Abschlußbericht zur Klinischen Prüfung
(vom Juni/November 2014; Deutsch/Englisch-Version)

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

Name der Studie:
Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study)
- as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies
- as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T)

Deutsch-sprachiger Titel der Studie:
Psoriasis-Topoproteom unter Behandlung mit Ustekinumab (STELARA®)
- als eine interventionelle Beobachtungsstudie (Phase IV) innerhalb der zugelassenen Indikation und mit minimal invasiver Entnahme von Hautproben
- als eine wissenschafts-gesteuerte Investigator-initiierte Studie

EudraCT-Nummer: 2010-023901-36

Studien-Medikament (Prüfpräparat):
Ustekinumab: - „STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“
- „STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“

Prüfer und ITT-Autoren:
Prof. Dr. med. B. Bonnekoh, Leitender Oberarzt (Principal Investigator, LKP)
Prof. Dr. med. H. Gollnick, Klinikdirektor
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität, Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg; Tel. 49-391-67-15252; Fax: 49-391-67-15283
E-mail: bernd.bonnekoh@medizin.uni-magdeburg.de

Wissenschaftliche Mitarbeit im Schwerpunkt TPX-Analyse und Datenverarbeitung:
Dr. R. Böckelmann (Univ.-Hautklinik, Revotar, TPA Biotech - Magdeburg)

Prüfstelle (Ort der Durchführung des klinischen Studienteils):
Univ.-Hautklinik Magdeburg (s.o.)

Dittmittel-Geber: Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss

Zuständige Ethik-Kommission: Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät (dortige Nr. 146/10)

Zuständige Bundesoberbehörde:
Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Paul-Ehrlich-Str. 51-59, D-63225 Langen

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

Monitoring CRO: bioskin GmbH, Burchardstraße 17, D-20095 Hamburg

Sponsor im Sinne von §4 Abs. 24 des Arzneimittelgesetzes (AMG):
Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (vertreten durch Referat für Forschung, Herr Dipl.-Phys. S. Beust) mit vertraglicher Bevollmächtigung der Prüfer, die Sponsorpflichten als Vertreter des Sponsors auch im Außenverhältnis wahrzunehmen

Versicherung:
1) HDI Gerling Probanden-Versicherung
2) SV AG Hessen-Nassau-Thüringen Wege-Unfall-Versicherung

Audit: Klinische Studienzentrale / CSC der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (August 2013)

Abmeldung der klinischen Prüfung: am 14.02.2013 bei Bundesoberbehörde, Landesbehörde, Ethikkommission und CSC.

Magdeburg, den 26. November 2014

Prof. Dr. B. Bonnekoh, Ltd. OA

Kommentar: Verzögerungen in dem Berichtswesen erklären sich insbesondere durch mehrfache erkrankungsbedingte, jeweils mehrwöchige Dienstausfall-Zeiten des LKP (mit u.a. vier stationären Behandlungen und vier Operationen incl. Komplikationen im September 2013, im Mai 2014 sowie im Oktober/November 2014) mit entsprechendem Arbeitsaufstau und entsprechender Arbeitsüberlastung, allein schon aufgrund dessen vielfältigen Aufgaben in der täglichen Routine (Patientenversorgung und Lehre), zumal bei sehr beklagenswertem allgemeinen Personalmangel.

.

	Inhaltsverzeichnis

1.1	Zusammenfassung
1.2	Abstract
2	Methodik
2.1	Synopsis des Prüfplans
2.2	Flussdiagramm zum Ablauf der klinischen Prüfung
2.3	Topoproteomanalyse (Topoproteomics = TPX)
2.3.1	Topoproteomics: Prinzip und Rationale
2.3.2	Kryokonservierung der Hautbiopsien
2.3.3	Anfertigung von Gefrierschnitten
2.3.4	TPX-Prozessierung
2.3.5	TPX-Post-Prozessierung
2.3.6	Bibliothek der Antikörper für die TPX-Analyse
2.3.7	Biologische Bedeutung der detektierten Epitope
3	Ergebnisse – Klinischer Teil
3.1	Patienten-Kollektiv
3.1.1	Anzahl der Studienpatienten und Zeitraum der Studienmedikation
3.1.2	Demographische Basis-Daten
3.1.3	Komorbiditäten
3.1.4	Serum-Surrogatmarker für Psoriasis und mögliche Begleit-Konstitutionen
3.2	Klinische antipsoriatische Wirksamkeit
3.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
3.2.2	Physician Global Assessment (PGA)
3.2.3	Pruritus (= Juckreiz)
3.2.4	Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI)
3.2.5	Photodokumentation des Hautbefundes
3.3	Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung
3.3.1	Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild und Thrombozyten
3.3.2	C-reaktives Protein (CRP)
3.3.3	Eosinophiles Kationisches Protein (ECP)
3.4	Verträglichkeit und Sicherheit
3.4.1	„Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (= SUSAR)“ Kategorie
3.4.2	„Severe Adverse Event (= SAE)“ Kategorie
3.4.3	Vitalparameter
3.4.3.1	Herzfrequenz
3.4.3.2	Blutdruck
3.4.3.3	Körpergewicht
3.4.4	Laborparameter
3.4.4.1	Routine-Laborparameter
3.4.4.2	Antinukleäre Antikörper (ANA)
3.4.5	Adverse Events (Line Listing)
3.5	Komedikation
4	Ergebnisse: Topoproteom-Analyse
5	Literatur

1.1	Zusammenfassung

Fragestellung: Im Bezug auf die mittelschwere bis schwere Psoriasis und eine diesbezügliche Standard-Therapie mit dem IL23-Blocker Ustekinumab (Stelara®) sollte - mittels einer topoproteomischen Analyse von Hautbiopsien - psoriatische befallene Haut im Vergleich zu unbefallener Haut vor Therapiebeginn und im 24-wöchigen Therapieverlauf charakterisiert werden. Dabei zielte die topoproteomische Analyse auf Marker von Kapillaren, dendritischen Zellen, Makrophagen, T-Zellen, Keratinozyten und deren immunologische Aktivierung ab.

Methodik: Im Sinne einer Investigator-initiierten Phase-IV-Studie umfasste der Studienplan die monozentrische ein-armige Therapie von Psoriasis-Patienten mit Ustekinumab unter den Ein- und Ausschlusskriterien, wie sie der Zulassung des Medikaments entsprechen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Ustekinumab-„naiv". In Lokalanästhesie wurde jeweils eine 6-mm-Stanzbiopsie zum Zeitpunkt Baseline aus psoriatisch befallener Haut („affected psoriatic skin", APS) und unbefallener Haut („un-affected psoriatic skin", UPS) sowie zum Zeitpunkt Woche 4 (W4) und Woche 24 (W24) aus repräsentativen, ursprünglich bei Baseline befallenen Hautarealen entnommen, wie auch zum Zeitpunkt Woche 24 aus ursprünglich bei Baseline unbefallener Haut. Die topoproteomische Analyse erfolgte nach dem Prinzip der Multi Epitope Ligand Cartography mit einem Toponome Imaging Cycler. Dabei kam die Hautgewebe-adaptierte Anwendungsplattform zur Anwendung. Die entsprechenden Algorithmen erlauben eine bezüglich der Gewebetopographie des Hautorgans speziell adaptierte standardisierte Quantifizierung der Expression und Kolokalisation in der Einheit von PEN (Pixel Events Normalized in relation to 100 µm skin width).

Patientenkollektiv:
Demographie: Insgesamt wurden 16 Patienten/innen in die Studie eingeschlossen, wovon sich eine Patientin als ein Screening Failure erwies. Die Studienmedikation erfolgte dann bei n=15 Patienten/innen, die sämtlich alle 3 Injektionen der Ustekinumab-Studienmedikation zu den Zeitpunkten Baseline, Woche 4 und Woche 16 erhielten und in der 24-wöchigen Beobachtung zuzüglich einer 4-wöchigen Nachbeobachtung verblieben.
Die folgenden Aussagen beziehen sich nun auf diese 15 „informativen" Studien-Patienten/innen. Im einzelnen handelte es sich um 10 Männer und 5 Frauen. Das Lebensalter bei Studienbeginn betrug 45,3±15,8 Jahre (minimal 18 Jahre, maximal 71 Jahre). Dabei fand sich bei 12/15 Pat. eine sog Typ I Psoriasis, d.h. mit einer Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr. Eine Typ II Psoriasis fand sich ausschließlich bei Pat. männlichen Geschlechts (n=3). In der Gesamt-Kohorte betrug das Lebensalter bei Psoriasis-Erstmanifestation 27,3±12,3 Jahren, und die nachfolgende Krankheitsdauer der Psoriasis lag bei 18,0±9,3 Jahren.
Das Körpergewicht ergab sich mit 92,7±20,8 kg. Bei 2 Patienten und 2 Patientinnen betrug das Körpergewicht über 100 kg, so dass bei Ihnen zulassungsgemäß die Ustekinumab-Injektion mit 90 mg erfolgte, bei den übrigen Patienten (Körpergewicht ≤ 100 kg) mit 45 mg. Eine Erhöhung des Serum-Gesamt-IgE auf > 100 kU/L fand sich bei 5/15 Pat. als Hinweis für eine mögliche atopische Kodiathese.

Ergebnisse – Klinik:
Wirksamkeit: Bei den n=15 informativen Pat. wurde unter der Ustekinumab-Studienmedikation zwischen Baseline und Woche 24 ein Abfall des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) von 23,2±11,7 (Minimum 6,5, Maximum 47,6) auf 4,3±2,6 (Minimum 0,7, Maximum 12,1) beobachtet ($p < 0,0001$). Dies entsprach - bei prozentualer Normierung (im

Bezug auf einen PASI von 100% bei Baseline) - einer PASI-Abnahme auf 22,9±20,8% ($p < 0,0001$), im Sinne einer kumulativen PASI-77-Wirksamkeit (d.h. 77%ige Abnahme des PASI). Bei Woche 24 wurde ein individuelles PASI-75-Ansprechen (d.h. eine 75%ige Besserung des PASI) als ein anspruchsvolles Responder-Kriterium von 13/15 Pat. (87%) erreicht. Zwei Pat. mit einem individuellen PASI-26 bzw. individuellem PASI-30 waren somit als Non-Responder einzustufen. Auffälligerweise betraf bei beiden Non-Respondern die Psoriasis prädominant den Bereich des Kopfes/Capillitiums. Bei Woche 24 erreichten 13/15 Pat. (87%) einen PASI-50 und auch einen PASI-75 (s.o.), 9/15 Pat. (60%) einen PASI-80, 6/15 Pat. (40%) einen PASI-85, 3/15 Pat. (20%) einen PASI-90 und 0/15 Pat. (0%) einen PASI-100. Das PGA (Physician´s Global Assessment) des Psoriasis-Schweregrads betrug bei Baseline 3x sehr schwer und 12x schwer. Bei Woche 24 lag der PGA-Score dann bei 1x schwer, 3x moderat, 7x mild und 4x minimal. Dabei kam es in dem 24-wöchigen Beobachtungszeitraum um eine Abnahme der PGA-Psoriasis-Schwere um mindestens eine, zwei bzw. drei sowie um 4 Scoring-Stufe(n) bei 14/15 Pat. (93%), 12/15 Pat. (80%), 5/15 Pat. (33%) und 1/15 Pat. (7%).
Der Psoriasis-assoziierte Juckreiz fiel auf einer 10-fach geteilten visuellen Analogskala von 7,3±1,7 bei Baseline auf 1,8±2,4 bei Woche 24 ab ($p< 0,0001$). Gleichzeitig kam es zu einer Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität mit einer Abnahme des Dermatologic Life Quality Index (DLQI, Finlay & Kahn; Skala von 0 bis 30) von 18,3±7,1 (Baseline) auf 3,5±4,2 (Woche 24, $p < 0,0001$).
Ein möglicher Einfluß der Komedikation im Sinne einer diesbezüglichen artefiziellen Verstärkung des antipsoriatischen Effekts der Intervention durch die Ustekinumab-Studienmedikation ist ausgeschlossen.
Ein Literaturvergleich bezüglich der obig geschilderten antipsoriatischen Wirksamkeit von Ustekinumab in der Pirouette-Studie ist mit der Phoenix-Studie ($n > 1300$ Pat.) möglich. Und zwar in direkter Weise am ehesten für den Woche-28-Termin, bei allerdings etwas unterschiedlicher körpergewichts-adaptierter (Pirouette) vs. fixer niedriger bzw. hoher (Phoenix) Dosierungvon 45 bzw. 90 mg pro Injektionszeitpunkt: dabei zeigt sich mit dem Erreichen eines PASI-75 bei 87% der Pat. (Pirouette) vs. 71 bis 79% der Pat. (Phoenix) ein ähnlich starker antipsoriatischer Ustekinumab-Effekt.

Surrogat-Marker der Entzündung:
Im Vergleich von Baseline versus Woche 24 wurden die folgenden Entzündungs-Parameter im peripheren Blut untersucht: CRP (3,6±3,6 vs. 5,0±5,7 mg/L), Leukozyten (7,3±2,1 vs. 6,8±1,7 G/L), Lymphozyten (1,64±0,63 vs. 1,73±0,62 G/L), Monozyten (0,44±0,12 vs. 0,45±0,13 G/L), Granulozyten (5,17±1,70 vs. 4,59±1,16 G/L), segmentkernige Granulozyten (4,88±1,66 vs. 4,39±1,15 G/L), eosinophile Granulozyten (0,25±0,14 vs. 0,16±0,09 G/L), basophile Granulozyten (0,04±0,04 vs. 0,05±0,03 G/L), Thrombozyten (271±45 vs. 261±59 Gpt/L), Eosinophiles Kationische Protein (ECP, 14,01±8,51 vs. 12,62±4,99). Für die vorgenannten Parameter zeigte sich auf einem 5%-Signifkanz-Niveau kein Effekt, mit Ausnahme der eosinophilen Granulozyten ($p=0,0068$).

Verträglichkeit und Sicherheit
SUSAR/SAE-Reporting: Eine Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) trat nicht auf. Insgesamt wurden 5 Severe Adverse Events (SAE) beobachtet. Drei dieser SAEs traten in der Screening-Phase (also ohne Einwirken der Studienmedikation) und ohne bleibende Folgen auf. Auch bei den anderen beiden SAEs (Koloskopie unter stationären Bedingungen mit Diagnose einer Sigmadivertikulose sowie stationäre diagnostische Abklärung einer Anämie) war ein Kausalzusammenhang zur Studienmedikation zu verneinen. Dabei kam es in den beiden letztgenannten Fällen unter Fortsetzung der Ustekinumab-Medikation zur vollständigen Rückbildung der entsprechenden Symptome.

Vitalparameter: Im Vergleich zwischen Baseline und Woche 24 zeigte sich ein geringer Anstieg der Herzfrequenz von 71±9 auf 78±10 bpm (p=0,0186). Beim Blutdruck zeigte sich mit 124±9/79±5 (systolisch/diastolisch bei Baseline) vs. 128±18/80±10 (Woche 24) kein signifikanter Unterschied (p = 0,05), wie auch beim Körpergewicht mit 92,7±20,8 vs. 93,2±21,5 kg.
Blut-Routineparameter: Kein signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich zwischen Baseline und Woche 24 für den 1-Std.-Wert der Erythrozyten-Sedimentationsrate (syn. BSG), Natrium, Kalium, Creatinin, Harnstoff, ALAT, ASAT, γ-GT und Bilirubin.
Urin-Routineparameter: Kein signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich zwischen Baseline und Woche 28 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 kumulativ keine richtungsweisende Änderung erkennbar.

Antinukleäre Antikörper (ANA): Im intraindividuellen Vergleich zwischen Baseline und Woche 28 ergab sich kein Hinweis für eine Tendenz zur Serokonversion bzw. zum Anstieg eines vorbestehenden ANA-Titers.

Ergebnisse – Topoproteomics (TPX):

Zunächst wurde für die TPX-Analyse eine Antikörper-Bibliothek etabliert, welche die Detektion der folgenden Epitope erlaubte: CCR6, CD1a, CD1c, CD11a, CD11b, CD11c, CD117, CD123, CD14, CD15, CD163, CD24, CD206, CD207, CD209, CD3, CD31, CD36, CD303, CD4, CD45RA, CD45R0, CD56, CD68, CD8, CLA, Collagen Typ IV, Cytokeratin 14 (CK14), Faktor XIII, HLA-DR, IL-23 p19, IL-23R, Ki67, TNF-α.

