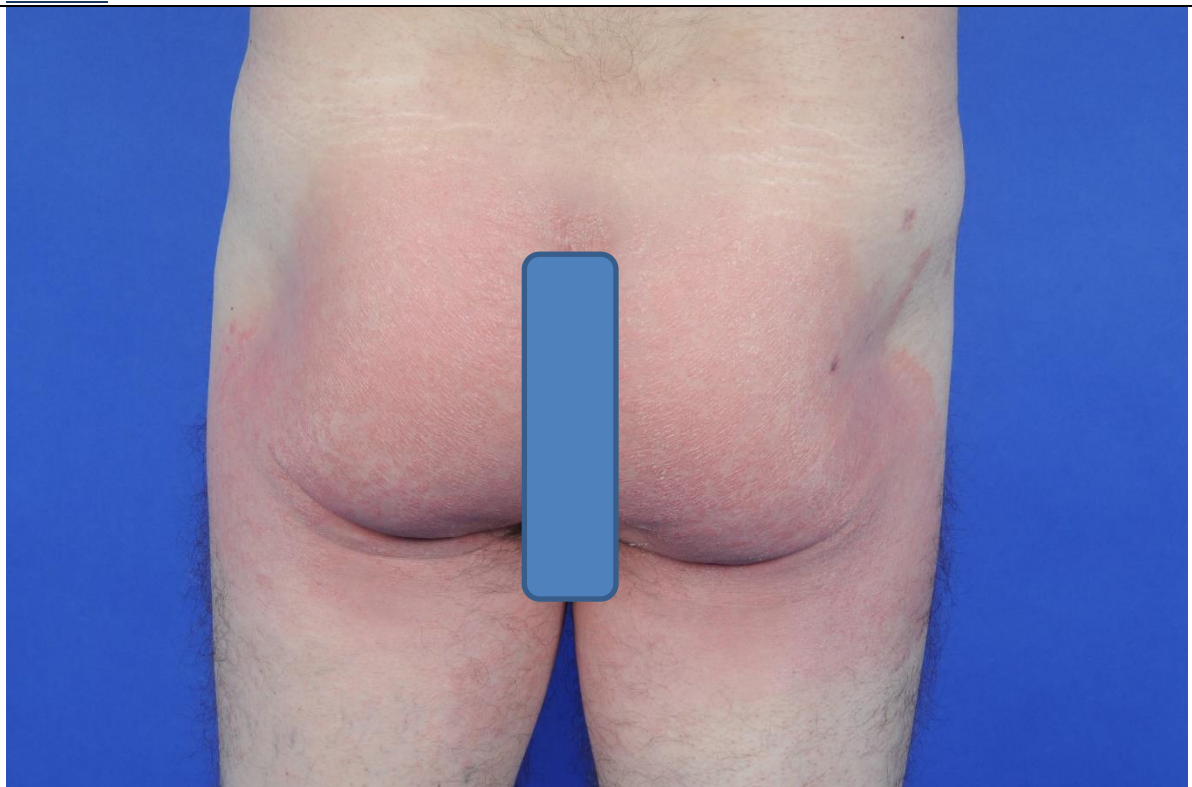


**Abb. 40:** Pat. 9 – Woche 16.





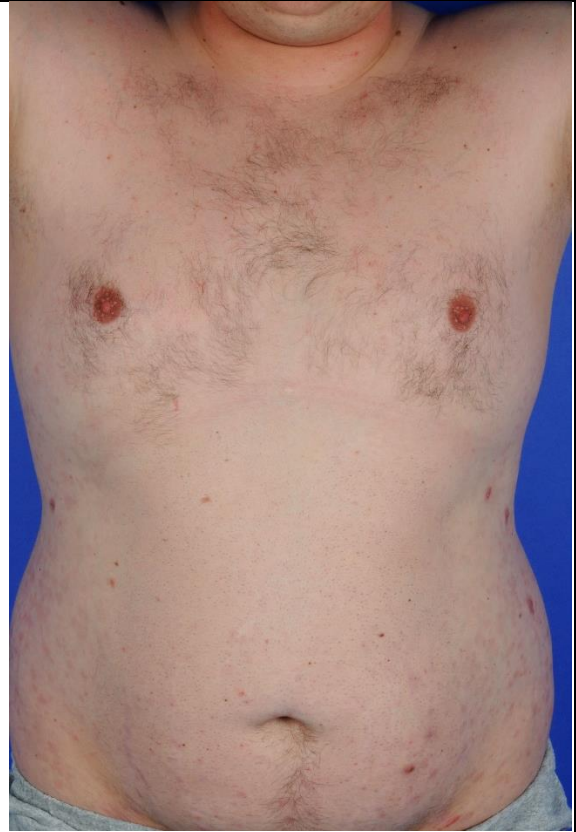
**Abb. 41:** Pat. 10 – Baseline.



**Abb. 42:** Pat. 10 – Woche 16.



**Abb. 43:** Pat. 11 – Baseline.



**Abb. 44:** Pat. 11 – Woche 16.



**Abb. 45:** Pat. 11 – Baseline.



**Abb. 46:** Pat. 11 – Woche 16.





**Abb. 47:** Pat. 12 – Baseline.

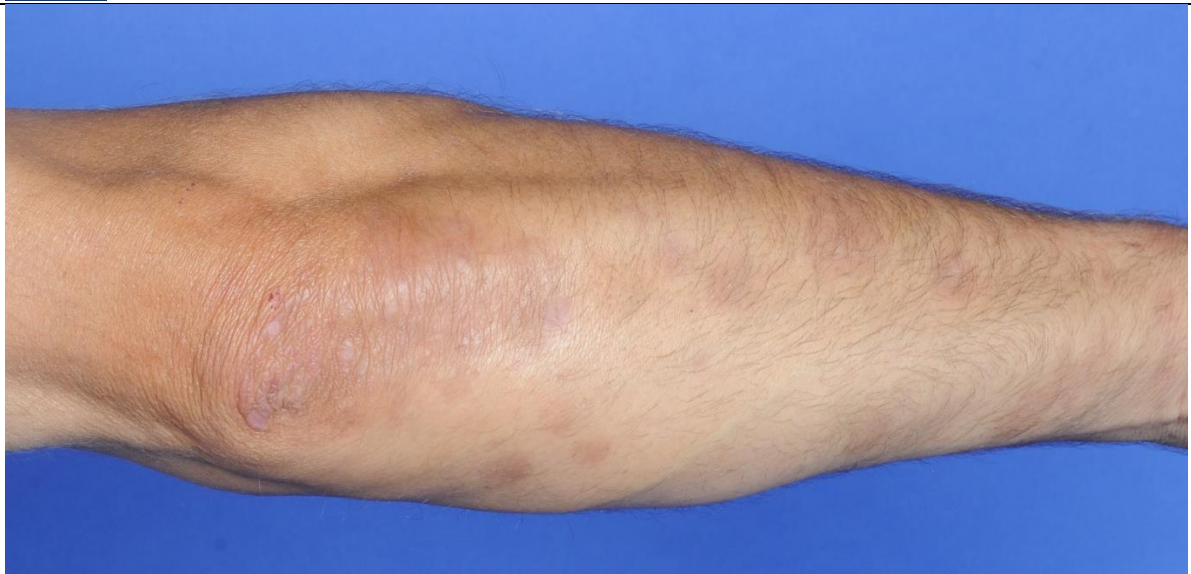


**Abb. 48:** Pat. 12 – Woche 18

(Kommentar: Aus technisch-logistischen Gründen ist eine optimale Photodokumentation aus Woche 16 nicht verfügbar. Nach der Visite zum Zeitpunkt Woche 16 wurde die Fuumaderm®-Behandlung als Monotherapie, d.h. ohne eine topische oder sonstige antipsoriatische Begleittherapie fortgesetzt.)

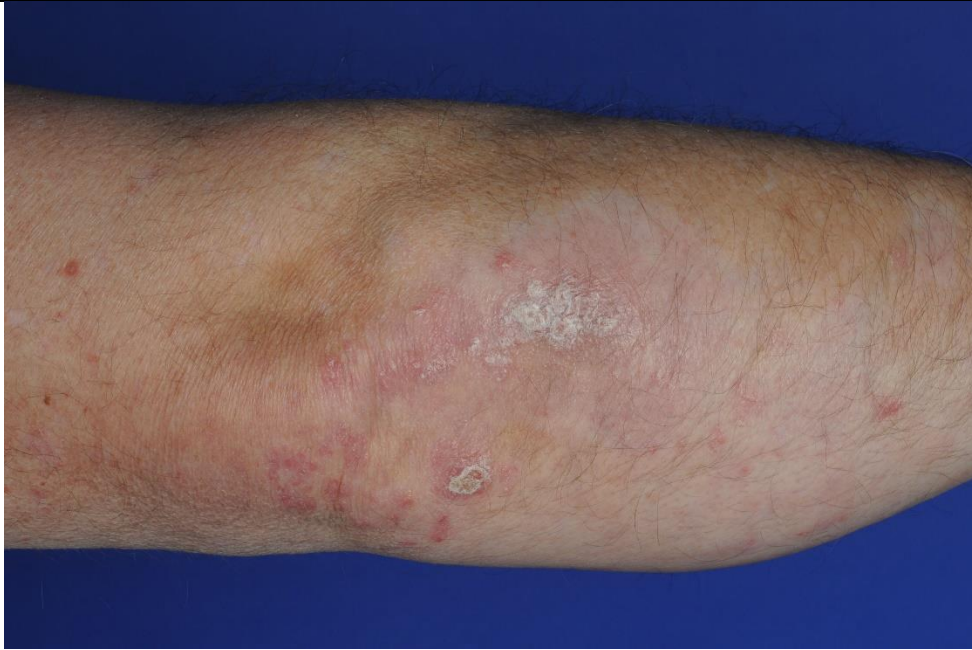


**Abb. 49:** Pat. 12 – Baseline.

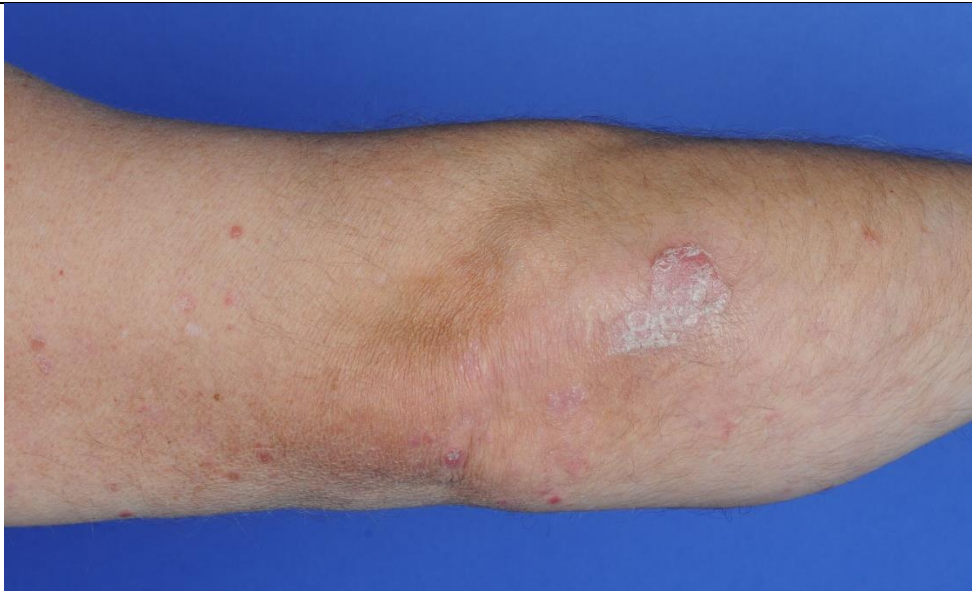


**Abb. 50:** Pat. 12 – Woche 18.

(Kommentar: Aus technisch-logistischen Gründen ist eine optimale Photodokumentation aus Woche 16 nicht verfügbar. Nach der Visite zum Zeitpunkt Woche 16 wurde die Fuumaderm®-Behandlung als Monotherapie, d.h. ohne eine topische oder sonstige antipsoriatische Begleittherapie fortgesetzt.)



**Abb. 51:** Pat. 13 – Baseline.



**Abb. 52:** Pat. 13 – Woche 16.





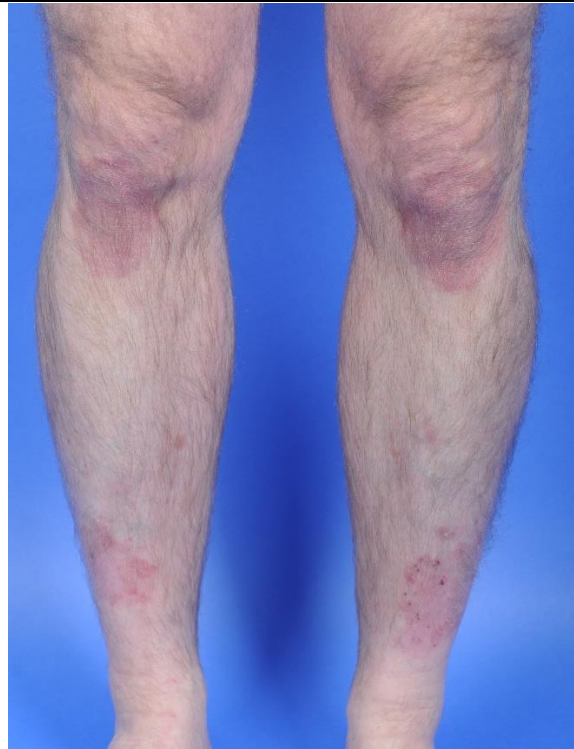
**Abb. 53:** Pat. 14 – Baseline.



**Abb. 54:** Pat. 14 – Woche 2 als letzte Visite, da der Pat. danach aus beruflichen Gründen dem Studien-Protokoll nicht mehr folgen konnte (i.S.e. drop-out)



**Abb. 55:** Pat. 15 – Baseline.



**Abb. 56:** Pat. 15 – Woche 16.





**Abb. 57:** Pat. 15 – Baseline.



**Abb. 58:** Pat. 15 – Woche 16.

### 3.3 Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung

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

Zunächst sind die entsprechenden Referenzwerte der obigen Laborparameter in Tabelle 16 angegeben.

Tabelle 16: Referenz-/Norm-Werte für Absolutzahlen des weißen Blutbilds und der Thrombozyten.

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

Nachfolgend sind für die Patienten individuell zu den Zeitpunkten Baseline, Woche 16 und Woche 20 die Gesamt-Leukozytenzahl und das Differentialblutbild in Tabelle 17 sowie die Thrombozytenzahl in der Tabelle 18 zusammengestellt.

Tabelle 17: Parameter des „weißen Blutbilds“ im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der ToPoF-Studie.

Pat. Nr.	WBC			LYMPH			MONO			GRANU			SEGM			EOSI			BAS		
	W0	W16	W20	W0	W16	W20	W0	W16	W20	W0	W16	W20	W0	W16	W20	W0	W16	W20	W0	W16	W20
1	6,6	7,7	8,7 <sup>ß</sup>	1,9	2,0	2,1 <sup>ß</sup>	0,5	0,5	0,6 <sup>ß</sup>	4,2	5,2	6,0 <sup>ß</sup>	4,1	5,1	5,7 <sup>ß</sup>	0,13	0,08	0,17 <sup>ß</sup>	0,00	0,08	0,09 <sup>ß</sup>
2	7,8	7,0	6,0	1,6	1,1	1,3	0,4	0,4	0,4	5,8	4,9	4,3	5,5	4,9	3,9	0,23	0,00	0,36	0,00	0,00	0,06
3 <sup>&amp;</sup>	5,7	6,1	4,3	2,2	1,7	1,6	0,3	0,3	0,3	3,6	4,2	2,5	3,0	4,0	2,4	0,17	0,18	0,13	0,06	0,00	0,00
4	10,3	7,9	11,1	2,4	2,0	1,9	0,6	0,6	0,6	7,3	5,5	8,7	6,4	5,1	8,3	0,82	0,32	0,22	0,10	0,08	0,11
5	4,3	3,8	4,5	1,1	1,0	1,3	0,3	0,3	0,4	3,0	2,6	2,9	2,8	2,5	2,7	0,09	0,08	0,09	0,04	0,04	0,05
6	7,2	7,1	6,8	2,0	1,8	2,3	0,6	0,5	0,4	4,6	4,7	4,1	4,3	4,6	3,9	0,29	0,07	0,14	0,07	0,00	0,07
7	5,0	4,5	4,7	1,6	1,2	1,1	0,4	0,5	0,5	3,1	2,8	3,1	2,8	2,6	2,9	0,20	0,14	0,19	0,05	0,05	0,05
8	6,8	4,9	7,2	1,7	1,5	kA	0,3	0,2	kA	4,9	3,2	kA	4,7	2,9	kA	0,14	0,15	kA	0,07	0,00	kA
9	5,5	4,1	5,2	1,5	1,0	1,1	0,5	0,4	0,7	3,5	2,7	3,4	3,4	2,4	3,1	0,06	0,33	0,31	0,06	0,04	0,05
10	5,3	3,5	3,9	1,2	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	3,7	2,5	2,9	3,6	2,4	2,8	0,11	0,11	0,08	0,05	0,04	0,04
11	10,5	12,1	11,1	3,4	4,1	3,9	0,8	0,6	0,7	6,4	7,4	6,5	5,8	7,0	6,0	0,53	0,24	0,44	0,11	0,12	0,11
12	9,1	5,6	4,4	2,0	0,6 <sup>#</sup>	0,5	0,7	0,6 <sup>#</sup>	0,4	6,3	4,5 <sup>#</sup>	3,5	5,8	3,9 <sup>#</sup>	3,2	0,37	0,50 <sup>#</sup>	0,26	0,09	0,01 <sup>#</sup>	0,05
13	6,6	5,9	6,3	1,8	0,8	1,0	0,5	0,4	0,4	4,4	4,7	4,9	4,2	3,5	4,7	0,13	1,06	0,13	0,07	0,06	0,06
14	7,4	do	do	2,1	do	do	0,5	do	do	4,7	do	do	4,7	do	do	0,07	do	do	0,07	do	do
15	5,0	4,5	4,2	2,0	1,5	1,3	0,4	0,3	0,3	2,7	2,7	2,6	2,4	2,3	2,3	0,2	0,3	0,3	0,05	0,05	0,04
MW	6,9	6,0	6,3	1,9	1,5	1,5	0,5	0,4	0,5	4,5	4,1	4,3	4,2	3,8	4,0	0,2	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1
S	1,8	2,2	2,4	0,5	0,9	0,9	0,1	0,1	0,1	1,3	1,4	1,8	1,2	1,4	1,7	0,2	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0
p <sup>§</sup>		0,05	0,24		0,01	0,03		0,01	0,44		0,13	0,47		0,16	0,61		0,94	0,49		0,13	0,83

W= Woche; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; <sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline; do = drop out

<sup>ß</sup>Bei Patientin Nr. 1 handelt es sich hierbei um die Daten von W18, da die Patientin zur W20-Visite nicht erschienen ist.

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen, im Sinne eines sog. drop-out, so dass die Werte von dieser W8-Visite unter W16 angegeben werden. Der Patient hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass die Werte von diesem vorgenannten Termin unter W20 aufgeführt sind.

<sup>#</sup>Bei Patient Nr. 12 wurde zum Zeitpunkt Woche 16 kein Differentialblutbild abgenommen; daher sind unter diesem Termin nun ersatzweise die entsprechenden Werte von Woche 18 aufgeführt.

Kommentar: Zum Zeitpunkt der Durchführung der ToPoF-Studie war der wissenschaftliche Kenntnisstand so, dass eine Pausierung einer Fumaderm®-Medikation bzgl. der absoluten Lymphozyten-Zahl dann indiziert war, falls diese den Wert von 500 Zellen/ $\mu$ l unterschritt. Eine Erniedrigung der absoluten Lymphozyten-Zahl auf diesen Grenzwert wurde nur bei einem Patienten (und zwar Pat. Nr. 12) beobachtet, so dass im weiteren Verlauf die Dosis entsprechend angepasst wurde. Bei diesem Patienten Nr. 12 kam es nach Abschluß der ToPoF-Studie unter Fortsetzung der Fumaderm®-Therapie in der Langzeit-Beobachtung zu keiner opportunistischen Infektion oder einer sonstigen Therapie-Komplikation.

Tabelle 18: Thrombozyten im Vergleich zwischen Baseline, Woche 16 und Woche 20 im Verlauf der ToPoF-Studie.

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Thrombozyten (Gpt/l)</b>		
	<b>Baseline</b>	<b>Woche 16</b>	<b>Woche 20</b>
<b>1</b>	350	388+	364 <sup>§</sup>
<b>2</b>	203	185	186
<b>3<sup>&amp;</sup></b>	225	221	187
<b>3</b>	376	300	314
<b>4</b>	234	234	230
<b>5</b>	229	263	198
<b>6</b>	277	253	258
<b>7</b>	269	234	277
<b>8</b>	294	272	296
<b>9</b>	227	221	271
<b>10</b>	317	333	330
<b>11</b>	357	352	369
<b>12</b>	256	257	242
<b>13</b>	214	drop out	drop out
<b>14</b>	207	189	198
<b>MW</b>	269,0	264,4	265,7
<b>S</b>	55,8	57,8	60,6
<b>p<sup>§</sup></b>		0,29	0,32

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

<sup>§</sup>Hierbei handelt es sich um den Wert von der Woche-18-Visite, da die Patientin Nr. 1 zu der Woche-20-Visite nicht erschienen ist.