Im Bezug auf das o.g. Patientenkollektiv und die entsprechende Ustekinumab-Therapie wurde für die Gesamthaut und deren Kompartimente (Epidermis, extrakapilläre Dermis, dermale Kapillaren) ein umfangreicher TPX-Image-Atlas und ein darauf basierendes TPX-Tabellarium mit entsprechenden graphischen Darstellungen zu den Einzel-Epitop-Expressionen und sämtlichen dualen Epitop-Kolokalisationen erarbeitet. Desweiteren wurden MotifFinder Analysen durchgeführt. Die Ergebnisdarstellung erfolgt in From eines elektronischen Addendums.

Die MotifFinder Analytik ergab unter den gewählten Bedingungen die folgenden TPX-Motive:

- für den Vergleich befallene vs. unbefallene Haut zum Zeitpunkt Baseline:
CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD207 -
CCR6 + / CD11a + / CD11b - / CD11c -
CCR6 + / CD45R0 + / CD4 + /CD11b - / CD11c -
CCR6 + / CD36 + / CK14 + / CD163 -
CD123 + / CD45RA + / CD11b -
CLA + / CD3 - / Kollagen Typ IV -
CD11c + / CK14 + / CD36 - / CCR6 -
CD11c + / HLA-DR + / CD11b - / CD207 -
CD45R0 + / CD11a + / CD11b - / CD117 -
CD11c + / CK14 + / CD1c -

- für den Vergleich befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline vs. repräsentative ursprünglich befallene Haut zum Zeitpunkt Woche 24:
CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD207 -
CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD11b - / CD207 -
CD11a + / CD14+ / CD3 -
CD11c + / CD14 + / CD3 -
CD206+ / CD68 -
HLA-DR + / CD11a + / CD8 -
HLA-DR + / CD11c + / CD14 + / CD4 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 +
HLA-DR + / CD209 + / CD4 +
CD11a + / CD117 - / CD8 -

- für die Trendanalyse des therapeutischen Ansprechens der befallenen Psoriasis-Haut von Baseline über Woche 4 bis zu Woche 24:
HLA-DR + / CD11c + / CK14 +
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD207 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD1a -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD36 –
HLA-DR + / CD11c + / CCR6 + / CD207 -

- für die Abgrenzung der Responder gegen die Non-Responder für die befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline:
CD8 +
CD3 + / HLA-DR + / CK14 + / CD11a -
CD3 + / HLA-DR + / CCR6 - / CD11a -
CD117 + / CK14 + / CCR6 - / Kollagen Typ IV -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CCR6 - / CD45R0 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CCR6 - / CD11b -
HLA-DR + / CK 14 + / CD117 - / CD36 -

1.2	Abstract

Objective: With regard to moderate to severe psoriasis and a corresponding standard treatment with the IL23-blocker ustekinumab (Stelara®) a topoproteomic analysis of skin biopsies was performed. For this purpose affected and unaffected psoriatic skin was studied before treatment and within its course for 24 weeks. The analysis focussed upon markers for capillaries, dendritic cells, macrophages, T-cells, keratinocytes and immunologic cell activation.
Methodology: In terms of an investigator-initiated phase IV protocol the study design comprised a monocentric one-arm treatment of psoriasis patients with ustekinumab under the inclusion and exclusion criteria, as they correspond to the approved label. The patients were ustekinumab-"naïve". Under local anesthesia a punch biopsy with 6 mm diameter was taken at baseline from affected psoriatic skin (APS) and unaffected psoriatic skin (UPS) and at week 4 and week 24 from representative, originally (i.e. at baseline) affected skin, as well at week 24 from originally unaffected skin. Topoproteome analysis followed the principle of multi epitope ligand cartography using a toponome imaging cycler and the skin tissue-adapted application platform. The corresponding algorithms relate to the special skin tissue topography and allow a standardized quantification of epitopes` expression and colocation in the unit of PEN (Pixel Events Normalized in relation to 100 µm skin width).

Patients´ cohort:
Demographics: A total of 16 patients were included in the study. One patient was a screening failure. Fifteen patients received study medication: they all got an injection of ustekiumab at baseline, week 4 and week 16, each, and stayed under the 24 weeks of observation with subsequent 4 weeks of follow-up. The following data relate to these 15 „informative" study patients. The gender ratio was 10 males / 5 females. Age at the begin of the study was 45.3±15.8 years (minimum of 18 years and maximum of 71 years). There was a so-called type I psoriasis (i.e. with its first manifestation in life before the age of 40 years) in 12/15 patients. A type II psoriasis was present in exclusively male patients (n=3). In the cohort of all patients the age at the first presentation of psoriasis was 27.3±12.3 years, and the subsequent duration of psoriasis was 18.0±9.3 years.
The body weight measured 92.7±20.8 kg. In 2 male and 2 female patients the body weight was beyond 100 kg, which needed an ustekinumab injection of 90 mg; in the other patients (with a body weight ≤ 100 kg) the ustekinumab dosage was 45 mg. The aforementioned body weight-adapted dosages were in conformity to the approved drug label.
A total serum-IgE > 100 kU/L was found in 5/15 patients as indication for the possible existence of an atopic co-constitution.

Results – Clinics:
Efficacy: Under the ustekinumab treatment from baseline to week 24 there was a decrease of PASI (psoriasis area and severity index) from 23.2±11.7 (minimum 6.5, maximum 47.6) to 4.3±2.6 (minimum 0.7, maximum 12.1; $p < 0{,}0001$). This corresponded to a relative decrease of PASI down to 22.9±20.8% ($p < 0{,}0001$), in the sense of a cumulative PASI-77-efficacy (i.e. 77% decrease of PASI in relation to 100% at baseline). At week 24 an individual PASI-75-response (i.e. a reduction of PASI by 75%) as an ambitious responder-criterium was reached by 13/15 patients (87%). Two patients with an individual PASI-26 and individual PASI-30 had to be categorized as non-responders. Noteworthy, in these two latter patients psoriasis affected predominantly the head and scalp loalization. At week 24 there were 13/15 (87%) patients reaching a PASI-50 and as well a PASI-75 (see above); 9/15 Pat. (60%) reached a

PASI-80, 6/15 Pat. (40%) a PASI-85, 3/15 Pat. (20%) a PASI-90 and 0/15 Pat. (0%) a PASI-100.
The PGA (Physician´s Global Assessment) of psoriasis severity was 3x very severe and 12x severe at baseline. At week 24 the PGA score was 1x severe, 3x moderate, 7x mild und 4x minimal. Thereby during the 24 weeks of observation a decrease of PGA-evaluated psoriasis severity occured by at least one, two, three and by four scoring steps in 14/15 patients (93%), 12/15 patients (80%), 5/15 patients (33%) and 1/15 patients (7%).
Psoriasis-associated itch dropped on a 10-fold-divided visual analogue scale from 7.3±1.7 at baseline to 1.8±2.4 at week 24 ($p< 0.0001$). Simultaneously there was a reduction of impairment of life quality with a decrease of Dermatologic Life Quality Index (DLQI, Finlay & Kahn; scale from 0 to 30) from 18.3±7.1 (baseline) to 3.5±4.2 (week 24, $p < 0.0001$).
An interference of the comedication in sense of a corresponding artificial increase of the antipsoriatic effect of the intervention by the ustekinumab study medication can be ruled out.
A comparison of the scientific literature with regard to the efficacy of ustekinumab in the current Pirouette study may be performed adressing the Phoenix study ($n > 1300$ patients). Such a comparison is possible in a direct manner preferredly for the week-28-visit, however given a slightly different body weight-adapted (Pirouette) vs. fixed low or high (Phoenix) drug dosage of 45 or 90 mg per injection time point: a similarly strong antipsoriatic efficacy of ustekinumab was evident with the achievement of a PASI-75 in 87% of patients (Pirouette) vs. 71 to 79% of the patients (Phoenix).

Surrogate markers of inflammation:
Comparing baseline vs. week 24 the following parameters were investigated in the peripheral blood: C-reactive protein (= CRP; 3.6±3.6 vs. 5.0±5.7 mg/L), leukocytes (7.3±2.1 vs. 6.8±1.7 G/L), lymphocytes (1.64±0.63 vs. 1.73±0.62 G/L), monocytes (0.44±0.12 vs. 0.45±0.13 G/L), granulocytes (5.17±1.70 vs. 4.59±1.16 G/L), polymorphonuclear granulocytes (4.88±1.66 vs. 4.39±1.15 G/L), eosinophilic granulocytes (0.25±0.14 vs. 0.16±0.09 G/L), basophilic granulocytes (0.04±0.04 vs. 0.05±0.03 G/L), platelets (271±45 vs. 261±59 Gpt/L), eosinophilic cationic protein (ECP, 14.01±8.51 vs. 12.62±4.99). For the aforementioned parameters there was no significant effect ($p =0.05$), with the exception of the eosinophilic granulocytes ($p=0.0068$).

Tolerance and safety:
SUSAR/SAE-Reporting: A Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) did not occur. A total of 5 Severe Adverse Events (SAE) were observed. Three of these SAEs occured in the screening phase (i.e. without any relation to study medication) and without any remaining sequel. With regard to the other two SAEs (colonoscopy with the diagnosis of a sigma diverticulosis and diagnostics of anemia, under inpatient-conditions each) a causal relationship to the study medication was denied. In the latter two cases the related symptoms reverted completely under continuation of the ustekinumab medication.
Vital parameters: In the comparison between baseline and week 24 there was a slight increase of heart frequency from 71±9 to 78±10 bpm ($p=0.0186$). For blood pressure there was no significant difference with 124±9/79±5 (systolic/diastolic at baseline) vs. 128±18/80±10 (week 24, $p = 0.05$), as it was the case for body weight with 92.7±20.8 vs. 93.2±21.5 kg.
Blood routine parameters: Comparing baseline and week 24 there was no significant difference for the erythrocyte sedimentation rate (1-hr.), sodium, potassium, creatinin, urea, ALAT, ASAT, γ-GT and bilirubin.
Urine routine parameters: No significant difference was observed in the comparison of baseline and week 28 for urobilinogen, pH and specific weight. At these time points the other semi-quantitatively and qualitatively measured urine parameters (bilirubin, keton bodies,

glucose, protein, erythrocytes/hemoglobin, nitrit/bacteria, leukocytes, colour, transparency) cumulatively did not show any substantial change.

Antinuclear antibodies (ANA): In the intraindividual comparison between baseline and week 28 there was no indication for a tendency of a serum conversion or an increase of a pre-existing ANA titre.

Results – Topoproteomics (TPX):

For the TPX-analysis an antibody library was established, which allowed the detection of the following epitopes: CCR6, CD1a, CD1c, CD11a, CD11b, CD11c, CD117, CD123, CD14, CD15, CD163, CD24, CD206, CD207, CD209, CD3, CD31, CD36, CD303, CD4, CD45RA, CD45R0, CD56, CD68, CD8, CLA, Collagen Typ IV, Cytokeratin 14 (CK14), Factor XIII, HLA-DR, IL-23 p19, IL-23R, Ki67, TNF-α.

In relation to the above mentioned cohort of patients and the corresponding ustekinumab treatment we established for the total skin tissue and its compartments (epidermis, extracapillary dermis, dermal capillaries) a vast TPX image atlas and a resulting TPX tabellarium with corresponding graphics for all expressions of single epitopes and dual colocated epitopes. Additionally MotifFinder analyses were performed. These TPX-data are presented in the form of an electronic addendum.

MotifFinder analysis revealed under the chosen conditions the following TPX motifs:

- for the comparison of affected vs. unaffected skin at baseline:
CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD207 -
CCR6 + / CD11a + / CD11b - / CD11c -
CCR6 + / CD45R0 + / CD4 + /CD11b - / CD11c -
CCR6 + / CD36 + / CK14 + / CD163 -
CD123 + / CD45RA + / CD11b -
CLA + / CD3 - / collagen type IV -
CD11c + / CK14 + / CD36 - / CCR6 -
CD11c + / HLA-DR + / CD11b - / CD207 -
CD45R0 + / CD11a + / CD11b - / CD117 -
CD11c + / CK14 + / CD1c -

- for the comparison of affected skin at baseline vs. originally affected skin at week 24:
CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD207 -
CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD11b - / CD207 -
CD11a + / CD14+ / CD3 -
CD11c + / CD14 + / CD3 -
CD206+ / CD68 -
HLA-DR + / CD11a + / CD8 -
HLA-DR + / CD11c + / CD14 + / CD4 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 +
HLA-DR + / CD209 + / CD4 +
CD11a + / CD117 - / CD8 -

- for the trend analysis of treatment response of affected skin from baseline over week 4 to week 24:
HLA-DR + / CD11c + / CK14 +
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD207 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD1a -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD36 –
HLA-DR + / CD11c + / CCR6 + / CD207 -

- for the discrimination of responders vs. non-repsonders for affected skin at baseline:
CD8 +
CD3 + / HLA-DR + / CK14 + / CD11a -
CD3 + / HLA-DR + / CCR6 - / CD11a -
CD117 + / CK14 + / CCR6 - / Kollagen Typ IV -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CCR6 - / CD45R0 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CCR6 - / CD11b -
HLA-DR + / CK 14 + / CD117 - / CD36 -

2	Methodik

2.1	Synopsis des Prüfplans (als Zitat/Excerpt aus dem Studien-Protokoll)

A.1 Abstract

Ustekinumab (STELARA™) is a s.c. administered biologic drug blocking IL-23 and related Th1/Th17 cell reactions. The drug has been approved in Europe in January 2009 as a second-line treatment of moderate to severe plaque-psoriasis. The treatment is characterized by a strong anti-psoriatic efficacy and an advantageous tolerability. In front of this background the objective arises of a possible future widening of the drug`s indication with respect to i) other subtypes of psoriasis (i.e. pustular, erythrodermic, arthritic, juvenile), ii) other T-cell-dominated dermatoses and iii) even non-dermatologic chronic-inflammatory diseases. Moreover, it seems to be relevant to understand why some psoriasis patients, although a minor part of only about 5%, do not respond sufficiently in terms of true ustekinumab-non-responders.

In the given context the aim of this investigator originated proposal / investigator initiated study (trial) is to gain further insight into the mode of action of ustekinumab in psoriasis (as an immunologic model disease for T-cell-mediated (pseudo-)autoimmunity) by innovative multi-epitope-ligand-cartography (MELC). This technique uniquely allows by means of a so-called Toponome-Imaging-Cycler (TIC) to read out up to at least 100 epitopes in one and the same skin tissue section. Thereby critical sub-cellular epitope colocalisations (so-called combinatorial molecular phenotypes, CMP) are identified in a cyto- and histo-topographic matrix as topoproteome signatures or combinatorial defined biomarkers. The authors have successfully introduced this methodology of topoproteomics (TPX) by the development of appropriate antibody libraries and skin tissue-relevant algorithms to the field of dermatological research during the last years. These experimental analyses are performed in a scientific cooperation between the clinic for dermatology of the Otto-von-Guericke-University Magdeburg and Revotar Biotech GmbH owing exclusive TPX expertise.

The project is intended as a monocentric clinical study, phase IV, according to AMG/GCP-V which involves a total of 15 psoriasis patients to be treated with STELARA™ over 24 weeks strictly “in-label”, i.e. in all relevant aspects (indication, contraindications, dosing etc.) completely within the approved label. The course of the treatment will be documented over a total of 9 visits with regard to clinical efficacy by PASI, PGA, DLQI, itch-score and photographs. Tolerability and safety will be controlled by taking the patient`s history, physical examinations incl. vital parameters (heart frequency, blood pressure, body temperature, body weight) and monitoring of appropriate laboratory parameters.

Main objective is the TPX-analysis of skin tissue of n = 12 informative patients under this standard treatment of psoriasis with STELARA™ by taking per patient 5 6-mm-punch biopsies (about 8 mm deep) in local anesthesia, i.e. before the beginning of the treatment from involved and uninvolved psoriatic skin, at weeks 4 and 24 from originally involved skin (representative areas) and at week 24 from uninvolved skin. A follow-up will take place as the final visit at week 28, when the STELARA™ treatment may facultatively be continued.

Overall, it is anticipated that the project will provide important new data upon cell subpopulations (especially T cells and dendritic cells), inflammatory cell and cytokine networks as well as putative autoantigen trafficking mechanisms which are targeted directly and indirectly by ustekinumab in this context of plaque psoriasis. These data are assumed to be of future major relevance for i) prediction of ustekinumab-responders and ustekinumab-non-responders, ii) a possible widening of the drug´s indication and iii) a deepened understanding of the basic mechanisms of psoriasis etiopathogenesis in general.