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen, im Sinne eines sog. drop-out, so dass die Thrombozytenzahl von dieser W8-Visite unter W16 angegeben wird. Der Patient hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass der Thrombozyten-Wert von diesem vorgenannten Termin unter W20 aufgeführt wird.

### 3.3.2 C-reaktives Protein (CRP)

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

In der folgenden Tabelle sind die CRP-Werte für das Patienten-Kollektiv zu den Zeitpunkten Baseline, Woche 16 und Woche 20 aufgeführt.

Tabelle 19: C-reaktives Protein (CRP) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 12 und Woche 16 im Verlauf der ToPoF-Studie.

Pat. Nr.	CRP		
	Baseline	Woche 16	Woche 20
1	6,7+	4,6	k.A.
2	2,7	6,5+	3,6
3 <sup>&amp;</sup>	2,9	2,0	1,2
3	3,1	2,2	2,4
4	0,8	0,9	0,8
5	3,6	0,8	0,8
6	1,0	1,1	1,1
7	10,1+	6,1+	12,6+
8	0,7	1,1	1,4
9	0,6	0,6	0,6
10	8,0+	1,5	3,6
11	7,0+	3,6	2,7
12	6,4+	4,2	4,5
13	1,3	drop out	drop out
14	3,4	0,9	0,6
MW	3,9	2,6	2,8
S	2,9	2,0	3,1
p <sup>§</sup>		0,04	0,08

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; k.A. = keine Angabe; <sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen, im Sinne eines sog. drop-out, so dass der CRP-Wert von dieser W8-Visite unter W16 angegeben wird. Der Pat. hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass der CRP-Wert von diesem vorgenannten Termin unter W20 aufgeführt sind.

### 3.3.3 Eosinophiles Kationisches Protein (ECP)

Der Referenzwert für das ECP beträgt  $< 12 \mu\text{g/l}$ . Die ECP-Werte für die Patienten-Kohorte unter der Fumaderm®-Behandlung sind in der folgenden Tabelle für die Visiten / Zeitpunkte von Baseline, Woche 16 und Woche 20 aufgeführt.

Tabelle 20: Eosinophiles kationisches Protein (ECP) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 16 und Woche 20 im Verlauf der ToPoF-Studie.

	<b>ECP</b>		
<b>Pat. Nr.</b>	<b>Baseline</b>	<b>Woche 16</b>	<b>Woche 20</b>
<b>1</b>	17,8+	25,1+	33,7+ (Wert von Woche 18)
<b>2</b>	12,8+	32,3+	17,9+
<b>3<sup>&amp;</sup></b>	19,4+	16,8+ (Wert von Woche 8)	17,0+
<b>3</b>	23,6+	41,7+	33,4+ (Wert von Woche 18)
<b>4</b>	9,5	10,9	kA
<b>5</b>	15,0+	12,1+	6,5
<b>6</b>	26,9+	18,1+	34,3+
<b>7</b>	kA	8,9	7,2
<b>8</b>	5,2	18,3+	17,0+
<b>9</b>	8,7	4,1	7,6
<b>10</b>	46,8+	27,7+	35,7+
<b>11</b>	31,2+	55,5+	kA
<b>12</b>	19,5+	106+	42,3+
<b>13</b>	9,6	drop out	drop out
<b>14</b>	11,2	20,9+	17,9+
<b>MW</b>	18,4	28,5	22,5
<b>S</b>	10,7	25,2	12,1
<b>p<sup>§</sup></b>		0,15	0,13

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

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen, im Sinne eines sog. drop-out, so dass der ECP-Wert von dieser W8-Visite unter W16 angegeben wird. Der Pat. hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass der ECP-Wert von diesem vorgenannten Termin unter W20 aufgeführt sind.

Kommentar: Eine Fumarat-Therapie kann bekanntermaßen zu einer Eosinophilie führen, was allgemein durch einen Therapie-bedingten Shift der Lage des Immunsystems von Th1 nach Th2 erklärt wird. So mag sich der Anstieg des ECP im Verlauf der ToPoF-Studie erklären, wobei dieser Effekt aber nicht signifikant war.

### **3.4 Verträglichkeit und Sicherheit**

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

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

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

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

#### **3.4.3 Vitalparameter: Herzfrequenz, Blutdruck und Körpergewicht**

Die vorgenannten Vitalparameter sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 21: Herzfrequenz, Blutdruck und Körpergewicht im Vergleich zwischen Baseline, Woche 16 und Woche 20 im Verlauf der ToPoF-Studie.

Pat. Nr.	Herzfrequenz (/ min)			Blutdruck systolisch (mm Hg)			Blutdruck diastolisch (mm Hg)			Körpergewicht (kg)		
	Baseline	W16	W20	Baseline	W16	W20	Baseline	W16	W20	Baseline	W16	W20
1	64	88	72*	115	105	120	75	80	80*	112	113	113*
2	84	90	80	140	110	120	95	80	90	94	96	98
3 <sup>&amp;</sup>	68	64	76	100	130	130	70	70	80	91	91	94
3	53	72	72	100	105	120	60	60	70	51	53	54
4	76	72	72	130	120	110	80	80	80	86	85	87
5	64	68	72	100	130	120	60	80	80	84	86	88
6	72	80	80	130	125	125	75	70	70	84	89	87
7	72	72	76	120	120	130	70	80	80	82	86	90
8	68	88	76	150	145	130	100	80	80	94	96	96
9	80	72	76	120	110	120	70	80	80	83	81	80
10	80	76	72	130	125	125	80	80	80	112	112	112
11	72	72	60	120	120	110	80	80	80	87	86	86
12	84	68	76	140	145	135	90	80	80	108	102	101
13	80	drop out	drop out	150	drop out	drop out	90	drop out	drop out	110	drop out	drop out
14	64	60	76	130	100	100	80	70	80	84	80	79
MW	72,1	74,4	74,0	125,0	120,7	121,1	78,3	76,4	79,3	90,8	89,7	90,4
S	8,5	8,8	4,7	16,0	13,5	9,1	11,4	6,1	4,6	15,2	14,3	14,2
p <sup>§)</sup>		0,36	0,32		0,60	0,66		0,71	0,52		0,72	0,39

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

\*Hierbei handelt es sich um die Daten von W18, da die Patientin zu der W20-Visite nicht erschienen ist.

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen, im Sinne eines sog. drop-out, so dass die Werte von dieser W8-Visite unter W16 angegeben werden. Der Pat. hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass die Werte von diesem vorgenannten Termin unter W20 aufgeführt sind.



### 3.4.4 Weitere Laborparameter

#### 3.4.4.1 Blut-Parameter für die Nieren- und Leberfunktion

In Tabelle 23 und 24 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt.

Dabei gelten die folgenden Norm-/Referenz-Werte (Tabelle 22).

Tabelle 22: Norm-/Referenzwerte für die weiteren Blut-Routine-Parameter  
(zur Organfunktion der Nieren und der Leber).

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Norm-/Referenzwerte</b>	
		<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Creatinin	μmol/l	59-104	45-84
Harnstoff	mmol/l	< 8,3	
ALAT	μmol/s.l	0,17-0,85	0,17-0,58
ASAT	μmol/s.l	0,17-0,85	0,17-0,58
Gamma-GT	μmol/s.l	0,10-0,70	
Alkalische Phosphatase	μmol/s.l	0,67-2,15	0,58-1,74

Tabelle 23: Blut-Parameter für die Organfunktion der Nieren (Kreatinin und Harnstoff).

<i>Pat.-Nr. / Geschlecht</i>		<i>Creatinin (μmol/l)</i>			<i>Harnstoff (mmol/l)</i>		
		<i>W0</i>	<i>W16</i>	<i>W20</i>	<i>W0</i>	<i>W16</i>	<i>W20</i>
1	w	53	52	kA	4,2	4,5	kA
2	m	82	93	92	7,1	4,5	5,9
3 <sup>&amp;</sup>	m	81	76	80	5,7	5,2	5,2
3	m	68	66	kA	1,9	2,5	2,50
4	m	67	68	kA	5,5	4,2	5,3
5	m	67	69	71	5,4	5,6	4,8
6	m	63	66	65	5,7	8,8+	7,8
7	w	78	81	77	5,3	6,0	4,7
8	w	80	74	86	7,7	7,0	7,5
9	m	76	75	89	3,9	4,7	5,0
10	m	75	67	63	5,1	6,1	4,7
11	m	82	74	83	6,5	8,4+	7,3
12	m	88	91	86	4,0	4,3	3,9
13	m	79	drop out	drop out	3,8	drop out	drop out
14	m	92	83	86	4,7	4,3	5,2
MW		75,4	73,9	79,8	5,1	5,4	5,4
S		9,8	10,4	9,3	1,4	1,7	1,4
p <sup>§</sup>			0,43	0,56		0,52	0,69

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

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen, im Sinne eines sog. drop-out, so dass die Werte von dieser W8-Visite unter W16 angegeben werden. Der Pat. hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass die Werte von diesem vorgenannten Termin unter W20 aufgeführt sind.

Tabelle 24: Blut-Parameter für die Organfunktion überwiegend der Leber (ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT und Alkalische Phosphatase).