A.2 Zusammenfassung

Ustekinumab (STELARA®) ist ein subkutan zu applizierendes Medikament aus der Klasse der sogenannten Biologics, welches IL-23 und diesbezügliche Th1/Th17-Zell-Reaktionen blockiert. Das Medikament wurde in Europa im Januar 2009 zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Erwachsener, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (d.h. als eine Second-Line-Therapie). Die Behandlung ist charakterisiert durch eine starke anti-psoriatische Wirksamkeit und eine vorteilhafte Verträglichkeit. Vor diesem Hintergrund ergibt sich die Frage, ob zukünftig die Indikation des Medikamentes sich ausweiten könnte, und zwar hinsichtlich i) anderer Subtypen der Psoriasis (d.h. pustulöse, erythrodermische, arthritische, juvenile Formen), ii) anderer T-Zell-dominierter Dermatosen und iii) sogar nicht-dermatologischer chronisch entzündlicher Erkrankungen. Darüberhinaus erscheint es relevant, zu verstehen, warum einige Psoriasis-Patienten nicht suffizient ansprechen im Sinne von echten Ustekinumab-Non-Respondern, wobei es sich hierbei aber nur um einen kleinen Anteil von etwa 5% handelt.

In diesem Kontext ist es das Ziel dieses Antrags bzw. dieser Investigator-initiierten Studie (= Investigator Initiated Study/Trial = IIS/IIT) einen vertieften Einblick in den Wirkungsmechanismus von Ustekinumab bei der Psoriasis zu gewinnen, welche als eine Modell-Erkrankung für T-Zell-mediierte (Pseudo-) Autoimmunität gilt. Dabei kommt die innovative Multi-Epitop-Liganden-Cartographie (MELC) zur Anwendung. Diese Technik erlaubt in einzigartiger Weise mittels eines Toponome-Imaging-Cycler (TIC) bis zu mindestens 100 Epitope an ein und demselben Gewebeschnitt auszulesen. So können kritische subzelluläre Epitop-Kolokalisationen (sog. combinatorial molecular phenotypes, CMP) in der cyto- und histo-topographischen Matrix als Topoproteom-Signaturen bzw. kombinatorisch definierte Biomarker identifiziert werden. Die Autoren haben in den letzten Jahren diese Topoproteomics-Technologie (TPX) inaugurativ erfolgreich in die dermatologische Forschung eingeführt, indem geeignete Antikörper-Bibliotheken und Hautgewebe-spezifische Auswerte-Algorithmen entwickelt und etabliert wurden. Diese experimentellen Analysen werden in einer wissenschaftlichen Kooperation zwischen der Klinik für Dermatologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und der Revotar Biotech GmbH mit einer exklusiven Expertise durchgeführt.

Das Projekt ist als eine monzentrische klinische Studie (Phase IV) konzipiert, gemäß AMG/GCP-V. Dabei werden insgesamt 15 Psoriasis-Patienten eingeschlossen, die mit STELARA® über 24 Wochen strikt innerhalb der zugelassenen Indikation behandelt werden, wobei sich dies auf sämtliche relevante Aspekte (Indikation, Kontraindikationen, Dosierung etc.) bezieht. Der Behandlungsverlauf wird über eine Gesamtzahl von 9 planmäßigen Visiten dokumentiert. Dabei werden bezüglich der Therapiewirksamkeit die folgenden Parameter erfasst: Psoriasis Area and Severity Index (= PASI), Physician Global Assessment (= PGA), Dermatology Life Quality Index (= DLQI), Juckreiz-Score (visuelle Analog-Skala), ergänzt um eine - durch Auslassung der Gesichtsregion - anonymisierte Photodokumentation. Gleichzeitig werden die Verträglichkeit und Sicherheit kontrolliert durch Erhebung der Anamnese bzw. Zwischen-Anamese, körperliche Untersuchungen einschließlich der sog. Vital-Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur, Körpergewicht) und eine Bestimmung der entsprechenden Labor-Werte.

Die Hauptzielgröße ist die TPX-Analyse von Hautgewebe von n = 12

informativen Patienten unter dieser Standard-Behandlung der Psoriasis mit STELARA®. Zu diesem Zweck werden in örtlicher Betäubung pro Patient insgesamt 5 im horizontalen Durchmesser 6 mm große und etwa 8 mm tiefe zylinderförmige Stanz-Biopsien entnommen: unmittelbar vor Therapiebeginn aus befallener und unbefallener Haut, zu den Zeitpunkten Woche 4 und Woche 24 aus ursprünglich befallener Haut (für das Therapieansprechen repräsentatives Areal) sowie zu dem Zeitpunkt Woche 24 aus ursprünglich und aktuell unbefallener Haut. Ein Follow-up findet bei der letzten Visite zum Zeitpunkt Woche 28 statt, wobei dann die Behandlung mit STELARA® fakultativ fortgesetzt werden kann.

Insgesamt wird antizipiert, dass das Projekt wichtige neue Daten erbringen wird bezüglich von Zell-Subpopulationen (insbesondere T-Zellen und dendritische Zellen) sowie deren Netzwerken einschließlich des Zytokin-Signaling und Trafficking putativer Autoantigene, und zwar als direktes und indirektes Target von Ustekinumab bei der Plaque-Psoriasis. Diese Ergebnisse sind zukünftig von hoher Relevanz für i) die Prädizierbarkeit von Ustekinumab-Respondern und Ustekinumab-Non-Respondern, ii) eine mögliche Ausweitung der Indikation des Medikaments und iii) ein allgemein besseres Verständnis der basalen Mechanismen der Ätiopathogenese der Psoriasis.

B. Background and Rationale

B.1 Disease and indication to be treated: psoriasis

The study relates to psoriasis as a chronic-relapsing inflammatory erythrosquamous skin disease which affects about 2 to 3 % of the European population in varying degrees of severity. It is estimated that 20 to 40% of psoriasis patients are afflicted by a moderate to very severe degree of disease expression. Major predilection sites of psoriasis are the scalp and the extensor aspects of knees and elbows. Psoriasis manifestation and eruption is coupled to itching in more than 50 %. Psoriasis may affect also the nails and in at least 10% the joints in terms of a sero-negative psoriatic arthritis and enthesitis. Moreover, psoriasis has been recognized as coinciding with co-morbidities such as the metabolic syndrome.

Given these facts, psoriasis has a significant immediate disease burden as well as a psycho-social and economic impact and may even mean a reduction of total life time expectancy due to coincidence with cardiovascular diseases of fatal outcome.

Established instruments for evaluation of disease severity are Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Physician´s Global Assessment (PGA) and Dermatology Life Quality Index (DLQI).

B.2 Current methods of psoriasis treatment

All aspects of treatment of psoriasis are very much influenced by the knowledge about its etiopathogenesis. Currently psoriasis is considered to be a T-cell-dominated immune disease. It is proposed that the cascade of underlying molecular events is initiated by a first stimulus (e.g. a microbiological signal and/or a putative autoantigen possibly with cross-reactivity) which is presented in the epidermo-dermal compartment of the skin by antigen presenting cells to T cells. This leads by the engagement of key cytokines, i.e. TNF-alpha and IL-23, over a Th17-cell-involvement to the secretion of effector cytokines alike IL-22, which induce hyperproliferation and disturbed differentiation of keratinocytes. These phenomena give rise to acanthosis and hyperparakeratosis as well as dilatation and elongation of dermal blood capillaries which is the histological reflection of the clinical signs of skin thickening, desquamation and redness. It is prompting to speculate, that the degree of skin inflammation may be positively correlated with the degree of exposure of the above-mentioned first stimulus (i.e. autoantigen) allowing the hypothesis of a positive feed back mechanism (i.e. vicious circle). Noteworthy, psoriasis seems to be both 1) a skin disease, due to the obvious organ-specificity of the first stimulus, as well as 2) a systemic disease.

The latter seems to hold true due to i) the whole-body trafficking of inflammatory cells (especially lymphocytes) and ii) the direct or indirect impact of whole-body microbial and non-microbial pro-inflammatory factors upon the blood and lymph compartement as well as the skin tissue.

Today, the treatment of psoriasis comprises mainly the following 4 classes of modalities: topical agents, (balneo-)phototherapy, conventional systemic treatment and biologics.

Topical treatment includes medium to high potent steroids (which despite the critical risk/benefit profile have a market-dominating position), vitamin D and derivatives (exerting a specific, but only moderate anti-psoriatic efficacy), dithranol (with a strong and sustained efficacy being hampered and mostly restricted to in-patient conditions by its complicate application, irritative and staining potential), tazarotene (with an only modest efficacy coupled to irritation) and tar (which is nowadays mostly regarded obsolete due to potential carcinogenicity). Topical agents are used as monotherapy for minimal, mild and moderate psoriasis manifestations, and in a variety of combination treatment schedules also for more severe manifestations.

Phototherapy is usually performed as i) UV-B-treatment (ideally 311 nm narrow band) with and without bathing in high concentrated salt solutions (15 to 30 %) or as ii) P(soralen)-UVA-treatment in its systemic or topical version. There is an indication for phototherapy in moderate to severe manifestations of psoriasis where topical treatment alone is not effective enough. In general, phototherapy is somewhat limited under out-patient conditions by logistic needs as the patient will have to visit correspondingly equipped UV-facilities several times weekly. The issue of iatrogenic photocarcinogenicity has been raised in the context of systemic P-UVA treatment.

Conventional anti-psoriatic system therapy comprises methotrexate, retinoids, ciclosporin and fumarates. All these modalities find their indication in moderate to severe cases of psoriasis and are limited in their application by distinct organ toxicities. The corresponding most common and relevant adverse events are i) hepato- and nephro-toxicity as well as myelosuppression with methotrexate, ii) hepatotoxicity, hyperlipidemia and prolongated teratogenicity with retinoids, iii) nephrotoxicity and induction of arterial hypertension with ciclosporin, and iv) gastrointestinal disturbances, flush reactions, nephrotoxicity and haematological alterations with fumarates. Overall, among these drugs it is only fumarates bearing the potential for long term, continuous treatment for more than two to three years under the precondition of an individually acceptable tolerability.

The treatment of psoriasis has been revolutionized by the approval of biologics as antipsoriatic agents. In contrast to the aforementioned treatment modalities with rather pleiotropic points of interference with the pathogenetic cascade of psoriasis, biologics exert their mode of action by being directed distinctively to defined molecular targets pivotal for the disease. Thus, on theoretical grounds and meanwhile in practice, biologics offer the potential of a highly optimized ratio of efficacy (benefit) and adverse events (risk). This allows the perspective of standard long-term treatment of psoriasis circumventing the inevitable disease relapses known from the traditional treatment-on/-off strategy generally practiced in the pre-biologic era. Moreover, biologics are characterized by a mostly very convenient ease of application by s.c. injections in time intervals from twice a week (etanercept, see below) to once every twelve weeks (ustekinumab).

Briefly, the antipsoriatic biologics approved in Germany are TNF-alpha-blockers (i.e. etanercept, adalimumab, infliximab, the latter to be administered by an i.v. route) and the IL-12/-23-blocker ustekinumab. These agents are indicated - as second-line systemic treatment modalities - for patients with moderate to severe psoriasis under the condition that a treatment with ciclosporin, methotrexate or P-UVA has failed or is contra-indicated for individual reasons. There is a special situation for golimumab which is explicitely approved only for the treatment of psoriatic arthritis, but not psoriasis, yet thereby effective. Despite of the generally favourable benefit/risk-ratio of these biologics, measures of precaution, contraindications and rare adverse events have to be considered. So, at the initialization of any antipsoriatic biologic treatment a latent tuberculosis has to be excluded by appropriate diagnostics (tuberculosis skin testing, chest X-ray not older than 6 months).

B.3 Previous data concerning ustekinumab as study drug

Due to EMEA approval ustekinumab reached the German market in January 2009 for the treatment of plaque psoriasis in adult patients.

In the aforementioned spectrum of antipsoriatic drugs it is ustekinumab which as a biologic has a special position due to its unique IL12/23-centred mode of action and its long half-life-time allowing a uniquely long maintenance dosing interval of 12 weeks. Moreover, in a recent head-to-head-study there was a superior efficacy of ustekinumab in a standard dosage of 45 mg every 12 weeks (subsequent to the initial induction phase with administration at 4 weeks after baseline) as compared to etanercept in a high dosage of 2 x 50 mg per week [ACCEPT study].

Under ustekinumab in the dosage of 45 mg (and of 90 mg with a body weight > 100 kg) at baseline, after 4 weeks and then every 12 weeks there was a PASI-75-response in 67% and 71% of the patients at 12 and 28 weeks after treatment onset [PHOENIX 1 study]. Under these conditions the tolerability was excellent with a low rate and low quality of adverse events on the placebo level. The overall-rate of psoriasis patients not showing a sufficient treatment response (so-called ustekinumab-non-responders) is estimated to be around 5%.

B.4 Reasons why the study should be conducted

I) Given the strong and safe anti-psoriatic efficacy of ustekinumab it seems accessible, that the indication of the drug could get extended. Taking apart aspects of costs` reimbursement the following extensions of the indication for ustekinumab could be envisioned:

a) first-line-treatment,
b) treatment of non-adults,
c) treatment of non-plaque-psoriasis (especially psoriatic arthritis, pustular psoriasis, anatomical location-determined subforms, e.g. psoriasis exclusively of palms and soles),
d) treatment of less severe forms of psoriasis.

II) The ustekinumab-non-responder-rate of about 5% points to the microheterogeneity of psoriasis. This is highly plausible considering psoriasis as a complex immunohereditary disease with various modes of familiarity and associated genome loci. With respect to the hypothesis of psoriasis as a T-cell-driven auto-immune disease the individually varying MHC inventory would explain plausibly the theoretical existence of interindividually different psoriasis-auto-antigens.

III) Moreover, it has to be underlined that psoriasis in the field of dermatology, but also generally in medicine may be regarded as a model disease for T-cell- and Th17-dominated (auto-) immune disturbances. It may be anticipated, that the treatment principle of IL-12-/-23-blockade might be transferred successfully to other diseases. In this context a case report of our group (submitted as an abstract to the Psoriasis Congress Paris 2010) should be mentioned showing the observation of a slow, but steady remission of pityriasis rubra pilaris during more than 6 months of ustekinumab treatment.

In front of this background it seems to be promising to extend the current knowledge about the molecular and cellular mode of action of ustekinumab in psoriasis for the purpose of identifying combinatorial biomarkers (topoproteome signatures, see below) which may allow in the future i) to pioneer and assist possible indication extensions and ii) to develop treatment response prediction criteria. Moreover, the study will deepen the insight into basic mechanisms of etiopathogenesis of psoriasis which until now is not yet understood in full detail. Overall, the project will contribute to the gain of complex scientific knowledge allowing to develop more efficient, more safe and more practicable treatment strategies for psoriasis patients in the future.

B.5 Topoproteome analysis

The topoproteome is defined as the spatial location and co-location of protein determinants in defined subcellular micro-units of cells and tissues. Functional interactions and networks of peptides and proteins may be analyzed by reading out the topoproteome,

which is a promising innovative research strategy called topoproteomics (TPX).

A central TPX technology is multi-epitope-ligand-cartography (MELC) which is performed in a roboterized manner by a Toponome-Imaging-Cycler (TIC).

Briefly, with the dermatological application platform of MELC/TIC methodology a skin tissue section undergoes an iterative automatized cycle of 1) incubation with a fluorophore-labelled antibody, 2) signal detection by fluorescence microscopy, and 3) soft bleaching. The skin section is used as a bio-chip and subdivided into topographic micro-units defined by the pixel matrix of the recording CCD camera system, relative to a given objective magnification. A pixel equals 450 x 450 nm^2 with a 20x objective. Fluorescence signals are recorded by a computer-automated microscope and camera. Subsequent trinarization (as a 0/1/2 code), point-precise alignment, overlay and computerized analysis of electronically filed image data enable positive and negative spatial co-expression of multiple epitopes to be detected in a pixel-based way as “combinatorial molecular phenotypes” (CMPs) and topoproteome or TPX signatures. The dimension used for evaluation of CMPs is Pixel Events Normalized (PEN) to 100 µm of horizontal skin width.

During the last years a research project between the clinic for dermatology (B. Bonnekoh, R. Böckelmann, H. Gollnick) of the Otto-von-Guericke-University Magdeburg and campus-allocated biotech companies (now Revotar Biotech GmbH, CEO Dr. M. Pöhlchen, being in charge) allowed the development of an advanced application platform of MELC/TIC technology for research issues. Recently the unique advantages and perspectives of this skin research-related application platform of MELC/TIC technology have inauguratively been shown and published by the author´s research group with regard to i) identification of treatment-relevant marker combination, ii) the monitoring of psoriasis treatment in drug trials, and iii) the detection of combinatorial parameters being potentially predictive for treatment response and non-response. Meanwhile, it is feasible to investigate up to at least one hundred epitopes in one MELC/TIC run in a single skin section.

A special feature of our technology is multivariate in situ gating allowing i) the identification, quantification and visualization of cell subpopulations at various states of differentiation and activation by complex marker combinations, namely in ii) the skin microcompartments (e.g. epidermis, extravascular dermis, dermal vessels).

In a short time MELC/TIC robot technology has gained the recognition by the scientific community as a break-through in multiplex immunohistology opening for the first time the avenues of high-resolution as well as high-content TPX.

B.6 Selection of dose, regimen and treatment duration as an “in-label study”

The study will be performed exactly within the approved label status with regard to indication, contraindications and all treatment modalities (dosage). These conditions are selected as the currently proven optimum with regard to efficacy, safety and practicability.

- Ustekinumab will be used in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who have undergone ciclosporin, methotrexate or P-UVA treatment or who have corresponding contraindications or intolerances.
- Ustekinumab will be applied in a dosage of 45 mg s.c. (90 mg with patients of more than 100 kg body weight) at baseline, week 4 and week 16. The TPX observation will end at week 24 and the study after 4 weeks of follow-up at week 28.

C Objective

• Specific goal to be reached by the study

Description of TPX signatures of psoriatic skin tissue for treatment response to ustekinumab in psoriasis patients.

• Hypothesis to be answered by the study

Treatment response to ustekinumab in psoriasis patients to be reflected by defined TPX signatures.

C.1 Study Design

• Prospective, open, one-arm, placebo-uncontrolled, monocentric study.

• Treatment for 24 weeks with STELARA™ strictly within approved label with regard to indication, contraindications and dosing ("in-label").
• Administration of STELARA™ 45 mg (or 90 mg with body weight > 100 kg, respectively) at baseline, week 4 and week 16.
• The TPX observation ends at week 24. The study finishes after 4 weeks of follow-up at week 28.
• The STELARA™ treatment may be continued after this study time of 28 weeks depending upon individual efficacy, tolerability and patient´s consent.
• Clinical effectiveness will be evaluated by PASI, PGA and itch score with additional photo documentation as well as DLQI at baseline, weeks 2, 4, 6, 16, 24, 26 and 28.
• For the patient´s safety tuberculosis and any other relevant severe infection (especially HIV infection, viral hepatitis B and C) will be excluded before initiation of study treatment. Safety will be evaluated by i) explorating the patient´s history and ii) physical examination incl. vital parameters (heart frequency, blood pressure, body weight, body temperature) at all visits and by iii) determination of routine laboratory parameters at screening, base line and subsequent regular visits at weeks 4, 16, 24, 28, and at any time if needed.
• Topoproteome analysis (TPX) will be performed in skin biopsies being taken before the beginning of STELARA™ treatment and at weeks 4 and 24.
• With regard to the correlation of clinical data and TPX data the core treatment and study time is 24 weeks, because the last biopsy will be taken at week 24 after the beginning of STELARA™ treatment. Thus the final study visit at week 28 has the character of a follow-up-visit.

C.2 Study Population

• ***Target group of the study***

Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who have undergone ciclosporin, methotrexate or P-UVA treatment or who have corresponding contraindications or intolerances. The inclusion and exclusion criteria follow the approved label status of STELARA™.

• ***Number of patients planned to be included***

By including a total number of n = 15 patients there will be – assumed a reasonable drop-out-rate of not more than 20% - a number of at least n = 12 informative patients to be reached who have been treated and followed over the total study time of 28 weeks and thereby fullfill the criteria of a STELARA™/ustekinumab treatment responder. All informative patients having undergone skin biopsies at baseline, week 4 and week 24 will be included into the TPX analysis.

• ***Number and localization of study sites***

The study is planned as a monocentric study. The localization of the study site is the clinic and policlinic for dermatology and venereology (director Prof. Dr. H. Gollnick), Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg, Germany.

C.3 Study Procedures

• ***Skin biopsies for TPX analysis***

Skin biopsies for TPX analysis will be taken as punch biopsies with a diameter of 6 mm in local anesthesia before the beginning of STELARA™ treatment (from involved and uninvolved skin) and at week 4 and week 24 (from originally involved skin) and at week 24 (from uninvolved skin).

• ***TPX analysis***

Topoproteome (TPX) analysis will be performed in scientific cooperation with Revotar Biotech GmbH, Magdeburg (CEO Dr. Martin Pöhlchen; scientific contact Dr. Raik Böckelmann, 50:50 clinic for dermatology / Revotar) as a subsidiary company of Revotar Biopharmaceuticals AG 16761 Hennigsdorf/Berlin. Revotar Biotech GmbH is an exclusive provider of TPX services and located in the campus of the university clinics Magdeburg (ZENIT II Technology Parc, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg). The TPX-measurements and anlyses will be performed under the immediate scientific directive, supervision and

responsibility of the authors of this study protocol (B. Bonnekoh, H. Gollnick).

• ***Procedures planned to be done with the patients to determine safety parameters***

In order to exclude an inactive tuberculosis a tuberculin skin test and a chest X-ray, otherwise not being done during the last 6 months, will be performed before the beginning of STELARA™ treatment. Peripheral venous blood will be drawn for the determination of routine safety laboratory parameters at screening, baseline and at weeks 4, 16, 24 and 28 after the beginning of STELARA™ treatment.

• ***Number of scheduled visits***

There is a total of 6 scheduled - major - visits, i.e. visits at screening, baseline, week 4, week 16, week 24, and week 28 after the beginning of STELARA™ treatment.

Moreover, for the purpose of taking out the surgical sutures of the skin biopsies there will be 3 additional - minor – visits at 12 to 16 days after having taken the biopsy(ies), each, i.e. at week 2, week 6 and week 26.

Thus, overall there is a number of 9 scheduled visits for each study participant running the whole study.

C.4 Criteria for efficacy assessment

• ***Instruments***

Clinical efficacy will be determined by PASI, PGA, DLQI and itch score.

• ***Evaluation***

- Ustekinumab treatment response will (/ may) be defined as reaching a PASI-50 at week 12 and a PASI-75 at week 24.
- Ustekinumab non-responders are (/ may) be defined as patients with a treatment response < PASI 40 at week 12 and/or < PASI 50 at week 24.

C.5 Criteria for inclusion, exclusion and premature discontinuation (safety assessment)

• ***Inclusion criteria***

- According to approved label status of STELARA™: adult patients (i.e. age of more than 18 years) with moderate to severe plaque psoriasis, who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate or PUVA.
- No pre-treatment with STELARA™ in the patient´s history.
- The patient is able to understand the study and capable to give informed consent.
- Written informed consent.
- PASI of more than 10, or involvement of body surface by psoriasis for more than 10 %, or DLQI (according to Finlay & Kahn) of more than 10.
- Exclusion of an active or latent tuberculosis by negative tuberculosis-skin-test (negative Tbc Elispot blood test, respectively) and chest x-ray (not older than 6 months).
- Consideration of the following wash-out-intervals before the start of study medication:
  i) 2 weeks for antipsoriatic topical drugs (vitamin D and analogues, dithranol, corticosteroids, tar, tazarotene),
  ii) 4 weeks for conventional antipsoriatic systemic drugs (ciclosporin, methotrexate, fumarates, acitretin),
  iii) 4 weeks for uv-treatment,
  iv) 3 months for etanercept, infliximab, adalimumab, and golimumab,
  v) 6 months for any investigational compound / drug
- In case of treatment with a beta-blocker, ACE-inhibitor, anti-malaria drug (resochin), interferon or lithium: stable medication with these agents for at least 12 weeks before the beginning of the study medication.
- No foreseeable necessity for vaccination with a live-vaccine during 4 weeks before

the beginning of the study medication, during 28 weeks of study and during 12 weeks afterwards.
- Willingness to keep natural sun light exposure adequately constant and to avoid the use of artificial uv exposition (solarium).
- Use of anticonception in female study participants under study medication up to 15 weeks after the last injection.

• Exclusion criteria

According to approved label status of STELARA™:
- Hypersensitivity against the active compound (i.e. ustekinumab) or any other compound of STELARA™.
- Clinical relevant active infections.
- Malignancies of recent relevance.
- Intake of immunosuppressive agents / drugs.
- Vaccination with live-vaccines.
- Pregnancy.
- Breast feeding.

• Absolute criteria for premature discontinuation of study medication
- Clinically significant worsening of disease, defined as an increase of PASI > 25% as compared to the beginning of study medication.
- Grade 3 systemic toxicity.
- Grade 4 adverse event or a serious adverse event thought to be related to study medication.
- Serious infection (grade 3) incl. sepsis syndrome with hypotension.
- Withdrawal of consent.
- Need for vaccination with live-vaccine.
- Occurrence of pregnancy.

• The treatment may be discontinued under the following conditions
- Lack of subject compliance.
- Significant protocol deviation.
- Upon decision of the investigator due to serious other reasons.

C.6 Safety Reporting (for further details see appendix H and appendix I)

In accordance with GPC all safety reporting (SAE and AE) will address the corresponding national, regional and local competent authorities, i.e. i) the Paul-Ehrlich-Institut (PEI), ii) the Landesbehörde Sachsen-Anhalt (i.e. regional authority of the state Saxony-Anhalt), iii) the Ethics Committee of the Medical Faculty at the Otto-von-Guericke-University Magdeburg, and the manufacturer/distributor of the study drug, i.e. Janssen-Cilag GmbH, 41470 Neuss, Germany.

The reporting of serious adverse events (SAE) will be done in an appropriate timely manner (also according to Clinical Trial Directive):

i) All SAEs will be reported to the manufacturer of the drug, i.e. Janssen-Cilag, within 24 hours .

ii) Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARS) will be reported to Ethics Committee and PEI, i.e. within 7 days, if life threatening or deadly, and within 15 days in all other cases.

D Data Quality

Data of the clinical part of the study will be collected in the setting of the clinic for dermatology and venereology, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, with a DIN EN ISO 9001:2008-certified quality management system including clinical study centre. Source data will be transferred to pseudonymized case report files in a traditional paper (i.e. non-electronic) version.

External monitoring will be performed in given adequate time intervals by an independent CRO to be named.

Generation of data of the experimental part of the study, i.e. TPX analysis, will be performed under the technical control of Revotar Biotech GmbH with the scientific guidance of Prof. Dr. B. Bonnekoh and Prof. Dr. H. Gollnick.

All aspects of data protection will be considered.

E Study medication
Study medication (i.e. 15 (patients) x 3 = 45 injections STELARA™) will be provided by the fund provider.

2.2.1	Flow chart of the course of the clinical trial (english version)

Visit	**1**	**2 = Start of Treatment**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7[1] = End of TPX[2] Observation**	**8**	**9 = Follow-up**
	Screening	**Day 0 = Baseline**	**Week after start of treatment:**						
			2	**4**	**6**	**16**	**24**	**26**	**28**
		STELARA™ study medication s.c. according to label with respect to indication and dosage[3]:							
		injection		**injection**		**injection**			
Informed consent	**X**								
General history	**X**								
In-between-history		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
In-/Ex-clusion criteria[4]	**X**								
Physical examination	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
PASI, PGA, DLQI, Itch-Score	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Skin photodocumentation	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Basic blood laboratory[5]	**X**	**X**		**X**		**X**	**X**		**X**
Urine (Protein, Sediment)	**X**								**X**
ANA, HIV, Hepatitis B+C	**X**								**X**
Serum asservation		**X**							**X**
Pregnancy test	**X**								
Skin:		**total of n=5 6-mm-skin-biopsies for TPX:**							
- uninvolved		**X**					**X**		
- involved		**X**							
- originally involved				**X**			**X**		
Suture removal			**X**		**X**			**X**	
Adverse event (incl. SAE) documentation	±	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**

[1]alternatively „Early-Termination"-Visit in case of an early termination of study medication; [2]TPX = Topoproteomics-Analysis;
[3]single injection of 45 mg and 90 mg STELARA™ for patients with body weight below and beyond 100 kg, respectively, according to label;
[4]incl. exclusion of latent tuberculosis by tuberculin skin testing and chest x-ray not older than 6 months;
[5]blood cell count and differential blood count, K, Na, creatinin, urea, ALAT, ASAT, γ-GT, bilirubin, CRP, ESR

2.2.2	Flussdiagramm zum Ablauf der klinischen Prüfung

Visite	**1**	**2 = Beginn Behandlung**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7[1] = Ende der TPX[2] Beobachtung**	**8**	**9 = Follow-up**
	Screening	**Tag 0 = Baseline**	**Woche nach Behandlungsbeginn:**						
			2	**4**	**6**	**16**	**24**	**26**	**28**
		STELARA® Studien-Medikation s.c. gemäß Zulassung bzgl. Indikation u. Dosierung[3]:							
		Injektion		**Injektion**		**Injektion**			
Schriftliche Einwilligung	**X**								
Anamnese	**X**								
Zwischen-Anamnese		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Ein-/Ausschluß-Kriterien[4]	**X**								
Körperliche Untersuchung	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
PASI, PGA, DLQI, Juckreiz-Score	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Photodokumentation	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Basis Blutlabor[5]	**X**	**X**		**X**		**X**	**X**		**X**
Urin (Protein, Sediment)	**X**								**X**
ANA, HIV, Hepatitis B+C	**X**								**X**
Serum Rückstellprobe		**X**							**X**
Schwangerschafttest	**X**								
Haut:		**insgesamt n=5 6-mm-Haut-Biopsien für TPX-Analyse:**							
- unbefallen		**X**					**X**		
- befallen		**X**							
- ursprünglich befallen				**X**			**X**		
Ziehen der Fäden			**X**		**X**			**X**	
Adverse event (incl. SAE) Dokumentation		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**

[1]alternativ „Early-Termination"-Visite im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studien-Medikation; [2]TPX = Topoproteom-Analyse;
[3]Einzel-Injektion von 45 mg bzw. 90 mg STELARA® für Patienten mit einem Körpergewicht von unter bzw. über 100 kg, gemäß Zulassung;
[4]incl. Ausschluß einer latenten Tuberkulose mittels Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Untersuchung, die nicht alter als 6 Monate ist;
[5]großes Blutbild incl. Differentialblutbild, K, Na, Creatinin, Harnstoff, ALAT, ASAT, γ-GT, Bilirubin, CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit.

2.3	Topoproteom Analyse (Topoproteomics = TPX)

2.3.1	Topoproteomics: Prinzip und Rationale

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

Die anschließende experten-basierte Binarisierung (als ein 0/1 Code) bzw. Trinarisierung (fehlende, schwache (*lo*) und starke (*hi*) Signalexpression, Abb. Kap.2-2) und punkt-genaue Ausrichtung, Überlagerung und computer-visualistische Analyse der elektronisch gespeicherten Fluoreszenzbilder ermöglicht eine Analyse im Sinne von sog. kombinatorischen molekularen Phänotypen (*'combinatorial molecular phenotypes'* (CMPs)). Unter diesen CMPs ist die positive und negative TMU/Pixel-bezogene räumliche Koexpression von beliebig zu betrachtenden Epitop-Kombinationen zu verstehen. Zur Bestimmung der CMP-Frequenz ist im Sinne einer hautorgan-spezifischen Adjustierung eine Orientierung des Hautgewebeschnitts mit horizontaler Ausrichtung der Basalmembranzone erforderlich, wobei gleichzeitig eine Normalisierung auf eine horizontale Hautbreite von 100 µm erfolgt. Die CMP-Frequenz lässt sich so in der Dimension von *'pixel events normalized'* (PEN) erfassen.