Pat.-Nr. / Geschlecht	ALAT ( $\mu\text{mol/s.l}$ )			ASAT ( $\mu\text{mol/s.l}$ )			$\gamma$ -GT ( $\mu\text{mol/s.l}$ )			Alkalische Phosphatase ( $\mu\text{mol/s.l}$ )		
	W0	W16	W20	W0	W16	W20	W0	W16	W20	W0	W16	W20
1 w	0,35	0,26	kA	0,45	0,39	kA	0,26	0,31	kA	1,10	0,80	kA
2 m	1,28+	1,83+	1,27+	0,53	0,65	0,64	0,52	0,71+	0,62	kA	1,40	1,30
3 <sup>§</sup> m	0,51	0,57	0,43	0,42	0,55	0,37	0,38	0,33	kA	0,86	0,97	0,95
3 m	0,24	0,39	0,43	0,36	0,44	0,43	0,37	0,34	0,35	1,41	1,23	1,16
4 m	1,02+	1,25+	1,87+	0,52	0,55	0,92+	0,34	0,38	0,37	1,04	0,96	1,06
5 m	0,62	0,54	0,40	0,56	0,41	0,40	0,34	0,39	0,34	1,47	1,23	1,16
6 w	0,13	0,14	0,15	0,35	0,36	0,40	0,30	0,31	0,31	0,39	0,38	0,39
7 w	0,47	0,69+	1,56+	0,38	0,48	0,91+	1,35+	1,44+	2,17+	1,86+	1,52	1,93+
8 m	0,54	0,59	0,43	0,45	0,61	0,48	0,39	0,45	0,42	0,96	0,91	1,06
9 m	0,25	0,30	0,24	0,34	0,42	0,33	0,48	0,36	0,37	1,14	0,98	1,00
10 m	0,85	0,90+	1,05+	1,19+	1,21+	1,80+	1,70+	2,63+	2,84+	1,23	1,06	1,14
11 m	0,77	0,59	0,50	0,65	0,44	0,46	0,80+	0,67	0,70	0,79	0,85	0,70
12 m	0,55	0,54	0,67	0,50	0,45	0,42	1,11+	1,12+	0,95+	1,01	0,98	1,10
13 m	0,74	drop out	drop out	0,58	drop out	drop out	1,80	drop out	drop out	0,85	drop out	drop out
14 m	0,50	0,47	0,36	0,52	0,44	0,37	0,47	0,41	0,46	1,12	0,90	1,07
MW	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	1,1	1,0	1,1
S	0,3	0,4	0,5	0,2	0,2	0,4	0,5	0,6	0,8	0,3	0,3	0,3
p <sup>§</sup>		0,17	0,28		0,67	0,24		0,30	0,24		0,01	0,26

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

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen, im Sinne eines sog. drop-out, so dass die Werte von dieser W8-Visite unter W16 angegeben werden. Der Patient hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass die Werte von diesem vorgenannten Termin unter W20 aufgeführt sind.

### 3.4.4.2 Urin-Status

Für den Urin-Status sind die Referenz-Werte in Tabelle 25 angegeben. Für die einzelnen Patienten finden sich die Ergebnisse des Urin-Status zu den Visiten von Baseline, Woche 16 und Woche 20 in Tabelle 26.

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

<b>Parameter</b>	<b>Norm-/Referenz-Bereich</b>	<b>Einheit</b>
Bilirubin	negativ	
Urobilinogen	< 2,0	mg/dl
Ketonkörper	negativ	
Glukose	negativ	
Protein	negativ	
Erythrozyten/Hämoglobin	negativ	
pH-Wert	5,0 bis 7,5	
Nitrit/Bakterien-Nachweis	negativ	
Leukozyten	0	
Spezifisches Gewicht	1,015 bis 1,025	
Farbe	gelb	
Trübung	keine	

Tabelle 26: Urin-Status im Verlauf der ToPoF-Studie.

Pat. Nr. / Ges.	Bilirubin		Urobilinogen		Ketonkörper		Glukose		Protein		Erythrozyten/ Hämoglobin		pH-Wert		Nitrit/ Bakterien		Leukozyten		Spezifisches Gewicht		Farbe		Trübung	
	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16
1 w <sup>s</sup>	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	+++*	++*	5,5	6,5	neg	neg	++*	neg	1,023	1,006-	gelb	farblos	-	-
2 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,5	5,5	neg	neg	neg	neg	1,021	1,018	hellgelb	gelb	-	-
3 m <sup>&amp;</sup>	neg	neg	1,0	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,5	6,5	neg	neg	neg	neg	1,027+	1,019	gelb	hellgelb	-	-
4 m	neg	neg	2,0	2,0	neg	neg	neg	neg	(+)	(+)	neg	neg	7,0	7,5	neg	neg	neg	neg	1,017	1,022	gelb	gelb	-	-
5 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	7,0	7,5	neg	neg	neg	neg	1,019	1,016	gelb	hellgelb	-	-
6 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,5	6,5	neg	neg	neg	neg	1,017	1,014-	hellgelb	hellgelb	-	-
7 w <sup>%</sup>	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,0	5,5	neg	neg	+ (Leukos < 2 (<10))	++ (Leukos 11 (<10))	1,005-	1,011-	farblos	hellgelb	-	-
8 w	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	(+)	neg	neg	7,0	5,5	neg	neg	+++	+++	1,015	1,016	gelb	gelb	-	-
9 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,0	5,5	neg	neg	neg	neg	1,015	1,016	hellgelb	gelb	-	-

Pat. Nr. / Ges.	Bilirubin		Urobili- nogen		Keton- körper		Glukose		Protein		Erythrozyten/ Hämoglobin		pH-Wert		Nitrit/ Bakterien		Leuko- zyten		Spezifisches Gewicht		Farbe		Trübung	
	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16	W0	W16
10 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	7,0	6,5	neg	neg	neg	neg	1,009-	1,014-	hell- gelb	hell- gelb	-	-
11 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,5	5,0	neg	neg	neg	neg	1,027+	1,023	gelb	gelb	++	-
12 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,5	5,5	neg	neg	neg	neg	1,013-	1,022	hell- gelb	gelb	-	-
13 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6,5	6,0	neg	neg	neg	neg	1,017	1,013-	gelb	gelb	-	-
14 m	neg	do	0,2	do	neg	do	neg	do	neg	do	neg	do	6,0	do	neg	do	neg	do	1,016	do	gelb	do	-	do
15 m	neg	neg	0,2	0,2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5,5	5,5	neg	neg	neg	neg	1,020	1,021	gelb	gelb	-	-
MW			0,4	0,3									5,9	6,1					1,0174	1,0165				
S			0,5	0,5									0,7	0,8					0,0057	0,0046				
p <sup>§</sup>				0,34										0,47						0,58				

Pat. = Patient; Ges. = Geschlecht; m = männlich; w = weiblich; W = Woche; neg = negativ; do = drop out; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung;

<sup>§</sup>gepaarter t-Test vs. Baseline

<sup>§</sup>Bei Patientin Nr. 1 liegen Werte für W16 oder später nicht vor, so dass hier die dem Termin am nächsten liegende Werte für W12 angegeben werden.

\*Unter Menstruation.

<sup>&</sup>Patient Nr. 3 ist innerhalb der Beobachtungsphase zuletzt am Woche-8-Termin (= 08.10.2010) erschienen. Der Pat. hat die Fumaderm®-Tabl. bis zum 30.10.2010 eingenommen. Eine außerplanmäßige Abschluß-Visite erfolgte am 09.12.2010, so dass die Werte von diesem vorgenannten Termin unter W16 aufgeführt sind.

<sup>%</sup>Keine Dysurie; bei W20 Leukos negativ.

### 3.4.5 Adverse Events (Line Listing)

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

<b>Pat. Nr. 1</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	11. Jun 2010	04. Okt 2010	18. Okt 2010 = Woche 18	Patient ist zum regulären Follow-up in Woche 20 nicht erschienen, ohne dass sich ein Grund eruieren ließ. Die letzte Vorstellung erfolgte zum Zeitpunkt Woche 18 ohne Besonderheiten

<b>Pat. Nr. 1</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Eythrasma axillär beidseits	Nein / Leicht	08. Jun 2010	07. Jul 2010	Keine	Kein Zusammenhang, da der Befund bereits vor Beginn der Studienmedikation nachweisbar war	Es erfolgte eine Therapie mit Erythromycin topisch, worunter der Befund komplett abheilte
2	Nachweis von Ureaplasma urealyticum und Mycoplasma hominis	Nein / Leicht	11. Jun 2010	03. Jul 2010	Keine	Kein Zusammenhang, da das Ereignis vor Beginn der Studienmedikation auftrat	Es erfolgte eine Therapie mit Clarithromycin, vom 24. Jun. 2010 bis 03. Jul. 2010
3	Kopfschmerzen	Nein / Leicht	19. Jun 2010	21. Jun 2010	Keine	Möglich	
4	Magenkrämpfe (über 2 Stunden anhaltend)	Nein / Leicht	22. Jun 2010	22. Jun 2010	Keine	Wahrscheinlich	



5	Sonnenbrand (während Ostsee-Urlaub), wobei die Fumaderm®-Medikation vom 15. bis 27. Jul 2010 infolge fehlender Verfügbarkeit unterbrochen wurde (Pat. hatte die Woche 4-Visite aus familiären Gründen nicht wahrgenommen)	Nein / Leicht	11. Jul 2010	17. Jul 2010	Keine	Kein Zusammenhang	
6	Diarrhoe	Nein / Leicht	28. Aug 2010	29. Aug 2010	Keine	Möglich / Wahrscheinlich	
7	Diarrhoe	Nein / Leicht	08. Sept 2010	15. Sept 2010	Keine	Wahrscheinlich	Rückbildung der Durchfall-Symptomatik nach Reduktion der Fumaderm®-Dosis von 3x2 auf 3x1 Tabl. pro Tag

<b>Pat. Nr. 2</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	18. Jun. 2010	08. Okt 2010	05. Nov 2010	

<b>Pat. Nr. 2</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Magenkrämpfe, Durchfall	Nein / Leicht	25. Jul 2010	30. Jul 2010	Keine	Wahrscheinlich	Beginn dieses Ereignisses 2 Tage nach Erhöhung der Fumaderm®-Dosis auf 3x1 Tabl.: angesichts dieses Ereignisses wurde die Fumaderm®-Dosis zunächst auf 2x1 Tabl. bei der W6-Visite reduziert
2	Magenkrämpfe	Nein / Leicht	07. Aug 2010	07. Aug 2010	Keine	Wahrscheinlich	Pausierung der Medikation am Tag des Ereignisses
3	Infekt der oberen Luftwege mit geringem Fieber	Nein / Leicht	27. Sept 2010	03. Okt 2010	Keine	Möglich	

<b>Pat. Nr. 3</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 8</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	16. Aug 2010	08. Okt 2010	Nach Woche 8 war der Pat. aus beruflichen Gründen nicht mehr in der Lage, dem Visiten-Schema zu folgen.