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

- Epidermis
- extra-kapilläre Dermis
- dermale Kapillaren

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

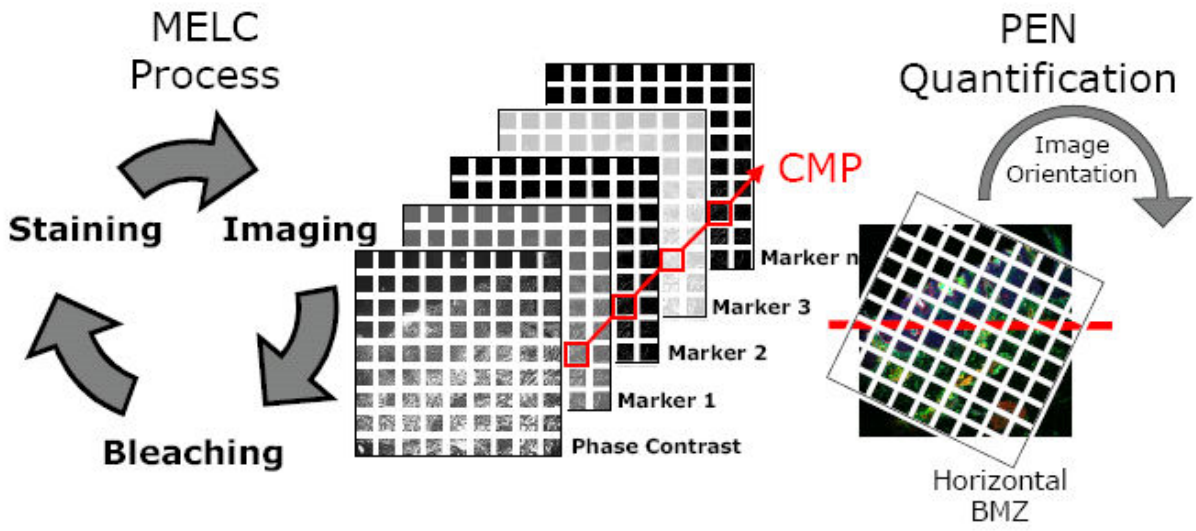


Abb. Kap.2-1: Fluß-Diagramm zur Illustrierung des Prinzips der *Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) Robot Technology* [W. Schubert] als Grundlage für die Topoproteom Analyse. Ein Gewebeschnitt wird zunächst dem Grundprozeß eines iterativen Zyklus aus 1) Inkubation mit einem Fluorophor-markierten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

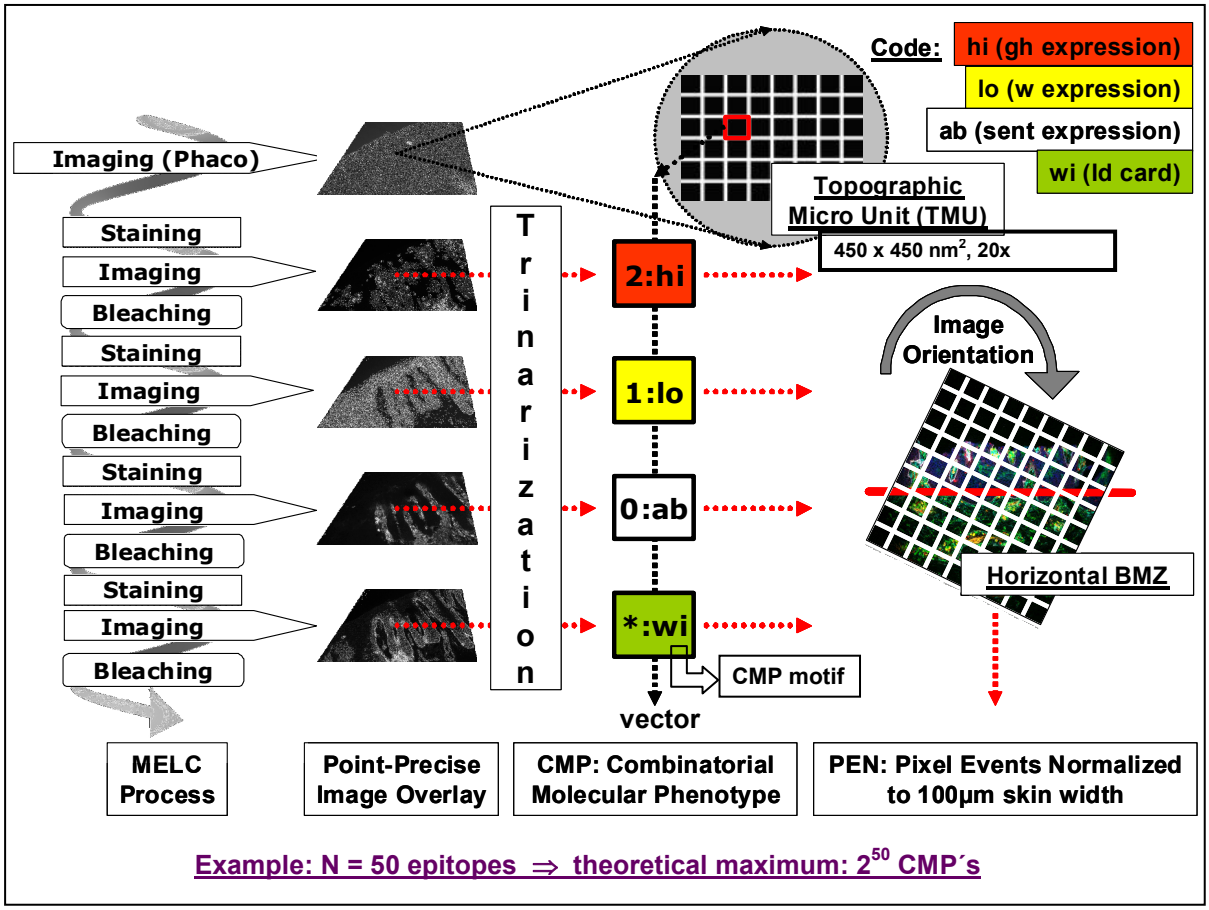


Abb. Kap.2-2: Hautgewebe-adaptierte Anwendungsplattform der *Multi Epitope Ligand Cartography (MELC) Robot Technol*ogy mit der Option einer niedrigen (lo) und hohen (hi) Schwellenwertsetzung im Sinne einer Trinarisierung.

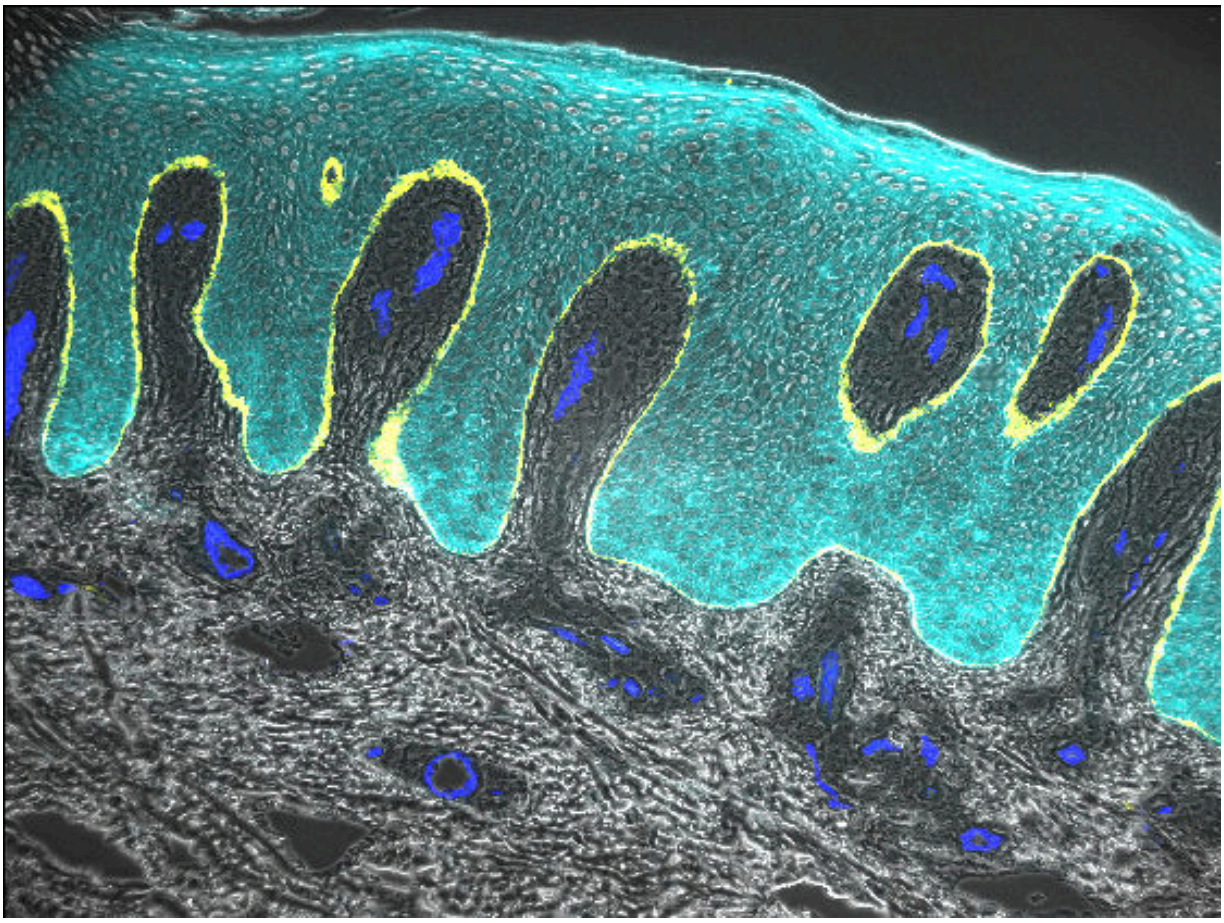


Abb. Kap.2-3: Kompartimentierung des Hautorgans durch Verwendung entsprechender CMP-Motiv-Masken in 1) Epidermis (grün), 2) extra-kapilläre Dermis (Phasenkontrast) und 3) dermale Kapillaren (blau).

2.3.2 Kryokonservierung der Hautbiopsien

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

2.3.3 Anfertigung von Gefrierschnitten

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

2.3.4 TPX-Prozessierung

Der Gefrierschnitt auf dem silaniserten Objektträger wurde für 10 min Aceton-cryo-fixiert bei -26°C, mit anschließender Trocknung an der Luft bei Raumtemperatur. Anschließend erfolgte eine Rehydrierung mit Phosphate Buffered Saline (PBS, pH 7,4), wobei die Lösung 10x zur Hälfte ausgetauscht wurde, i.S.e. Spülung. Unspezifische Antikörperbindungsstellen wurden mit Normalserum von der Ziege (1:30 in PBS) für 30 min blockiert, mit nachfolgender Spülung (10x). Alle folgenden Antikörper-Schritte erfolgten vollautomatisiert in einem Toponome Image Cycler, TPA Biotech GmbH, Magdeburg, Deutschland.
Die initiale Ausleuchtung der Messbereiche (Hellfeld, Dunkelfeld) wurde gespeichert. Ein Messzyklus bestand aus 1) der Background-Messung (Phasenkontrast und Fluoreszenz), 2) 15 min Inkubation mit dem Fluoreszenz-markierten Antikörper, nachfolgend 30x PBS-Spülung, 3) dem Imaging (Phasenkontrast und Fluoreszenz) unter Verwendung eines 20x Objektivs mittels CCD-Kamera und 4) einem Anregungswellenlängen-spezifischen photonischen Bleichen der Fluoreszenz der Antikörpermarkierungen. Dieser Mess-Zyklus wurde für alle 35 Antikörper (mit FITC oder PE Markierung, siehe Tab. Kap.2-1) sukzessive auf demselben Gewebeschnitt angewendet. Nach Abschluss des letzten Zyklus erfolgte eine HE-Färbung mit Hämalaun nach Mayer (VWR, Darmstadt, Deutschland).

2.3.5 TPX-Post-Prozessierung

Die Images wurden automatisch in einer elektronischen Datenbank gespeichert und im Bezug auf den jeweiligen Background korrigiert.
Über eine Autokorrelationsfunktion der jeweiligen Phasenkontrastbilder erfolgte die punkt-genaue Überlagerung der Images zu einem sog. Stapel.
Experten-basiert erfolgte dann die horizontale Ausrichtung der Images entlang der Basalmembranzone und die Schwellensetzung im Sinne einer Binarisierung bzw. Trinarisierung. Gleichzeitig wurden dabei in jedem Image möglicherweise gegebene Artefakte markiert, so dass diese Areale und zugehörige, hierzu im Bezug auf die Basalmembranzone senkrecht verlaufende Sektoren aus dem gesamten Image-Stapel entfernt wurden.
Die Kompartiment-Masken wurden erstellt durch Wahl entsprechender CMP-Motive, wie folgt:

Epidermis: Expression von Zytokeratin 14

Kapillaren: Expression von Aktin und CD31

Dermis: Restfläche nach Subtraktion der Epidermis (s.o.) und der Kapillaren (s.o.) von der Gesamthaut-Fläche

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

2.3.6 Bibliothek der Antikörper für die TPX-Analyse

Tab. Kap.2-1: Im Rahmen der Pirouette-Studie wurden zur TPX-Analyse die folgenden Antikörper eingesetzt, um insgesamt 35 Epitope zu detektieren.

Nr.	Antikörper	Klon	Fluoreszenz	Isotyp	Species
1	Aktin	1A4	FITC	IgG2a	Maus
2	CCR6	11A9	PE	IgG1κ	Maus
3	CD 1a	NA1/34	PE	IgG2aκ	Maus
4	CD 1c	M241	FITC	IgG1κ	Maus
5	CD 3	UCHT1	PE	IgG1κ	Maus
6	CD 4	OKT4	PE	IgG2bκ	Maus
7	CD 8a	RPA-T8	PE	IgG1κ	Maus
8	CD 11a	25.3	PE	IgG1	Maus
9	CD 11b	BEAR1	FITC	IgG1	Maus
10	CD 11c	B-ly6	PE	IgG1κ	Maus
11	CD 14	61D3	PE	IgG1κ	Maus
12	CD 15	AHN1.1	FITC	IgM	Maus
13	CD 24	SN3	PE	IgG1	Maus
14	CD 31	158-2B3	FITC	IgG1	Maus
15	CD 36	FA6.152	FITC	IgG1	Maus
16	CD 45RA	ALB11	PE	IgG1	Maus
17	CD 45RO	UCHL1	FITC	IgG2a	Maus
18	CD 56	NCAM16.2	PE	IgG2b	Maus
19	CD 68	KP1	FITC	IgG1κ	Maus
20	CD 117	104D2	PE	IgG1κ	Maus
21	CD123	6H6	FITC	IgG1	Maus
22	CD163	5C6-FAT	FITC	IgG1	Maus
23	CD206	15-2	FITC	IgG1κ	Maus
24	CD207	DCGM4	PE	IgG1	Maus
25	CD209	9E9A8	FITC	IgG2aκ	Maus
26	CD303	AC144	PE	IgG1	Maus
27	CLA	HECA-452	FITC	IgMκ	Ratte
28	Collagen IV	2F11	FITC	IgG1	Maus
29	FactorXIIIA	---	FITC	IgG	Schaf
30	HLA-DR	Immu357	PE	IgG1	Maus
31	IL-23 p19	polyclonal	FITC	IgG	Schaf
32	IL-23R	218213	FITC	IgG2b	Maus
33	Ki67	7B11	FITC	IgG1κ	Maus
34	TNF-alpha	6401.1111	PE	IgG1κ	Maus
35	Zytokeratin 14	LL002	FITC	IgG3	Maus

2.3.7 Biologische Bedeutung der detektierten Epitope

Siehe folgende Tab. Kap.2-2.

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

Epitop	**Synonym**	**Zelltyp**	**Funktion des Epitops**
Aktin		Muskelzellen	Bestandteil von Mikrofilamenten und des Zytoskeletts, Kontraktilität
CD1a		Dendritische Zellen, Langerhanszellen	Antigenpräsentation
CD1c			Mediierung der Präsentation von primär Lipid- oder Glykolipid-Antigenen des Selbst oder mikrobiellen Ursprungs an T-Zellen.
CD3	T3E, TCRE	T-Zellen	Signaltransduktion, T-Zell-Rezeptor (TCR)
CD4		TH-(T-Helfer-)Zellen	Bindung von MHC-II
CD8	Leu2, MAL, p32	CTL = zytotoxische T-Zellen, T-Suppressorzellen	Bindung von MHC-I
CD11a		alle Leukozyten	Zelladhäsion über ICAM-1
CD11b		diverse Leukozyten	Zelladhäsion, Vermittlung der Phagozytose
CD11c		Phagozyten	Aktivierung
CD14		Monozyten	Bindung von Lipopolysacchariden
CD15	SSEA-1, LewisX	Granulozyten	Ligand für Selektine
CD24	Heat stable antigen CD24 (HSA)	Reife Granulozyten. Diverse B-Zellen.	Zelloberflächen-Adhäsionsmolekül (Glykoprotein)
CD31		Endothelzellen	
CD36		Monozyten	
CD45RA		Naive T-Zellen	
CD45RO		Gedächtnis (memory) T-Zellen	
CD56	NCAM	NK-Zellen	Adhäsion
CD68	Macrosialin, SCARD1, GP110	Makrophagen, Dendritische Zellen	
CD117	Proto-onkogen c-Kit, mast/stem cell growth factor receptor (SCFR)	Hämatopoetische Progenitorzellen	Zytokin-Rezeptor (Tyrosin Kinase) mit Signaling für Zell-Überleben, Proliferation und Differenzierung
CD123	Interleukin-3 Receptor Subunit alpha (IL3RA)		

CD163		Monozyten/Makrophagen	Interaktion mit CSNK2B
CD196=CCR6	CC-Chemokine Receptor 6, CD196	Lymphozyten, Keratinozyten	Interaktion mit Beta-Defensinen.
CD206	Macrophage Mannose Receptor (MMR)	Dendritische Zellen, Makrophagen, Endothelien.	Pattern recognition receptor of the innate immune system.
CD207	Langerin	Langerhans Zellen	Endocytischer Rezeptor, der die Bildung von Birbeck Granula induziert.
CD209	Dendritic Cell (DC)-specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3) grabbing non-integrin (DC-SIGN)	Dendritische Zellen (DC)	Beeinflussung von Adhäsion und Migration von DC und somit Aktivierung von T-Zellen. Involvierung in der Fixierung und Internalisierung mikrobieller Pathogene.
CD303	Blood dendritic cell antigen 2 (BDCA2)	Plasmcytoide dendritische Zellen (sog. DC2 cells), welche IFN-α produzieren.	
CLA	Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen		Homing-Funktion
Collagen IV			Epidermo-dermale und kapilläre Basalmembranen
FactorXIIIA		dermale Dendritische Zellen	
HLA-DR			HLA Klasse II Antigen als inflammatorischer Marker
IL-23 p19	Subunit von IL-23		Th17-Zytokin
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
Zytokeratin 14		Keratinozyten (= KC)	Mitglied der Typ I Keratin-Familie.

3 Ergebnisse – Klinischer Teil

3.1 Patienten-Kollektiv

3.1.1 Anzahl der Studienpatienten und Zeitraum der Studienmedikation

Insgesamt wurden 16 Patienten in die Studie eingeschlossen (siehe Tab. Kap.3-1). Dabei ergab sich bei Patient Nr. 12 ein sog. Screening Failure. Bei allen übrigen Patienten wurde die Studienmedikation begonnen. Der erste Patienten-Einschluß („first patient in“) datiert auf den 27.05.2011. Die letzte Patienten-Entlassung aus der Studie („last patient out“) erfolgte am 05.11.2012.

Tab. Kap.3-1: Pirouette-Studie: Eck-Termine und -Daten

Wesentliche Termine & Daten

Patient Nr.	Datum Einwilligung	Datum Baseline Visite	Datum Letzte Visite (=Ende Follow-up)
1	27.5.2011	4.7.2011	16.1.2012
2	9.9.2011	28.10.2011	11.5.2012
3	19.9.2011	21.10.2011	4.5.2012
4	28.9.2011	11.10.2011	25.4.2012
5	11.10.2011	1.11.2011	15.5.2012 1.6.2012(tel.)
6	26.10.2011	13.1.2012	27.7.2012
7	17.11.2011	14.12.2011	27.6.2012
8	1.12.2011	12.1.2012	26.7.2012
9	5.12.2011	17.2.2012	31.8.2012
10	18.1.2012	30.1.2012	14.8.2012
11	6.2.2012	15.2.2012	29.8.2012
12*	15.2.2012	23.2.2012	29.3.2012
13	20.2.2012	22.2.2012	7.9.2012
14	5.3.2012	12.3.2012	24.9.2012
15	14.3.2012	21.3.2012	2.10.2012 5.11.2012 (AE-Kontrolle)
16	19.3.2012	27.3.2012	9.10.2012

*Screening Failure; (tel.) = telefonische Auskunft des Patienten; AE-Kontrolle = letzte Nachuntersuchung wegen Adverse Event (megaloblastäre Anämie infolge Rückfalls einer Alkoholkrankheit)

3.1.2	Demographische Basis-Daten

Unter Ausklammerung des als Screening Failure zu erfassenden Pat. Nr. 12 (s.o.) ergaben sich die folgenden Daten.
Das Patienten-Kollektiv bestand aus 10 Männern und 5 Frauen (siehe Tab. Kap.3-2). Das Lebensalter bei Studienbeginn lag bei 45,3±15,8 Jahren. Zum Zeitpunkt der Psoriasis-Erstmanifestation betrug das Lebensalter 27,3±12,3 Jahre. Die Dauer zwischen der Psoriasis-Erstmanifestation und dem Studienbeginn betrug 18,0±9,3 Jahre. Der Psoriasistyp I, definiert als derjenige mit einer Psoriasis-Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr, fand sich bei 12 der 15 Patienten. Dementsprechend war der Psoriasistyp II, mit also einer Psoriasis-Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr, bei 3 der 15 Studienpatienten vertreten.

Tab. Kap.3-2: Pirouette-Studie: Demographie des Patienten-Kollektivs.

Patienten: demografische Daten

Pa-tient Nr.	Ge-schlecht	Alter bei Studien-beginn [Jahre]	Alter bei Psoriasis-Erstmanifestation [Jahre]	Krankheitsdauer seit Psoriasis-Erstmanifestation [Jahre]	Psoriasis-Typ
1	m	44	27	17	I
2	w	50	30	20	I
3	w	35	16	19	I
4	w	18	13	5	I
5	m	60	52	8	II
6	m	71	41	30	II
7	m	27	12	15	I
8	m	20	15	5	I
9	m	43	12	31	I
10	w	52	24	28	I
11	m	44	33	11	I
12*	w	42	17	25	I
13	m	62	44	18	II
14	w	37	28	9	I
15	m	62	30	32	I
16	m	54	32	22	I
***MW±S*#**	10 x m, 5 x w	45,3 ± 15,8	27,3 ± 12,3	18,0 ± 9,3	12 x Typ I, 3 x Typ II

m = männlich; w = weiblich; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung;
*Screening Failure, #Summarische Ergebnisse unter Ausklammerung des Pat. Nr. 12 mit einem Screening Failure

3.1.3	Komorbiditäten

Die Komorbidität der Studienpatienten wurde erfasst, wie in Tab. Kap.3-3 im Detail dargestellt. Im Bezug auf die 15 Patienten, bei denen eine Studien-Medikation begonnen wurde, d.h. unter Ausklammern der Pat. Nr. 12 als Screening Failure, ergaben sich als häufigste Komorbiditäten: Übergewicht (d.h. BMI > 25) bei 12/15 Pat. (80 %), arterielle Hypertonie bei 10/15 Pat. (67 %), Hepatopathie, Atopie und Venen-Erkrankungen bei jeweils 6/12 Pat. (50 %), Gelenkbeschwerden (Arthritis, Arthrose etc.) bei 5/15 Pat. (33 %) sowie Hyperlipidämie und Alkoholkrankheit bei 3/15 Pat. (20 %).

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

Pat. Nr. 1	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI = 27,3 - Gelenkbeschwerden (hautptsächlich im Kniebereich, vorübergehend sämtliche Gelenke) - Reizdarm - links-anteriorer Hemiblock/Bradykardie	 - seit 11/2010 - 05/2011

Pat. Nr. 2	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- Seitenastvarikose li. Bein - Z.n. Muskelkrämpfen infolge Diuretika-Medikation - Vaskuläre Läsionen im cerebralen MRT - Niereninsuffizienz - Arterielle Hypertonie - Hyperlipidämie	 - von ca. 2009 bis 2010 - in 10/2011 diagnostiziert - in 2008 diagnostiziert

Pat. Nr. 3	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 38,9 - Z.n. Neurodermitis - Arterielle Hypertonie - Neigung zu Leberwerterhöhung / Hepatopathie - Akne inversa (rechte Leiste)	- als Kleinkind

Pat. Nr. 4	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 28,4	

Pat. Nr. 5	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- Passager Gelenkbeschwerden im Fußbereich - Z.n. Nephrektomie wegen Schrumpfnieren - Arterielle Hypertonie - Gicht / Hyperurikämie - Z.n. Schilddrüsen-Op (wegen benigner Befunde) - Seitenastvarikosis im Unterschenkelbereich beidseits - ANA-Titer-Erhöhung	- 2000 - 10/2011

Pat. Nr. 6	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI 26,4 - Rückenbeschwerden infolge Bandscheibenvorfall sowie Arthrose - Rhinokonjunctivitis allergica - Exogen allergisches Asthma bronchiale - arterielle Hypertonie - Z. n. Magen-Ulcera - Steatosis hepatis - Alkoholkrankheit - Hyperlipidämie - Hypeurikämie - Z.n. Bandscheiben-Operationen - Z.n. Tb - COPD - Z.n. Helicobacter pylori Gastritis	- seit ca. 2008 - 2007 - ca. 1960 bis 1970

Pat. Nr. 7	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 29,7 - Rhinokonjunctivitis allergica - Allergie auf Parabene, Nickel, Duftstoffe - Z.n. Mittelohr-Op - Varikosis am Unterschenkel rechts - Paronychie an einer Zehe	 - in der Kindheit

Pat. Nr. 8	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 47,2 - arterielle Hypertonie - Rhinokonjunctivitis allergica - positiver ANA-Titer	 - 12/2011

Pat. Nr. 9	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 27,8 - Hyperhidrosis, idiopathischer Ätiologie - arterielle Hypertonie mit Herzhypertrophie	

Pat. Nr. 10	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 33,2 - arterielle Hypertonie - Ein- und Durchschlafstörungen - Z.n. Hysterektomie wegen eines gutartigen Befundes	 - 2004

Pat. Nr. 11	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 34,9 - arterielle Hypertonie - Gelenkbeschwerden - Hypercholesterinämie - Z.n. Lungen-Sarkoidose - Hepatopathie mit Steatosis heaptis	 - seit Mitte 2010 - seit 04/2011 - 1997

Pat. Nr. 12	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
Screening-Failure bei pos. Tb-IGRA	- BMI von 27,1 - Gelenkbeschwerden im Vorfuß links - Z.n. Schildrüsenfehlfunktion	 - seit ca. 08/2011 - in der Kindheit

Pat. Nr. 13	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- Gelenkbeschwerden - Rhinokonjunctivitis allergica mit Serum-Gesamt-IgE-Erhöhung - Hepatopathie / Steatosis hepatis - Alkoholkrankheit - Besenreiservarikosis an den Beinen	- seit ca. Anfang 2010

Pat. Nr. 14	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI von 38,3 - arterielle Hypertonie - Rhinokonjunctivitis allergica - Nephrolithiasis - Hepatopathie	 - seit ca. 03/2007

Pat. Nr. 15	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- Alkohol-Krankheit - nutritiv-toxische Hepatopathie - Z.n. Apoplex mit Hemiparese links - Z.n. Penis-Ca - Z.n. Crossektomie und Venen-Stripping Op am Bein wegen Varizen - Z.n. mehrfacher Keratoplastik infolge Masern-Keratitis - arterielle Hypertonie - BMI von 26,3	 - 2005 - 1986

Pat. Nr. 16	Komorbidität	Ggfs. zeitliche Angabe
	- BMI 26,9 - Tendenz zu einer leichten Kreatinin-Erhöhung ohne eine nephrologischerseits identifizierbare Ursache, d.h. idiopathiusch - Bein-Seitenast-Varikosis	

3.1.4	**Serum-Surrogatmarker für Psoriasis und mögliche Begleit-Konstitutionen (Atopie etc.)**

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

- psoriasis-typischer HLA-C06 Typ
- für Spondylarthropathien typischer HLA-B27 Typ
- Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (ant-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-Tryptase [Referenzwert < 12 µg/L]

Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tab. Kap.3-4 dargestellt. Dabei fand sich also bei den Patienten mit Studienmedikation in 2/5 ein positiver HLA-C06-Nachweis, in 0/7 ein positiver HLA-B27-Nachweis, in 0/10 ein positiver Anti-CCP-Befund, in 5/15 ein erhöhtes Gesamt-IgE und in 3/15 eine Tryptase-Erhöhung.

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

Patient Nr.	**HLA-C06**	**HLA-B27**	**Anti-CCP**	**Gesamt-IgE**	**Tryptase**
	(Vorbefunde)		U/mL	kU/L	µg/L
1	pos.	neg.	neg.	16,7	4,78
2	n.b.	n.b.	n.b.	8,86	13,6
3	n.b.	n.b.	neg.	10,3	3,81
4	neg.	neg.	neg.	65,3	2,96
5	n.b.	n.b.	n.b.	244	4,67
6	n.b.	n.b.	n.b.	1020	2,39
7	n.b.	n.b.	n.b.	21,7	2,89
8	n.b.	n.b.	neg.	15,9	5,12
9	n.b.	n.b.	neg.	10,8	10,3
10	pos.	neg.	neg.	2,69	1,58
11	neg.	neg.	neg.	32,2	13,3
12*	pos.	neg.	neg.	10,2	3,55
13	neg.	neg.	neg.	1472	8,47
14	n.b.	n.b.	n.b.	138	4,57
15	neg.	neg.	neg.	502	27,6
16	n.b.	n.b.	n.b.	9,48	4,66

*Screening Failure. Abkürzungen: pos. = positiv. neg. = negativ.
n.b. = nicht bestimmt / nicht bekannt

3.2	Klinische antipsoriatische Wirksamkeit

3.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

3.2.1.1	PASI in Absolutwerten

Zum Zeitpunkt Baseline lag der PASI bei den 15 Patienten mit anschließender Studien-Medikation zwischen 6,5 und 47,6 (Tab. Kap.3-5). Im Beobachtungszeitraum kam es zu einem Abfall des PASI von 23,2 ± 11,7 (Baseline) auf 4,3 ± 2,8 (Woche 24, p<0,0001).

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

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in Absolutwerten

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 16	Woche 24	Woche 26	Woche 28
1	12,2	12,6	11,4	9,2	6,3	3,6	2,6	3,8	4
2	3	6,5	6,5	6,1	5,4	2,8	4,8	3,6	3,6
3	14,1	22,2	21	18,3	14,6	8,1	3,6	3,6	3,6
4	11,1	14,8	14,8	12,6	7,6	2,3	0,7	0,7	0,7
5	15,9	20,3	20,3	17,4	11,1	5,5	3,9	3,9	3,3
6	14,6	19,5	18,3	15,1	9,1	4,8	4,8	3,6	3,6
7	23,8	43,7	43,7	25,6	11,3	5	2,3	2,9	2,9
8	8,8	12,4	12	10,3	9,1	8,3	8,6	6	5,1
9	13,6	19,5	19,5	18,7	13,1	9	4,5	4,8	2,9
10	25,2	29,5	28,9	15,2	12,3	6,4	4,6	3,2	3,4
11	23,7	30,1	28,6	22,8	16,7	6,8	4,3	4,3	4,3
12*	34,8	34,8							
13	31,8	32	32	27	19,4	10,9	3,8	3,1	3,1
14	13	13	13	11	7,4	1,7	1,1	1,1	1
15	47,6	47,6	44,3	36	30,7	15,4	12,1	12	9,4
16	23,6	24,1	23,5	21,5	16,6	4	2,8	2,8	1,3
MW±S	19,8 ± 11,3	23,9 ± 11,6	22,5 ± 11,2	17,8 ± 7,9	12,7 ± 6,5	6,3 ± 3,6	4,3 ± 2,8	4 ± 2,6	3,5 ± 2
MW±S#	18,8 ± 10,9	23,2 ± 11,7	22,5 ± 11,2	17,8 ± 7,9	12,7 ± 6,5	6,3 ± 3,6	4,3 ± 2,8	4 ± 2,6	3,5 ± 2
p gepaart. t-Test vs. Baseline							< 0,0001		

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; *Screening Failure;
#summarische Ergebnisse ohne Pat. Nr. 12 als Screening Failure

3.2.1.2	PASI in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds

Bei prozentualer Transformierung des PASI – im Bezug auf 100% bei Baseline – ergab sich zum Zeitpunkt Woche 24 ein Abfall auf 22,9 ± 20,8 % ($p<0,0001$; siehe Tab. Kap.3-6, Abb. Kap.3-1 und Abb. Kap.3-2). Somit bestand also für das Patienten-Kollektiv eine mittlere PASI-77-Wirksamkeit für den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen.