<b>Pat. Nr. 3</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Kopfschmerzen	nein / leicht	06. Sep 2010	10. Sep 2010	keine	möglich	
2	Schädelprellung	nein / mittel	12. Sep 2010	19. Sep 2010	keine	nein	Schädelprellung war Folge einer Tötlichkeit (Faustschlag)

<b>Pat. Nr. 4</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	27. Aug 2010	17. Dez 2010	14. Jan 2011	

<b>Pat. Nr. 4</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Geringe Magenkrämpfe, für ca.5 Minuten anhaltend	nein / leicht	10. Sep 2010	17. Sep 2010	Keine	Wahrscheinlich	
2	Durchfall	nein / leicht	05. Okt 2010	05. Okt 2010	Keine	Möglich/ Wahrscheinlich	
3	Durchfall, 1x pro Tag	nein / leicht	05. Nov 2010	06. Nov 2010	Keine	Wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x2 Tabl
4	Flush, 1x pro Tag	nein / leicht	05. Nov 2010	06. Nov. 2010	Keine	Wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x2 Tabl
5	Kopfschmerzen	nein / leicht	03. Nov 2010	04. Nov. 2010	Keine	Möglich	deswegen Einnahme von Ibuprofen
6	Übelkeit, Erbrechen	nein / leicht	06. Nov 2010	06. Nov. 2010	Keine	Möglich / Wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x2 Tabl.
7	Durchfall, 1x am Tag	nein / leicht	24. Nov 2010	24. Nov 2010	keine	möglich	unter Fumaderm® 3x2 Tabl.
8	Durchfall, 1x am Tag	nein / leicht	10. Dez 2010	10. Dez 2010	keine	möglich	unter Fumaderm® 3x2 Tabl.

<b>Pat. Nr. 5</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
X	10. Sep 2010	30. Dez 2010	28. Jan 2011	

<b>Pat. Nr. 5</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	akneiforme Reaktion an der Nase	nein / leicht	24. Sep 2010	08. Okt 2010	Keine	möglich	Akneiforme Reaktion am ehesten durch Anwendung eines sehr fetten Emolliens (d.h. Dermatop Basissalbe) zu erklären
2	Flush-Reaktion, abends, ca. 1x pro Woche	nein / leicht	01. Okt 2010	23. Okt 2010	Keine		
3	Gelenkbeschwerden, linker Ellenbogen i.S.e. Epicondylitis medialis links	nein / leicht	15. Okt 2010	05. Nov 2010	keine	möglich	Beschwerden am ehesten durch massive körperliche Überbeanspruchung zu erklären
4	Gesicht: seborrhoisches Ekzem	nein / leicht	25. Okt 2010	19. Nov 2010	keine	möglich	
5	Durchfall, 1x	nein / leicht	30. Okt 2010	30. Okt 2010	keine	möglich	
6	Hämatom infolge eines Prellungstraumas auf Arbeit, rechter Unterarm	nein / leicht	03. Dez 2010	16. Dez 2010	Keine	nein	Bei der Laborkontrolle am 03. Dez 2010 zeigten sich die Gerinnung (Quick, PTT, TZ) und die Thrombozyten-Zahl unauffällig

7	Rötung im Glabellar-Bereich i.S.e Flushes bzw. einer seborrhoischen Dermatitis	nein / leicht	14. Dez 2010	16. Dez 2010	Keine	Wahrscheinlich / möglich	
8	seborrhoische Dermatitis zentrofacial in geringer Ausprägung (mit mykolog. Nachweis von Malassezia furfur im Klebefilm-Abriß)	nein / leicht	08. Jan 2011	28. Jan 2011	keine	möglich	Am 13. Jan 2011 (= Woche 18), also nach der Beobachtungszeit, Ansetzen von Batrafen-Creme

<b>Pat. Nr. 6</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	17. Sep 2010	07. Jan 2011	04. Feb 2011	

<b>Pat. Nr. 6</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Infekt der oberen Luftwege mit Vereiterung des rechtens Ohres	nein / mittel	30. Aug 2010	16. Sep 2010	Keine	nein, da das Ereignis vor Beginn der Studienmedikation liegt	Abheilung unter Antibiose (vgl. Abschnitt zur Komedikation)
2	Flush, für jeweils ca. 10 Minuten andauernd	nein / leicht	10. Okt 2010	15. Okt 2010	keine	wahrscheinlich	
3	Flush, jeweils für ca. 15 Minuten andauernd	nein / leicht	22. Okt 2010	24. Okt 2010	keine	wahrscheinlich	
4	Durchfall	nein / leicht	29. Okt 2010	29. Okt 2010	keine	möglich/ wahrscheinlich	
5	Flush	nein / leicht	13. Nov 2010	15. Nov 2010	keine	wahrscheinlich	unter Steigerung von 3 Tabl. auf 4 Tabl. Fumaderm® pro Tag
6	Flush	nein / leicht	20. Nov 2010	23. Nov 2010	keine	wahrscheinlich	unter Steigerung von 4 Tabl. auf 5 Tabl. Fumaderm® pro Tag
7	Magenbeschwerden	nein / leicht	05. Dez 2010	09. Dez 2010	keine	wahrscheinlich	Rückbildung dieser Magenbeschwerden unter Dosis-Reduktion von 6 Tabl. auf 4 Tabl. Fumaderm® pro Tag
8	Flush, für ca. 15 Minuten	nein / leicht	23. Dez 2010	23. Dez 2010	keine	wahrscheinlich	



9	Flush, für ca. 10 bis 15 Minuten andauernd, an jedem 2. bis 3. Tag	nein / leicht	22. Jan 2011	04. Feb 2011	keine	wahrscheinlich	unter einer Erhaltungstherapie mit Fumaderm® 1-1-2 Tabl. pro Tag
---	--	---------------	--------------	--------------	-------	----------------	--

<b>Pat. Nr. 7</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	01. Okt 2010	21. Jan 2011	18. Feb 2011	

<b>Pat. Nr. 7</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Flush, für ca. 20 Minuten anhaltend, ca. 1x pro Tag	nein / leicht	15. Okt 2010	28. Okt 2010	nein	wahrscheinlich	
2	Sodbrennen	nein / leicht	15. Okt 2010	25. Nov. 2010	nein	möglich / wahrscheinlich	Besserung unter Einnahme von Omeprazol seit 19. Okt 2010
3	Lumbalgie	nein / leicht	12. Nov 2010	25. Nov. 2010	nein	nein	
4	Schürfwunde, oberflächlich, Hand rechts, infolge Sturz auf Glatteis	nein / leicht	07. Jan 2011	20. Jan 2011	nein	nein	

<b>Pat. Nr. 8</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	11. Okt 2010	31. Jan 2010	28. Feb 2011	

<b>Pat. Nr. 8</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Geringgradig breiiger Stuhlgang	nein / leicht	18. Okt 2010	20. Okt 2010	nein	möglich / wahrscheinlich	
2	asymptomatischer Harnwegsinfekt mit Leukozyturie und Nachweis von Staphylococcus aureus und Streptococcus agalactiae (jeweils 10e4/ml; DD: Bakteriurie)	nein / mittel	11. Okt 2010	22. Nov 2010	nein	nein, da Leukozyturie bereits vor Beginn der Studienmedikation nachweisbar	Bakteriologische Kontrolle nach antibiotischer Therapie negativ.
3	Nachweis von Helicobacter pylori in einer Stuhlprobe	nein / leicht	10. Nov 2010	13. Dez 2010	nein	möglich / eher unwahrscheinlich	Therapie mit ZacPac vom 07. Dez bis 13. Dez 2010
4	Völlegefühl	nein / leicht	17. Nov. 2010	19. Nov. 2010	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tabl.
5	Flush abends	nein / leicht	19. Nov 2010	19. Nov 2010	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tabl.
6	Geringe Magenbeschwerden	nein / leicht	20. Nov 2010	21. Nov 2010	nein	möglich	unter Fumaderm® 2x1 Tabl.
7	Flush, abends	nein / leicht	20. Nov 2010	21. Nov 2010	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 2x1 Tabl.

8	Zahnfleischentzündung (= unspezifische Gingivitis)	nein / leicht	28. Nov 2010	01. Dez 2010	nein	möglich	
9	Flush für ca. 10 Minuten, meist abends, nicht an jedem Tag	nein / leicht	23. Nov 2010	19. Dez 2010	nein	wahrscheinlich	
10	Magendruck-Gefühl	nein / leicht	07. Dez 2010	13. Dez 2010	nein	möglich	Auftreten dieser Beschwerden unter der ZacPac- Behandlung
11	Flush-Reaktionen mit im Verlauf nachlassender Stärke	nein / leicht	21. Dez 2010	07. Jan 2011	nein	wahrscheinlich	während der Fumaderm®-Dosis- Steigerung von 2 auf 4 Tabl. pro Tag
12	Durchfall	nein / leicht	25. Dez 2010	26. Dez 2010	nein	möglich	unter Fumaderm® 3x1 Tabl.
13	Flush für 1-2 Minuten am ganzen Körper, 1x täglich, an jedem 2. bis 3. Tag	nein/leicht	08. Jan 2011	28. Feb 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm®- Dosis von 4 Tabl. pro Tag
14	Brechdurchfall	nein / leicht	31. Jan 2011	31. Jan 2011	nein	möglich	an diesem Tag wurde dann die Fumaderm®- Medikation pausiert
15	Subkutane Schwellung, ca. 1,5 cm durchmessend: (V.a.) Lymphadenitis (DD: irri- tierte Epidermalzyste)	nein / leicht	25. Feb 2011	10. Mar 2011	nein	möglich	Abheilung (klinisch u. sonographisch) infolge einer unmittelbar im Anschluß an diese Studie durchgeführten oralen antibiotischen Therapie mit Cefuroxim 2 x 250 mg

<b>Pat. Nr. 9</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	25. Okt 2010	16. Feb 2011	14. Mär 2011	

<b>Pat. Nr. 9</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	leichte Kopfschmerzen	nein / leicht	26. Okt 2010	28. Okt 2010	nein	möglich	
2	Flush für ca. 2 Minuten, morgens	nein / leicht	27. Okt 2010	27. Okt 2010	nein	wahrscheinlich	
3	Flush für ca. 20 Minuten, vormittags	nein / leicht	18. Nov 2010	18. Nov 2010	nein	wahrscheinlich	
4	Unruhiger Schlaf	nein / leicht	29. Nov 2010	19. Dez 2010	nein	möglich	
5	Kribbeln am ganzen Körper	nein / leicht	29. Nov 2010	19. Dez 2010	nein	unwahrscheinlich (da passager)	
6	Flush	nein / leicht	01. Dez 2010	01. Dez 2010	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tbl.
7	Flush	nein / leicht	04. Dez 2010	04. Dez 2010	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tbl.
8	Übelkeit	nein / leicht	01. Dez 2010	01. Dez 2010	nein	möglich / wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tbl.
9	Übelkeit	nein / leicht	04. Dez 2010	04. Dez 2010	nein	möglich / wahrscheinlichh	unter Fumaderm® 3x1 Tbl.
10	leichte Übelkeit	nein / leicht	09. Dez 2010	09. Dez 2010	nein	möglich / wahrscheinlich	
11	leichte Übelkeit	nein / leicht	16. Dez 2010	16. Dez 2010	nein	möglich / wahrscheinlich	
12	Übelkeit, Erbrechen	nein / leicht	30. Dez 2010	30. Dez 2010	nein	möglich / wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x2 Tbl.