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

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

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 16	Woche 24	Woche 26	Woche 28
1	96,8	100	90,5	73	50	28,6	20,6	30,2	31,7
2	46,2	100	100	93,8	83,1	43,1	73,8	55,4	55,4
3§	63,5	100	94,6	82,4	65,8	36,5	16,2	16,2	16,2
4	75	100	100	85,1	51,4	15,5	4,7	4,7	4,7
5	78,3	100	100	85,7	54,7	27,1	19,2	19,2	16,3
6	74,9	100	93,8	77,4	46,7	24,6	24,6	18,5	18,5
7	54,5	100	100	58,6	25,9	11,4	5,3	6,6	6,6
8§	71	100	96,8	83,1	73,4	66,9	69,4	48,4	41,1
9	69,7	100	100	95,9	67,2	46,2	23,1	24,6	14,9
10	85,4	100	98	51,5	41,7	21,7	15,6	10,8	11,5
11§	78,7	100	95	75,7	55,5	22,6	14,3	14,3	14,3
12*	100	100							
13	99,4	100	100	84,4	60,6	34,1	11,9	9,7	9,7
14§	100	100	100	84,6	56,9	13,1	8,5	8,5	7,7
15	100	100	93,1	75,6	64,5	32,4	25,4	25,2	19,7
16	97,9	100	97,5	89,2	68,9	16,6	11,6	11,6	5,4
MW±S	80,7 ± 17,3	100	97,3 ± 3,2	79,7 ± 12	57,8 ± 14	29,4 ± 14,7	22,9 ± 20,8	20,3 ± 14,8	18,2 ± 14,2
MW±S#	79,42 ± 17,14	100	97,3 ± 3,2	79,7 ± 12	57,8 ± 14	29,4 ± 14,7	22,9 ± 20,8	20,3 ± 14,8	18,2 ± 14,2
p gepaart. t-Test vs. Baseline							< 0,0001		

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung;
§Körpergewicht > 100 kg mit entsprechend höherer Dosierung der Studienmedikation (90 mg pro Injektion); *Screening Failure;
#summarische Ergebnisse ohne Pat. Nr. 12 als Screening Failure

Abb. Kap.3-1: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (100%) im Verlauf der Beobachtungszeit der Pirouette-Studie für jeden der n=15 Patienten.

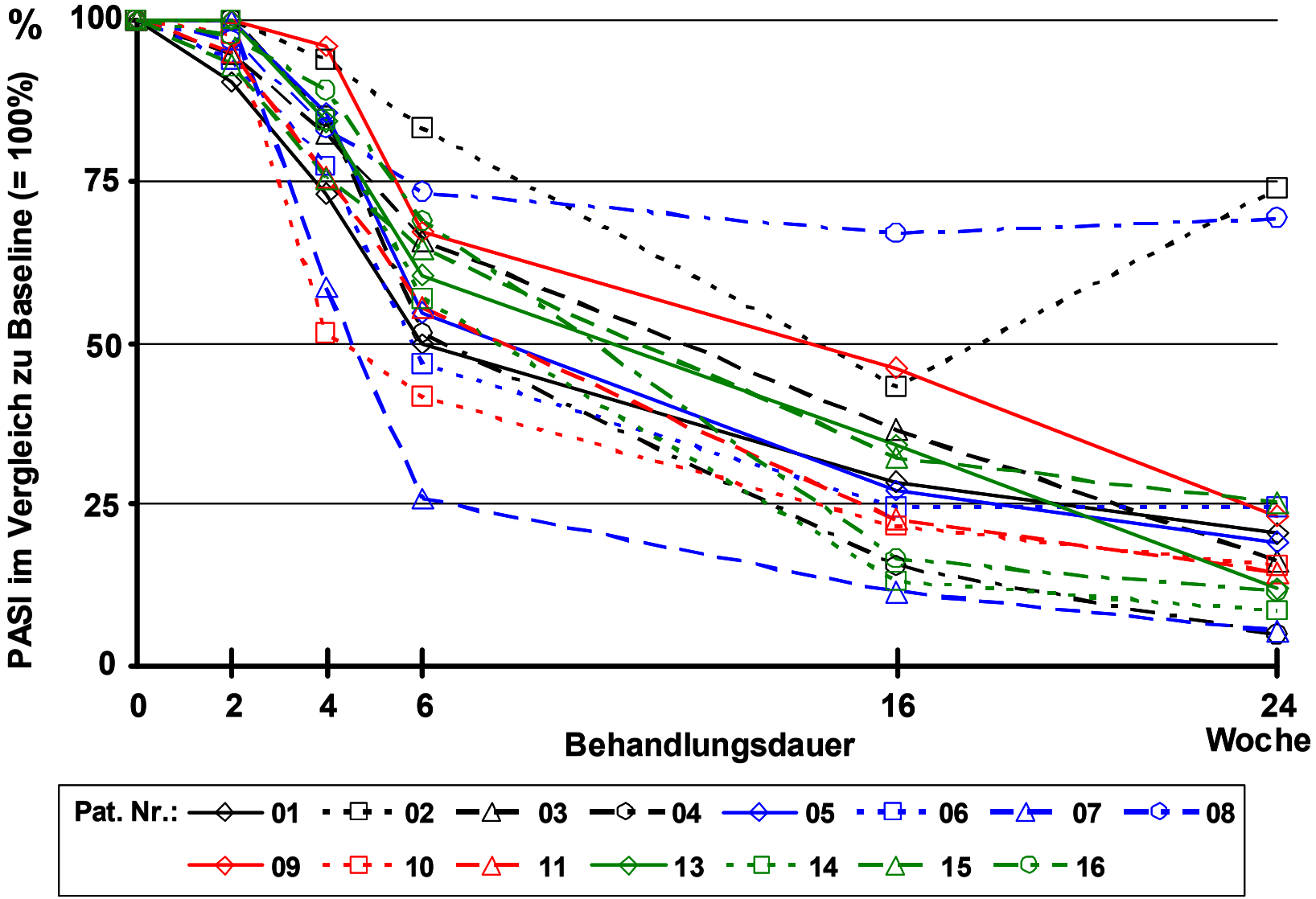
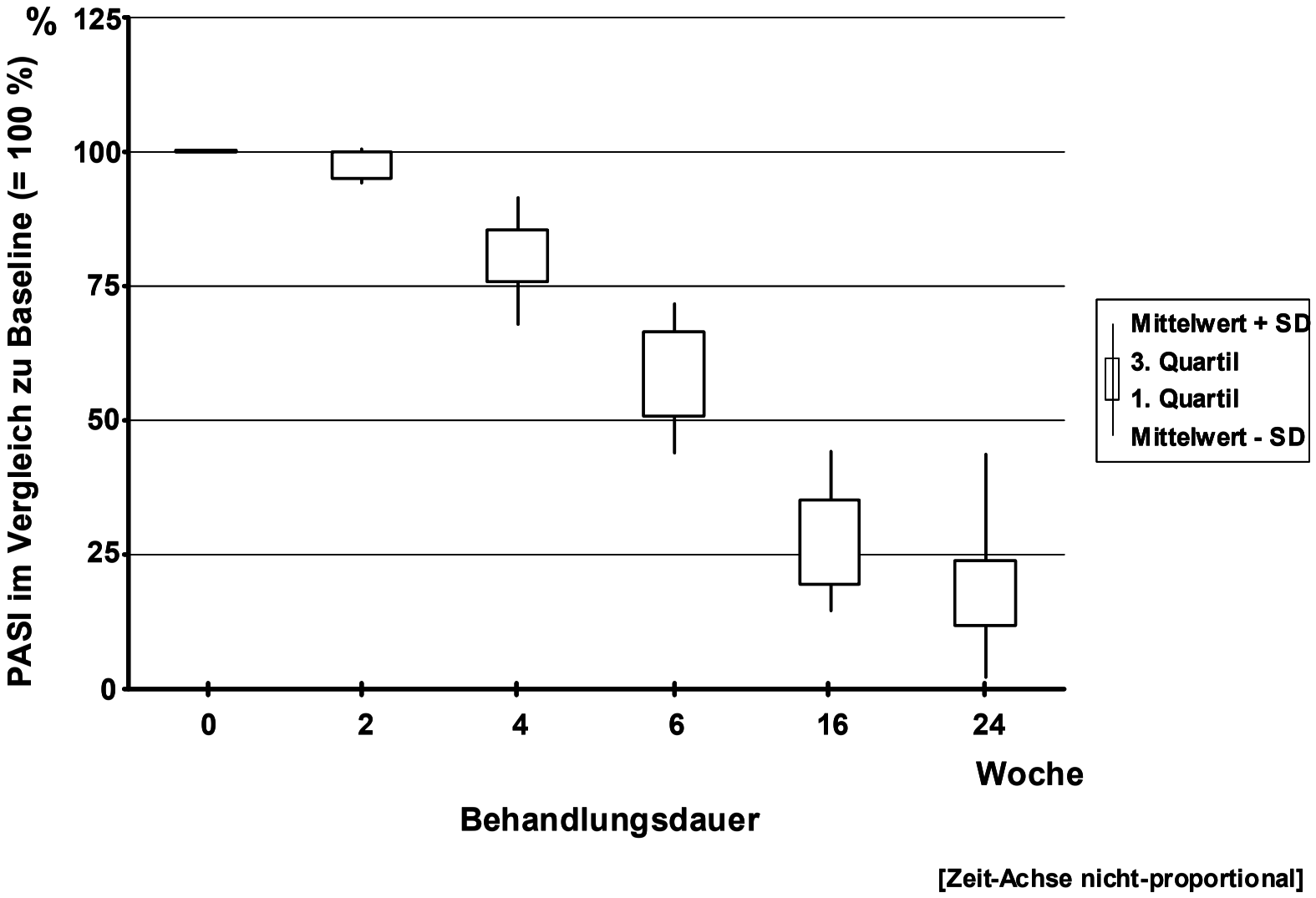


Abb. Kap.3-2: Relativer PASI im Bezug auf Baseline (= 100%) in der Beobachtungszeit der Pirouette-Studie als Kumulativwerte für n = 15 Patienten.



3.2.1.3	Bewertung nach ≥PASI-50, ≥PASI-75 und ≥PASI-90

Als Parameter der klinischen antipsoriatischen Wirksamkeit der Stelara®-Therapie in der Pirouette-Studie wird hier nun der Anteil der Patienten betrachtet, bei dem es nach 24 Wochen zu einem Abfall des PASI um ≥50%, ≥75%, ≥80%, ≥85%, ≥90% oder zu einer vollständigen Abheilung kam, im Sinne der sog. ≥PASI-50, ≥PASI-75, ≥PASI-80, ≥PASI-85, ≥PASI-90 und PASI-100 Parameter.

Dabei ereichten 13 von 15 Patienten (87 %) einen ≥PASI-50, 13 von 15 Patienten (87 %) einen ≥PASI-75, 9 von 15 Patienten (60 %) einen ≥PASI-80, 6 von 15 Patienten (40 %) einen ≥PASI-85, 3 von 15 Patienten (20 %) einen ≥PASI-90 und 0 von 15 Patienten (0 %) einen PASI-100.

Bei Zugrundelegung eines PASI-75-Ansprechens in Woche 24 als ein anspruchsvolles Response-Kriterium wurde dieses bei 13/15 Patienten erreicht, und es ist somit von einer Responder-Rate von 87% auszugehen. Die Non-Responder-Rate lag dementsprechend bei 13%. Bei den Non-Respondern handelte es sich um die Pat. Nr. 2 und Nr. 8, die auffälligerweise besonders stark am Kopf/Capillitium von der Psoriasis betroffen waren, wobei der Befund in dieser Lokalisation auf die Ustekinumab-Therapie also nur relativ gering ansprach.

Zur vergleichenden Beurteilung der in der Pirouette-Studie erzielten klinischen antipsoriatischen Wirksamkeit von Stelara® werden die Angaben aus der entsprechenden aktuellen Fachinformation herangezogen (siehe Tab. Kap.3-7). Die beste Vergleichbarkeit ergab sich zu Woche-28-Ergebnissen aus der Phoenix1/2-Studie. Dabei zeigte sich die klinische antipsoriatische Wirksamkeit in der Pirouette-Studie bezüglich des ≥PASI-50- und ≥PASI-75-Parameters im Bereich von ca. 90% bzw. 80% gleichwertig, aber bezüglich des ≥PASI-90-Parameters mit 33% (gegenüber 45 bis 56% in der Phoenix-Studie) um ca. 10 bis 20% unterlegen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Dosierungsschema in der Phoenix-Studie von dem zugelassenen Dosierungsschema, wie es in der Pirouette-Studie angewandt wurde, eine gewisse Abweichung aufweist (vgl. Kommentar in der Legende von Tab. Kap.3-7).

3.2.2	Physician Global Assessment (PGA)

Mittels des Kriteriums des statischen PGA fanden sich bei Baseline - also vor Beginn der Studien-Medikation - n=2 Patienten mit einer sehr schwer ausgeprägten Psoriasis und n=13 Patienten mit einer schweren Psoriasis (siehe Tab. Kap.3-8).
Zum Ende der Beobachtungsphase, d.h. nach 24-wöchiger Stelara®-Behandlung, fanden sich gemäß des PGA-Kriteriums die folgenden Psoriasis-Ausprägungsgrade: 4x Minimal, 7x Mild, 3x Moderat, 1x Schwer. Gemäß des Bewertungskriteriums PGA of Change entsprach dies einer guten bis exzellenten Wirksamkeit bei 12/15 Patienten (80%).

Tab. Kap.3-7: Vergleich der in der Pirouette-Studie erzielten klinischen antipsoriatischen Wirksamkeit von Stelara® mit der Phoenix 1 und 2 sowie Accept Studie. Da in der Pirouette-Studie eine Visite zum Zeitpunkt Woche 12 nicht erfolgte und für die Phoenix1/2 und Accept Studie in der hier zugänglichen Quelle (Fachinformation, Stelara®, Stand März 2014) für Woche 24 keine Daten mitgeteilt sind, ergibt sich eine direkte Vergleichsmöglichkeit nur für den Zeitpunkt Woche 28 in der Phoenix1/2-Studie. Dabei sind aber gewisse Unterschiede in der Dosis zu berücksichtigen. So wurde in der Phoenix-Studie in einem zwei-armigen Studien-Design mit einer niedrigen oder hohen Dosis von 45 oder 90 mg pro Injektion behandelt, bei Injektionen zu den Zeitpunkten Woche 0, 4 und 16. In der Pirouette-Studie erfolgte die Medikation in Konformität zu der Zulassung, so dass zu den vorgenannten Zeitpunkten Stelara® in Abhängigkeit von dem Körpergewicht in einer Dosis von 45 mg (≤100 kg KG) bzw. 90 mg (>100 kg KG) injiziert wurde. Bei diesen Eckbedingungen lag die klinische Wirksamkeit in der Pirouette-Studie bei Woche 28 für den ≥PASI-50- und ≥PASI-75-Parameter mit 93% und 80% sehr genau im Bereich der aus der Phoenix-Studie mitgeteilten Wirksamkeit. Allerdings verfehlte die Pirouette-Studie mit einem ≥PASI-90 bei 33% der Pat. den in der Phoenix-Studie diesbezüglich mitgeteilten Wirksamkeitsbereich von 45 bis 56%. (Die zuvor explizit verglichenen Ergebnis-Werte sind in der Tabelle fett gedruckt.)

		PHOENIX 1*					**PHOENIX 2***					**ACCEPT***			**Pirouette**		
		Ustekinumab (Stelara®) in der u.g. Einzeldosis: Woche 0, 4 und 16															
		W(oche) 12			**W 28**		**W 12**			**W 28**		**W 12**			**W 16**	**W 24**	**W 28**
		Pla-ce-bo	**45 mg**	**90 mg**	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**	**45 mg**	**90 mg**	**Eta-ner-cept (2x 50mg/ W)**	**45 mg**	**90 mg**	**Dosis nach Körpergewicht gemäß Zulassung**		
Pat.-Zahl: N		255	255	256	250	243	410	409	411	397	400	347	209	347	15	15	15
≥PASI-50		10%	84%	86%	**91%**	**96%**	10%	84%	89%	**93%**	**95%**	82%	87%	92%	93%	87%	**93%**
≥PASI-75		3%	67%	66%	**71%**	**79%**	4%	67%	76%	**70%**	**79%**	57%	67%	74%	47%	87%	**80%**
≥PASI-90		2%	42%	37%	**49%**	**56%**	1%	42%	51%	**45%**	**54%**	23%	36%	45%	0%	20%	**33%**
N mit ≤100 kg:		166	168	164	164	153	290	297	289	287	280	251	151	244	11	11	11
≥PASI-75		4%	74%	65%	79%	81%	4%	73%	78%	76%	81%	61%	72%	77%	46%	91%	82%
N mit >100 kg:		89	87	92	86	90	120	112	121	110	119	96	58	103	4	4	4
≥PASI-75		2%	54%	68%	56%	74%	3%	49%	71%	54%	74%	45%	55%	65%	50%	75%	75%

Tab. Kap.3-8: Physician Global Assessment (PGA) im Verlauf der Pirouette-Studie.