13	Flush	nein / leicht	30. Dez 2010	30. Dez 2010	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x2 Tbl
14	Flush	nein / leicht	03. Jan 2011	03. Jan 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x2 Tbl
15	Flush, gering	nein / leicht	16. Jan 2011	16. Jan 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 4 Tabl. (2-1-1)
16	manchmal etwas weicher Stuhlgang	nein / leicht	09. Jan 2011	01. Feb 2011	nein	möglich / wahrscheinlich	
17	Flush (mit Rhinorrhoe)	nein / leicht	26. Jan 2011	26. Jan 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 4 Tabl. (2-1-1)
18	Flush-artige Rhinorrhoe- Attacke für wenige Sekunden, ca. 1x täglich	nein / leicht	16. Feb 2011	14. Mär 2011 (andauernd)	nein	Möglich / wahrscheinlich	
19	Abschwächung der Erektionsstärke	nein / leicht	09. Feb 2011	27. Feb 2011	nein	möglich / unwahrscheinlich da passager	
20	Flush-artig Juckreiz und Kribbelgefühl an den Beinen	nein / leicht	21. Feb 2011	13. Mär 2011	nein	möglich / wahrscheinlich	

<b>Pat. Nr. 10</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	17. Jan 2011	11. Mai 2011	07. Jun 2011	

<b>Pat. Nr. 10</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Magenkrämpfe	nein / leicht	18. Jan 2011	20. Jan 2011	nein	möglich / wahrscheinlich	zu Beginn der Fumarat-Medikation
2	abends etwas verstärkt Müdigkeit	nein / leicht	30. Jan 2011	27. Feb 2011	nein	möglich / unwahrscheinlich (da passager)	
3	leichte ziehende Schmerzen in der rechten Schulter, ohne äußere Einwirkung, mit Druckschmerz im Bereich des M. deltoideus, am ehesten im Sinne einer Muskelzerrung	nein / leicht	11. Feb 2011	27. Feb. 2011	nein	möglich / unwahrscheinlich (da passager)	
4	leichte Magenbeschwerden	nein/leicht	31. Jan 2011	02. Feb 2011	nein	wahrscheinlich	Kongruenz zur Fumarat-Dosissteigerung
5	leichte Magenbeschwerden	nein/leicht	07. Feb 2011	09. Feb 2011	nein	wahrscheinlich	Kongruenz zur Fumarat-Dosissteigerung
6	Durchfall	nein / leicht	26. Feb 2011	27. Feb 2011	nein	möglich / wahrscheinlich	

7	Durchfall	nein / leicht	05. Mar 2011	07. Mar 2011		möglich / wahrscheinlich	unter Fumaderm® 2x1 Tabl.; daraufhin Dosis-Reduktion auf 1x1 Tabl.
8	Flush-Reaktion für ca. 10 Minuten, meist abends, im Verlauf in der Stärke und Häufigkeit abnehmend	nein / leicht	21. Mär 2011	03. Mai 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tabl.
9	Symptome eines nicht- fieberhaften Infekts der oberen Luftwege	nein / leicht	09. Apr 2011	10. Apr 2011	nein	möglich	
10	Geringe Dermatitis solaris im Schulterbereich	nein / leicht	26. Apr 2011	27. Apr 2011	nein	nein	
11	Etwas stärkere Flushreaktion, 1x täglich	nein / leicht	04. Mai 2011	05. Mai 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tabl.
12	Durchfall	nein / leicht	07. Mai 2011	08. Mai 2011	nein	möglich	gleichzeitig auch verstärkter Alkoholkonsum
13	Flush für ca. 1 Stunde anhaltend, etwa 2x pro Woche	nein / leicht	17. Mai 2011	03. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
14	Flush	nein / leicht	04. Jun 2011	04. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
15	Durchfall	nein / leicht	04. Jun 2011	04. Jun 2011	nein	möglich	
16	Dermatitis solaris, Oberarme	nein / leicht	07. Jun 2011	07. Jun 2011	nein	nein	



<b>Pat. Nr. 11</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	04. Jan 2011	26. Apr 2011	24. Mai 2011	

<b>Pat. Nr. 11</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Magenprobleme	nein / leicht	30. Dez 2010	02. Jan 2011	nein	nein, da das Ereignis vor dem Beginn der Studien-Medikation eintrat	
2	anfangs febrile Erkältung mit Husten und Schnupfen	nein / leicht	13. Jan 2011	02. Feb 2011	nein	Möglich, aber eher unwahrscheinlich (da sehr zur Beginn der immunmodulierenden Fumarat-Behandlung)	
3	Flush, für ca. 10 Minuten anhaltend, abends	nein / leicht	08. Feb 2011	08. Feb 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3 Tabl. pro Tag
4	Nachweis von Helicobacter pylori, diesbezüglich asymptomatisch	nein / leicht	26. Jan 2011		nein	möglich / eher unwahrscheinlich	
5	Magenschmerzen und Durchfall nach dem Essen mittags und abends	nein / leicht	22. Mär 2011	29. Mär 2011	nein	wahrscheinlich	unter 3x2 Tabl. Fumaderm®, so dass die Dosis zunächst auf 3x1 Tabl. reduziert wurde, zur dann erneuten Dosis-Steigerung

6	Diarrhoe	nein / leicht	15. Apr 2011	21. Apr. 2011	nein	wahrscheinlich	unter 5 Tabl. Fumaderm®, so dass die Dosis dann wieder auf 4 Tabl. reduziert wurde
---	----------	---------------	--------------	---------------	------	----------------	--

<b>Pat. Nr. 12</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	14. Feb. 2011	06. Jun 2011	04. Jul 2011	

<b>Pat. Nr. 12</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Verruca vulgaris, 5 mm durchmessend, li. Handgelenk	nein / leicht	01. Feb 2011	14. Feb 2011	nein	nein, da die Veränderung vor Beginn der Studienmedikation auftrat	
2	Infekt der oberen Luftwege mit leichtem Schnupfen	nein / leicht	11. Feb 2011	18. Feb 2011	nein	nein, da das Ereignis schon vor Beginn der Studienmedikation auftrat	
3	Trockenheit der Gesichtshaut	nein / leicht	17. Feb 2011	17. Feb 2011	nein	möglich	
4	Ca. 1 bis 1 1/2 Std. nach Fumaderm®-Einnahme Stuhlgang, etwas breiig	nein / leicht	21. Mär 2011	27. Apr 2011	nein	wahrscheinlich	
5	2x pro Tag Durchfall, wässrig	nein / leicht	04. Apr 2011	27. Apr 2011	nein	wahrscheinlich	unter Fumaderm® 3x1 Tabl.
6	Blähungen	nein / leicht	27. Apr 2011	01. Mai 2011	nein	wahrscheinlich	
7	Blähungen	nein / leicht	4. Mai 2011	08. Mai 2011	nein	wahrscheinlich	

<b>Pat. Nr. 13</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	10. Mär 2011	01. Jul 2011	01. Aug 2011	

<b>Pat. Nr. 13</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Positiver Schnelltest auf Helicobacter pylori aus Serum	nein / leicht	10. Mär 2011		nein	nein, da Stuhlprobe vor dem Beginn der Studienmedikation gewonnen wurde	
2	Flush	nein / leicht	11. Mär 2011	21. Mär 2011	nein	wahrscheinlich	
3	Unwohlgefühl in der Magengegend, kurzfristig und gelegentlich	nein / leicht	11. Mär 2011	21. Mär 2011	nein	möglich	
4	Unwohlsein	nein / leicht	02. Apr 2011	07. Apr 2011	nein	möglich	
5	Brechreiz	nein / leicht	02. Apr 2011	07. Apr. 2011	nein	wahrscheinlich	
6	Durchfall	nein / leicht	02. Apr 2011	07. Apr. 2011	nein	wahrscheinlich	
7	Magen-Darm-Probleme mit Übelkeit und Durchfall	nein / leicht	08. Apr 2011	19. Apr 2011	nein	wahrscheinlich	
8	Nachweis von Helicobacter pylori in Stuhlprobe	nein / leicht	26. Apr 2011	14. Mai 2011	nein	unwahrscheinlich	Therapie mit ZacPac vom 07. Mai bis 13. Mai 2011

9	Flush, für etwa 15 bis 30 Minuten, frühmorgens, etwa an jedem 2. Tag	nein / leicht	23. Apr 2011	06. Mai 2011	nein	wahrscheinlich	
10	Flush am Oberkörper, bis zu einer halben Stunde andauernd, bis zu 2 x pro Tag	nein / leicht	07. Mai 2011	01. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
11	Flush, schwach, gelegentlich	nein / leicht	02. Jun 2011	17. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
12	Durchfall	nein / leicht	18. Jun 2011	01. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
13	Flaues Gefühl, Mattigkeit	nein / leicht	18. Jun 2011	01. Jun 2011	nein	möglich	
14	Brechreiz	nein / leicht	18. Jun 2011	01. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
15	Flush mit Schwitzen und Kribbeln, ca 2,5 Std. nach Fumaderm®-Einnahme	nein / leicht	18. Jun 2011	01. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	

<b>Pat. Nr. 14</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 2</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	15. Apr 2011	29. Apr 2011	Aus beruflichen Gründen hat der Pat. seine Studienteilnahme nach der Visite bei Woche 2 abgebrochen.

<b>Pat. Nr. 14</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	grippaler Infekt mit Fieber	nein / leicht	06. Apr 2011	13. Apr 2011	keine	nein	Ereignis trat vor Beginn der Studienmedikation auf

<b>Pat. Nr. 15</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	13. Apr 2011	03. Aug 2011	07. Sep 2011	

<b>Pat. Nr. 15</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>SAE/ Schwere</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Mögliche bleibende Folgen</b>	<b>Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Geringe Veränderung des Geschmacksempfindens	nein / leicht	20. Apr 2011	09. Mai 2011	nein	möglich / unwahrscheinlich (da passager)	
2	Durchfall	nein / leicht	10. Mai 2011	26. Mai 2011	nein	wahrscheinlich	
3	Schluckbeschwerden	nein / leicht	17. Mai 2011	19. Mai 2011	nein	Möglich / unwahrscheinlich (da passager)	
4	Flushreaktion	nein / leicht	11. Mai 2011	25. Mai 2011	nein	wahrscheinlich	
5	Durchfall	nein / leicht	31. Mai 2011	01. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
6	Durchfall	nein / leicht	08. Jun 2011	10. Jun 2011	nein	wahrscheinlich	
7	Durchfall	nein / leicht	05. Jul 2011	05. Jul 2011	nein	wahrscheinlich	
8	Etwas dünner Stuhlgang, 1x pro Woche	nein / leicht	07. Jul 2011	20. Jul 2011	nein	wahrscheinlich	
9	Flush im Gesicht, geringgradig, 1 bis 2x pro Woche	nein / leicht	07. Jul 2011	20. Jul 2011	nein	wahrscheinlich	
10	Flush für 2 bis 3 Minuten, etwa an jedem 3. Tag	nein / leicht	21. Jul 2011	03. Aug 2011	nein	wahrscheinlich	
11	Hämatom 2. Zehe rechts	nein / leicht	17. Aug 2011	06. Sep 2011	nein	unwahrscheinlich	Hämatom trat infolge eines Marathon-Laufs am 06. Aug 2011 auf

12	Fersenschmerz links	nein / leicht	27. Aug. 2011	bei Abschlußvisite am 07. Sep 2011 andauernd	nein	unwahrscheinlich	Möglicherweise Überlastungs-bedingt bzw. ausgelöst (im Rahmen eines Marathon-Laufs, s.o., bzw. entsprechenden Trainings). Zunächst Verordnung von Celecoxib 2x100 mg unmittelbar im Anschluß an Follow- up. Abheilung unter einer späteren Therapie mit Stelara, ab Mai 2014
13	Bauchkrämpfe	nein / leicht	22. Aug 2011	22. Aug 2011	nein	wahrscheinlich	
14	Flush mit Schweißausbruch	nein / leicht	22. Aug 2011	22. Aug 2011	nein	wahrscheinlich	



### 3.5 Komedikation

Im folgenden wird die (Ko-)Medikation im Verlauf der ToPoF-Studie für jeden einzelnen Patienten in tabellarischer Form dargestellt.

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

<b>Pat. Nr. 1</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	11. Jun 2010	04. Okt 2010	18. Okt 2010 (= Woche 18 + 3 Tage als vorzeitiges Ende)	Die Patientin ist zu dem Woche-20-Termin nicht erschienen.

<b>Pat. Nr. 1</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Clarithromycin	2 x 250 mg p.d.	per os	24. Jun 2010	03. Jul 2010	kein	Indikation: antibiotische Behandlung bei Nachweis von Ureaplasma urealyticum und Mycoplasma hominis im Urin

2	Aknemycin Lösung	0,2 g Erythromycin / 10 g Lösung; 2x täglich	topisch	24. Jun 2010	07. Jul 2010	kein	Indikation: Erythrasma axillär beidseits, welches schon vor Beginn der Studienmedikation nachweisbar war.
3	Pille	„Lomadin“	per oral	05. Sep 2010	andauernd	kein	Empfängnisverhütung
4	Daivobet	Calcipotriol / Betamethason: 1 x täglich	topisch	05. Okt 2010	18. Okt 2010 (und danach andauernd)	kein	Diese topische Therapie wurde nach dem Ende der Beobachtungszeit begonnen, um eine maximale Therapiewirksamkeit zu erzielen.

<b>Pat. Nr. 2</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	18. Jun 2010	08. Okt 2010	05. Nov 2010	Während der gesamten Studiendauer erfolgte keinerlei Begleitmedikation.

<b>Pat. Nr. 3</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 8</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	16. Aug 2010	08. Okt 2010	Nach Woche 8 war der Pat. aus beruflichen Gründen nicht mehr in der Lage, dem Visiten-Schema zu folgen.

<b>Pat. Nr. 3</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Ibuprofen	400 mg, 1x	p.o.	12. Sep 2010	12. Sep 2010	nein	Einnahme dieser Schmerztabl. war bedingt durch Schädelprellung am 12. Sept 2010 infolge eines Faustschlags bei einer Tötlichkeit.

<b>Pat. Nr. 4</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	27. Aug 2010	17. Dez 2010	14. Jan 2011	

<b>Pat. Nr. 4</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Ibuprofen	KA	per os	03. Nov 2010	04. Nov 2010	kein	Diese Eigenmedikation erfolgte wegen Kopfschmerzen.

<b>Pat. Nr. 5</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	10. Sep 2010	30. Dez 2010	28. Jan 2011	

<b>Pat. Nr. 5</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Gripeschutz-Impfung	Standard	i.m.	25. Okt 2010	25. Okt 2010	nein	
2	Batrafen Creme mit dem Wirkstoff Ciclopiroxolamin	2x täglich	topisch im Gesicht	13. Jan 2011 (= Woche 18)	28. Jan 2011	entfällt, da diese Medikation nach der Beobachtungszeit der ersten 16 Wochen angesetzt wurde	

<b>Pat. Nr. 6</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	17. Sep 2010	07. Jan 2011	04. Feb 2011	

<b>Pat. Nr. 6</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Cetirizin	10 mg, abends 1x	per os	30. Aug 2010	16. Sep 2010	nein	
2	Loratadin	10 mg, morgens	per os	30. Aug 2010	16. Sep 2010	nein	
3	Zinnat (Wirkstoff Cefuroxim)	2 x 500 mg	per os	30. Aug 2010	10. Sep 2010	nein	

<b>Pat. Nr. 7</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	01.Okt 2010	21. Jan 2011	18. Feb 2011	

<b>Pat. Nr. 7</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Mirtazapin	2 x 15 mg pro Tag	p.o.	2006	andauernd	nein	
2	Atacand (Wirkstoff Candesartan)	1 x 15 mg pro Tag	p.o.	April 2010	andauernd	nein	
3	Omebeta (Wrkstof Omeprazol)	1 x 20 mg pro Tag	p.o.	2008	30. Sep 2010	nein	
4	Sic-Ophthal (Wirkstoff Hypromellose) Augentropfen	3x täglich	topisch	2005	andauernd	nein	
5	Alendronsäure AL 70 mg	1x wöchentlich	p.o.	vor Mai 2010	30. Sep 2010	nein	
6	Diazepam 2 mg	bei Bedarf wg. Herzrasen	p.o.	vor Mai 2010	andauernd	nein	
7	Dexa EDO Augentropfen	bei Bedarf	topisch	15. Okt 2010	andauernd	nein	
8	Omebeta (= Omeprazol) 20 mg	1x täglich	per os	19. Okt 2010	andauernd	nein	

<b>Pat. Nr. 8</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	11. Okt 2010	31. Jan 2011	28. Feb 2011	

<b>Pat. Nr. 8</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Cotrim forte Tabl. (Wirkstoffe: Sulfamethoxazol 800 mg und Trimethoprim 160 mg)	2 x 1 für 5 Tage	p.o.	09. Nov 2010	13. Nov 2010	nein	Indikation: antibiotische Behandlung eines asymptomatischen Harnwegsinfekts mt Dysurie und mikrobiologisch bestätigter Bakteriurie
2	ZacPac (= Pantoprazol 40 mg, Amoxicillin 1000 mg, Clarithromycin 500 mg Tabletten)	Komplexe Standarddosis: jeweils 2x1 Tabl. über 7 Tage	p.o.	07. Dez 2010	13. Dez 2010	nein	
3	Ibuprofen 300 mg	1x1	p.o.	28. Nov 2010	28. Nov 2010	nein	gleichzeitig Mundspülung mit Kamillosan und Salbei-Tee

<b>Pat. Nr. 9</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	25. Okt 2010	16. Feb 2011	14. Mär 2011	

<b>Pat. Nr. 9</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	----	----	----	----	----	----	----

<b>Pat. Nr. 10</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	17. Jan 2011	11. Mai 2011	07. Jun 2011	

<b>Pat. Nr. 10</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	„Bronchialschleimlöser“ lt. Pat., wobei er den Namen nicht angeben kann und das Präparat von einem Freund erhalten habe	kA	kA	9. Apr 2011	10. Apr 2011	nein	



<b>Pat. Nr. 11</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	04. Jan 2011	26. Apr 2011	24. Mai 2011	

<b>Pat. Nr. 11</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Ramilich (Wirkstoff Ramipril)	2 x 5 mg p.d.	p.o.	Dez 2009	andauernd	nein	
2	L-Thyroxin	1 x 50 µg p.d.	p.o.	Dez 2009	andauernd	nein	
3	„frei verkäufliche Magen-Tabl“ (am ehesten im Sinne eines Antacidums oder eines Säure-Blockers vom PP-Typ)	insgesamt 2 Tabl.	p.o.	31. Dez 2010	31. Dez 2010	nein	
4	Acetylsalicylsäure	3 x 500 mg	p.o.	13. Jan 2011		nein	Medikation wegen Erkältung
5	Wick-Stift (Menthol)	3x täglich	nasal	13. Jan 2011		nein	
6	Ciprofloxacin	1 x 250 mg täglich	p.o.	18. Jan 2011	18. Jan 2011		
7	Soledum Kps. forte (Wirkstoff Cineol)	3 x 1 Kps. täglich	p.o.	28. Jan 2011	31. Jan 2011	nei	

<b>Pat. Nr. 12</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	14. Feb. 2011	06. Jun 2011	04. Jul 2011	

<b>Pat. Nr. 12</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Befibrat	1 x 200 mg täglich	p.o.	2008	andauernd	nein	
2	Acetylsalicylsäure	1 x 100 mg täglich	p.o.	15. Feb 2011	andauernd	nein	

<b>Pat. Nr. 13</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	10. Mär 2011	01. Jul 2011	01. Aug 2011	

<b>Pat. Nr. 13</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	ZacPac (= Pantoprazol 40 mg, Amoxicillin 1000 mg, Clarithromycin 500 mg Tabletten)	Komplexe Standarddosis: jeweils 2x1 Tabl. über 7 Tage	ZacPac (= Pantoprazol 40 mg, Amoxicillin 1000 mg, Clarithromycin 500 mg Tabletten)	07. Mai 2011	13. Mai 2011	nein	
2	Ciclosporin	2 x 125 mg pro Tag	p.o.	04. Jul 2011	01. Aug 2011 (danach andauernd)	nein	Medikation wurde nach der Beobachtungsphase angesetzt, wegen unzureichender Therapiewirksamkeit der Studienmedikation
3	Daivobet (= Calcipotriol + Betamethason)	täglich	topisch	04. Jul 2011	01. Aug 2011 (danach andauernd)	nein	Medikation wurde nach der Beobachtungsphase angesetzt, wegen unzureichender Therapiewirksamkeit der Studienmedikation

<b>Pat. Nr. 14</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 2</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	15. Apr 2011	29. Apr 2011	Aus beruflichen Gründen hat der Pat. seine Studienteilnahme nach der Visite bei Woche 2 abgebrochen.

<b>Pat. Nr. 14</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Coaprovel (Wirkstoffe rbesartan und Hydrochlorothiazid)	300 mg und 12,5 mg, jeweils 1x täglich	p.o.	2001	andauernd	nein	schon vor Beginn der Studienmedikation bestehende Dauer-Medikation
2	Verapamil	2 x 120 mg täglich	p.o.	2010	andauernd	nein	schon vor Beginn der Studienmedikation bestehende Dauer-Medikation

<b>Pat. Nr. 15</b>	<b>Beginn der Studienmedikation = Baseline</b>	<b>Ende der Beobachtungsphase = Woche 16</b>	<b>Ende des Follow-up = Woche 20</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
	13. Apr 2011	03. Aug 2011	07. Sep 2011	

<b>Pat. Nr. 15</b>	<b>Medikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Applikation</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts</b>	<b>Ggfs. Kommentar</b>
1	Daivobet (Calcipotriol, Betamethason)	an jedem 2. Tag	topisch	07. Aug 2011	17. Aug 2011	nein	Diese Medikation wurde nach der Beobachtungsphase angesetzt.
2	Daivobet (Calcipotriol, Betamethason)	1x täglich	topisch	18. Aug 2011	7. Sep 2011 (und danach andauernd)	nein	Diese Medikation wurde nach der Beobachtungsphase angesetzt.

## 4 Ergebnisse: Topoproteom-Analyse

Der hier vorliegende Bericht beinhaltet die TPX-Analyse der Hautbiopsien von n = 6 repräsentativen Patienten zu den Zeitpunkten

- Baseline = Woche 0 (psoriatisch befallene Haut) und
- Woche 16 (ursprünglich, d.h. bei Studienbeginn psoriatisch befallene Haut mit repräsentativem Ansprechen auf die 16-wöchige Fumaderm®-Therapie), wie in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 29: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze bezüglich der Hautbiopsien. Für die Patienten wurden Biopsien zum Zeitpunkt „Baseline“ (Woche 0 = W0, psoriatisch befallene Haut) und nach 16-wöchiger Fumaderm®-Behandlung (d.h. Woche 16 = W16, ursprünglich psoriatisch befallene Haut mit repräsentativem Therapie-Ansprechen) mittels Toponome Imaging Cyler gemessen und analysiert.

Patient Nr.	PASI-Response	W0 Run-ID	Biopsie-ID	W16 Run-ID	Biopsie-ID
01	PASI-69	10041	A702	10042	A740
		10059	A702	10060	A740
02	PASI-91	10061	A708	10064	A742
		10076	A708	10077	A742
06	PASI-90	10065	A732	10066	A788
08	PASI-85	10068	A746	10069	A800
				10075	A800
11	PASI-76	10070	A785	10072	A838
12	PASI-67	10049	A805	10078	A860
		10063	A805		

Die Ergebnis-Daten für i) die Einzel-Epitop-Expression sowie ii) die duale Epitop-Koexpression (sog. Hub-Analyse) für die Gesamthaut und die (Sub-) Kompartimente, d.h. Epidermis, Extrakapilläre Dermis und Dermale Kapillaren, finden sich umfangreich tabellarisch dargestellt in den beiliegenden vier elektronischen Addenda. Dabei sind die Mittelwert-Ergebnisse für die Einzel-Epitop-Expression und Duale Epitop-Koexpression im folgenden auch in gedruckter Form angegeben. Die zugrunde liegenden Einzelwerte lassen sich in dem hier gegebenen Rahmen aufgrund des großen Daten-Umfangs ausschließlich in elektronisch gespeicherter Form darlegen.

## 5 Literatur

(Stand zum Zeitpunkt der Initiierung der Studie bzw. der Durchführung der Fumaderm®-Studienmedikation)

1	Angsten M, RE Schopf: Anti-TNF- $\alpha$ -therapy of psoriasis with infliximab or etanercept: clinical, histological and immunohistochemical course. Akt Dermatol 33: 310-316, 2007
2	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Reversibles Kaposi-Sarkom unter Fumaderm®-assoziierter Lymphozytopenie (aus der UAW-Datenbank). Deutsches Ärzteblatt, Jg. 106. Heft 47, 20.11.2009
3	Wozel, G, S Jahn: Biologics in der Dermatologie. 2. Aufl. UniMed Science, Bremen - London - Boston, 2006
4	Blauvelt A: T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. J Invest Dermatol 128:1064-1067, 2008
5	Bonnekoh B, R Böckelmann: Keratin 17 /interferon- $\gamma$ autoimmune loop as a vicious circle driving psoriasis pathogenesis. J Am Acad Dermatol 56:162, 2007
6	Bonnekoh, B, R Böckelmann, A Ambach, H Gollnick: Dithranol and dimethylfumarate suppress the interferon- $\gamma$ -induced up-regulation of cytokeratin 17 as a putative psoriasis autoantigen in vitro. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14: 217-225, 2001
7	Bonnekoh, B, R Böckelmann, AJ Pommer, Y Malykh, L Philipsen, H Gollnick: 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 20: 96-111, 2007
8	Bonnekoh B, R Böckelmann, AJ Pommer, H Hofmeister, L Philipsen, H Gollnick: 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 142: 437-448, 2007
9	Bonnekoh, B, H Gollnick: Psoriasis. In: AD Katsambas, TM Lotti (Eds): European Handbook of Dermatological Treatment. 2nd Edition, ISBN 3-540-00878-0, S. 433-450, Springer, Berlin, 2003
10	Bonnekoh, B, Y Malykh, R Böckelmann, S Bartsch, AJ Pommer, H Gollnick: Profiling lymphocyte subpopulations in peripheral blood under efalizumab treatment of psoriasis by multi epitope ligand cartography (MELC) robot microscopy. Eur J Dermatol 16: 623-635, 2006
11	Bonnekoh, B, AJ Pommer, R Böckelmann, H Hofmeister, L Philipsen, H Gollnick: Topo-proteomic in situ analysis of psoriatic plaque under efalizumab treatment. Skin Pharmacol Physiol 20: 237-252, 2007
12	Bonnekoh, B, AJ Pommer, R Böckelmann, L Philipsen, H Hofmeister, H Gollnick: In-situ-topoproteome analysis of cutaneous lymphomas: perspectives of assistance for dermatohistologic diagnostics by Multi Epitope Ligand Cartography (MELC). J Dtsch Dermatol Ges 6: 1038-1052, 2008
13	Bonnekoh, B, G Schmid-Ott, S Herold, S Sayegh-Jodehl, J Dierkes, H Gollnick: Interdisziplinäre Psoriasis-Schulung in Blockform für erwachsene Patienten: Ein Halbjahres-Follow-up. Hautarzt 57: 917-922, 2006

14	Finlay, AY, GK Khan: Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 19: 210-216, 1994
15	Gelfand JM, AL Neimann, DB Shin, X Wang, DJ Margolis, AB Troxel: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 296: 1735-1741, 2006
16	Gelfand JM, AB Troxel, JD Lewis, SK Kurd, DB Shin, X Wang, DJ Margolis, BL Strom: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol 143: 1493-1499, 2007
17	Gollnick, H, P Altmeyer, R Kaufmann, J Ring, E Christophers, S Pavel, J Ziegler: Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. Dermatology. 205: 46-53, 2002
18	Gollnick, H, B Bonnekoh: Psoriasis – Pathogenese, Klinik und Therapie. UNIMED-Science, Bremen/London/Boston, 377 Seiten, 2001
19	Gordon KB, BK Bonish, T Patel, CL Leonardi, BJ Nickoloff: The tumour necrosis factor- $\alpha$ inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. Br J Dermatol 153: 945-953, 2005
20	Griffiths CE: Psoriasis: future research needs and goals for the twenty-first century. Dermatol Clin 22: 493-499, 2004.
21	Löschmann, P-A, G Petersen, J Schulte: GCP-Standards für Prüfer und Sponsoren zur Durchführung klinischer Prüfungen unter Berücksichtigung der 12. und 14. AMG-Novelle und der GCP-Verordnung. CQC Verlag, 1. Auflage, Juli 2007
22	Lowes MA, AM Bowcock, JG Krueger: Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 445: 866-873, 2007
23	Menter A, A Gottlieb, SR Feldman, AS Van Voorhees, CL Leonardi, KB Gordon, M Lebwohl, JYM Koo, CA Elmets, NJ Korman, KR Beutner, R Bhushan: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 58: 826-50, 2008
24	Nickoloff BJ, JZ Qin, FO Nestle: Immunopathogenesis of psoriasis. Clin Rev Allergy Immunol 33: 45-56, 2007
25	Nast, A, I Kopp, M Augustin, KB Banditt, WH Boehncke, M Follmann, M Friedrich, M Huber, C Kahl, J Klaus, J Koza, I Kreiselmaier, J Mohr, U Mrowietz, HM Ockenfels, HD Orzechowski, J Prinz, K Reich, T Rosenbach, S Rosumeck, M Schlaeger, G Schmid-Ott, M Sebastian, V Streit, T Weberschock, B Rzany: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 4: Suppl. 2, 2006
26	Reich, K, U Mrowietz: Therapieziele bei der Behandlung der Psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges 5: 566-575, 2007
27	Schubert, W, B Bonnekoh, AJ Pommer, L Philipsen, R Böckelmann, Y Malykh, H Gollnick, M Friedenberger, M Bode, AWM Dress: Analyzing proteome topology and function by automated multi-dimensional fluorescence microscopy. Nat Biotechnol 24: 1270-1278, 2006
28	Sebök, B, B Bonnekoh, J Geisel, G Mahrle: Antiproliferative and cytotoxic profiles of antipsoriatic fumaric acid derivatives in keratinocyte cultures. Eur J Pharmacol. 270: 79-87, 1994



29	Sebök, B, B Bonnekoh, G Mahrle: IL-1 alpha-induced expression of ICAM-1 on cultured hyperproliferative keratinocytes: suppression by antipsoriatic dimethyl-fumarate. Int J Dermatol. 33: 367-370, 1994
30	Sebök, B, B Bonnekoh, R Vetter, I Schneider, H Gollnick, G Mahrle: The antipsoriatic dimethyl-fumarate suppresses interferon- $\gamma$ -induced ICAM-1 and HLA-DR expression on hyperproliferative keratinocytes. Quantification by a culture plate-directed APAAP-ELISA technique. Eur J Dermatol. 8: 29-32, 1998
31	Tzu J, Kerdel F: From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. Dermatol Ther 21: 131-41, 2008
32	Weisenseel, P, AV Kuznetsov, JC Prinz: Implementierung der S3-Leitlinie zur systemischen und UV-Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris durch einen Therapiealgorithmus. J Dtsch Dermatol Ges 8: 683-688, 2007