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

	Static PGA			
Patient Nr.	**Screening**	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 28**
1	Schwer	Schwer	Mild	Mild
2	Schwer	Schwer	Moderat	Mild
3	Schwer	Schwer	Mild	Mild
4	Schwer	Schwer	Minimal	Minimal
5	Schwer	Schwer	Mild	Mild
6	Schwer	Schwer	Moderat	Mild
7	Schwer	Sehr schwer	Minimal	Minimal
8	Schwer	Schwer	Schwer	Moderat
9	Schwer	Schwer	Mild	Minimal
10	Schwer	Schwer	Mild	Minimal
11	Schwer	Schwer	Minimal	Minimal
12*	Sehr schwer	Sehr schwer		
13	Sehr schwer	Sehr schwer	Mild	Mild
14	Schwer	Schwer	Minimal	Mild
15	Sehr schwer	Sehr schwer	Moderat	Moderat
16	Schwer	Schwer	Mild	Minimal
Σ (ohne Screening Failure)	**13 x Schwer 2x Sehr Schwer**	**12x Schwer 3x Sehr Schwer**	**4x Minimal 7x Mild 3x Moderat 1x Schwer**	**6x Minimal 7x Mild 2x Moderat**

*Screening Failure

3.2.3	Pruritus (= Juckreiz)

3.2.3.1	Pruritus in VAS-Absolutwerten

Auf einer 10er visuellen Analogskala (VAS von 0 bis 10) betrug der Pruritus zum Zeitpunkt Baseline bei den n=15 Patienten mit nachfolgender Studien-Medikation zwischen 5 und 9,5 (Tab. Kap.3-9). Im Beobachtungszeitraum kam es unter der Stelara®-Behandlung zu einem Abfall des mittleren Pruritus von 7,3 ± 1,7 bei Baseline auf 1,8 ± 2,4 bei Woche 24 (siehe entsprechende kumulative graphische Darstellung in Abb. Kap.3-3).

3.2.3.2	Pruritus in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds

Unter Transformierung der Pruritus-Werte in Bezug auf den jeweiligen Baseline-Werte, der auf 100% gesetzt wurde, ergab sich innerhalb der 24 Wochen der Beobachtungszeit bzw. der Stelara®-Behandlung ein Abfall auf 22,6 ± 29,7 % (sieh Tab. Kap.3-10).

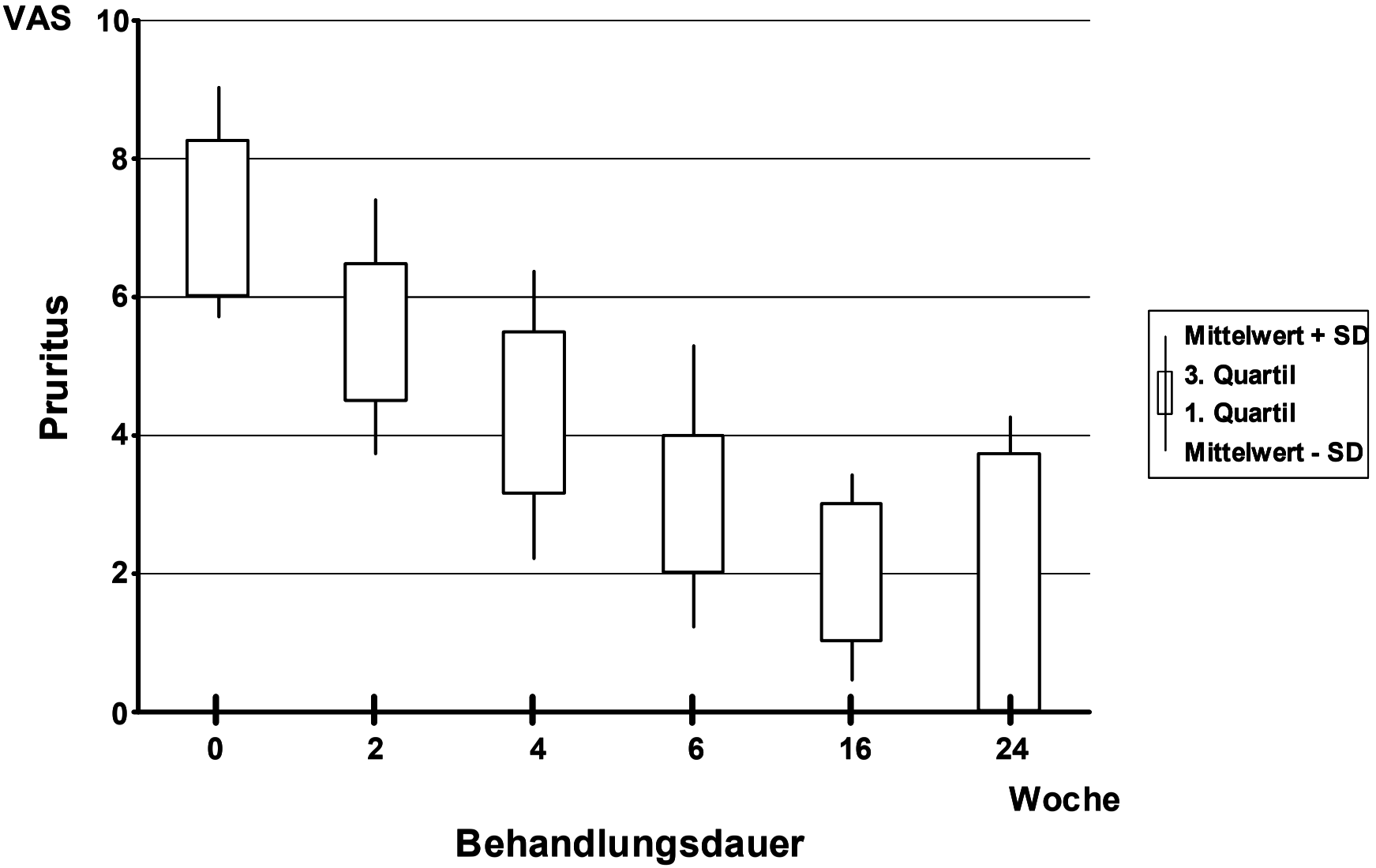
Tab. Kap.3-9: Pruritus (Juckreiz) im Verlauf der Pirouette-Studie.

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

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 16	Woche 24	Woche 26	Woche 28
1	7,5	9	6	6	5	2	0,5	0,5	0,5
2	8	8	8	8	8	4	7	5	5
3	3	7,5	6,5	7,5	3,5	3	0,5	0,5	0
4	10	10	6	4,5	4	1	0	0	0
5	0	6	4	2	0	0	0	0	0
6	3	8	6	4	4	3	5	4	7
7	6,5	9,5	6,5	3,3	2	1	1	0	0
8	7,5	9	8	6	5	5	5	3	2,5
9	5	6	5	4	3	3	1	1	1
10	5	5	3	3	1	1	0	0	0
11	3,5	6	3,5	1	0,5	0,5	0	0	0
12*	8	8							
13	8	8	6	5	4	2,5	2,5	1	1
14	7,5	5	5	4	3	0	0	0	0
15	8	8	8	5	4	1	5	3	4
16	2	5	2	1	2	2	0	0	0
MW±S	5,8 ± 2,9	7,4 ± 1,7	5,6 ± 1,8	4,3 ± 2,1	3,3 ± 2	1,9 ± 1,5	1,8 ± 2,4	1,2 ± 1,7	1,4 ± 2,2
***MW±S*[#]**	5,7 ± 2,9	7,3 ± 1,7	5,6 ± 1,8	4,3 ± 2,1	3,3 ± 2	1,9 ± 1,5	1,8 ± 2,4	1,2 ± 1,7	1,4 ± 2,2
***P*[§]**							< 0,0001		

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; *Screening Failure; [#]kumulative Ergebnisse ohne Screening Failure.
[§]gepaarter t-Test vs. Baseline.

Abb. Kap.3-3: Pruritus, wie auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 ermittelt, in Absolutwerten und kumulativ im Verlauf der Pirouette-Studie.



Tab. Kap.3-10: Pruritus (Juckreiz) in Relativwerten in Bezug auf Baseline (= 100%) im Verlauf der Pirouette-Studie.

Pruritus (ursprünglich ermittelt auf visueller Analogskala, VAS, von 0 bis 10) in Prozentwerten in Bezug auf Baseline (=100%)

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 16	Woche 24	Woche 26	Woche 28
1	83,3	100	66,7	66,7	55,6	22,2	5,6	5,6	5,6
2	100	100	100	100	100	50	87,5	62,5	62,5
3	40	100	86,7	100	46,7	40	6,7	6,7	0
4	100	100	60	45	40	10	0	0	0
5	0	100	66,7	33,3	0	0	0	0	0
6	37,5	100	75	50	50	37,5	62,5	50	87,5
7	68,4	100	68,4	34,7	21,1	10,5	10,5	0	0
8	83,3	100	88,9	66,7	55,6	55,6	55,6	33,3	27,8
9	83,3	100	83,3	66,7	50	50	16,7	16,7	16,7
10	100	100	60	60	20	20	0	0	0
11	58,3	100	58,3	16,7	8,3	8,3	0	0	0
12*	100	100							
13	100	100	75	62,5	50	31,3	31,3	12,5	12,5
14	150	100	100	80	60	0	0	0	0
15	100	100	100	62,5	50	12,5	62,5	37,5	50
16	40	100	40	20	40	40	0	0	0
MW±S	77,8 ± 35,8	100	75,3 ± 17,7	57,7 ± 25,1	43,2 ± 24,1	25,9 ± 18,8	22,6 ± 29,7	15 ± 20,8	17,5 ± 27,7
***p*[§]**							< 0,0001		

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; *Screening Failure; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline.

3.2.4	Dermatologischer Lebensqualität Index (DLQI)

3.2.4.1	DLQI in Absolutwerten

Der DLQI wurde auf einer Skala von 0 bis 30 erfaßt, d.h. von einer fehlenden bis zu einer maximalen Beeinträchtigung der Lebensqualität reichend. Bei Baseline lag der DLQI zwischen 4 und 26 (siehe Tab. Kap.3-11). Im Beobachtungszeitraum fiel der DLQI von 18,3 ± 7,1 zum Zeitpunkt Baseline auf 3,5 ± 4,2 bei Woche 24 ab.

3.2.4.2	DLQI in Relativwerten bezüglich des Baseline-Ausgangsbefunds

Bei prozentualer Transformierung des DLQI (mit dem Baseline-Wert als 100%-Bezug) zeigte sich nach der 24-wöchigen Beobachtungszeit eine Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität auf 21,4 ± 22,9% (siehe Tab. Kap.3-12 und Abb. Kap.3-4).

Tab. Kap.3-11: DLQI auf einer Skala von 0 bis 30 (fehlende bis maximale Beeinträchtigung) im Verlauf der Pirouette-Studie.

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

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 16	Woche 24	Woche 26	Woche 28
1	24	24	24	24	16	9	4	6	6
2	23	23	23	23	23	14	13	13	13
3	3	15	15	14	12	4	1	1	1
4	26	26	26	25	23	1	1	1	1
5	2	4	2	1	1	1	2	2	2
6	3	5	5	3	3	3	3	3	3
7	13	15	11	5	3	2	0	0	0
8	19	25	25	10	11	11	10	9	4
9	18	22	22	21	20	11	9	9	9
10	23	23	23	13	8	6	3	0	0
11	21	22	17	10	4	0	0	0	0
12*	19	19							
13	10	10	10	7	7	3	0	0	0
14	19	19	19	17	17	0	0	0	0
15	18	18	18	17	17	9	6	6	5
16	23	24	25	23	23	1	0	0	0
MW±S	16,5 ± 7,9	18,4 ± 6,9	17,7 ± 7,6	14,2 ± 8	12,5 ± 7,9	5 ± 4,6	3,5 ± 4,2	3,3 ± 4,2	2,9 ± 3,9
***MW±S*[#]**	16,3 ± 8,2	18,3 ± 7,1	17,7 ± 7,6	14,2 ± 8	12,5 ± 7,9	5 ± 4,6	3,5 ± 4,2	3,3 ± 4,2	2,9 ± 3,9
***p*[§]**							< 0,0001		

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; *Screening Failure; [#]Kumulative Ergebnisse ohne Screening Failure; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline.

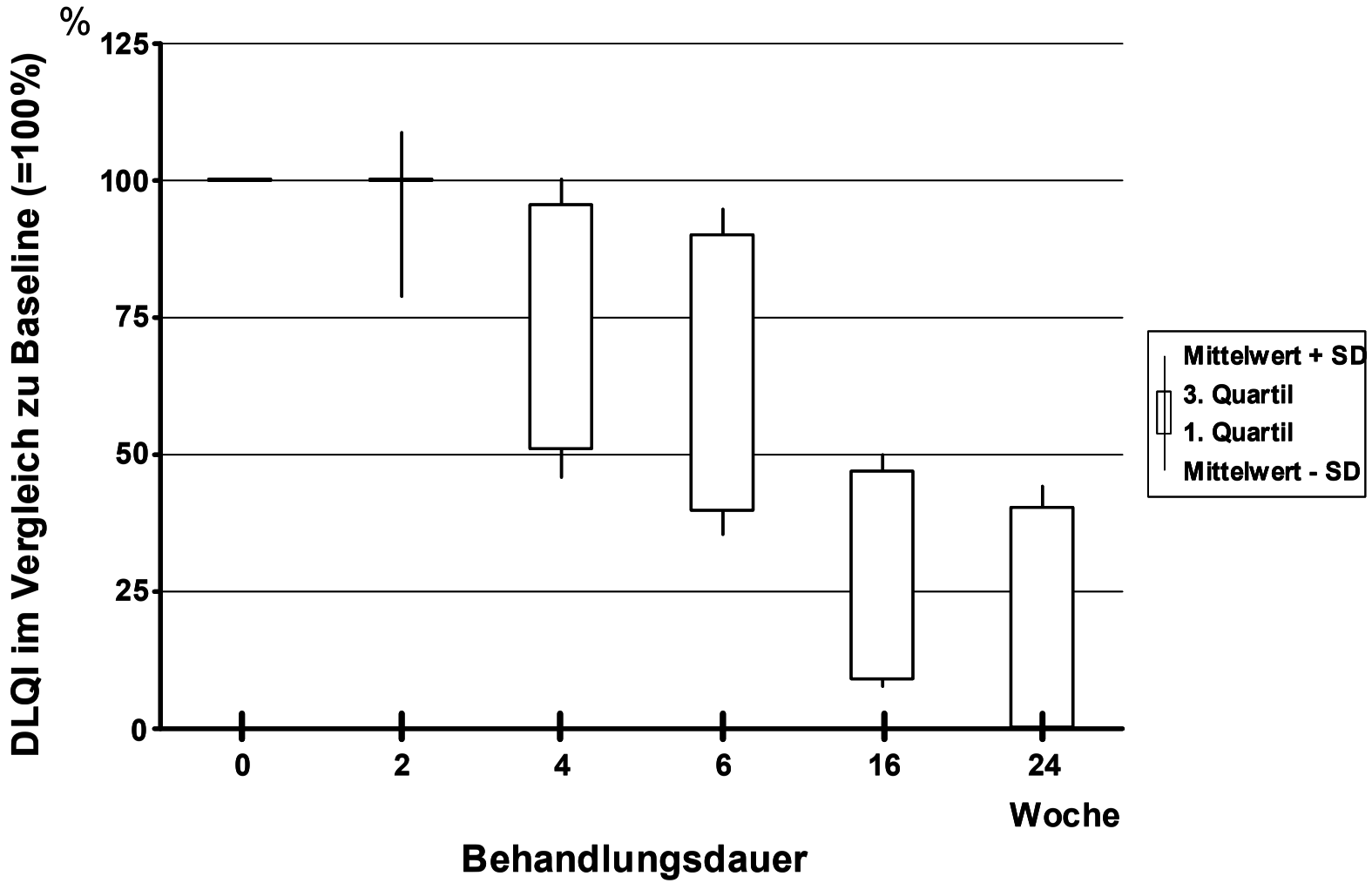
Tab. Kap.3-12: DLQI in Relation zu 100% des Ausgangsbefunds bei Baseline im Verlauf der Pirouette-Studie. Ein DLQI-Abfall entspricht einer Abnahme der Lebensqualität-Beeinträchtigung.

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

Patient Nr.	Screening	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 6	Woche 16	Woche 24	Woche 26	Woche 28
1	100	100	100	100	66,7	37,5	16,7	25	25
2	100	100	100	100	100	60,9	56,5	56,5	56,5
3	20	100	100	93,3	80	26,7	6,7	6,7	6,7
4	100	100	100	96,2	88,5	3,8	3,8	3,8	3,8
5	50	100	50	25	25	25	50	50	50
6	60	100	100	60	60	60	60	60	60
7	86,7	100	73,3	33,3	20	13,3	0	0	0
8	76	100	100	40	44	44	40	36	16
9	81,8	100	100	95,5	90,9	50	40,9	40,9	40,9
10	100	100	100	56,5	34,8	26,1	13	0	0
11	95,5	100	77,3	45,5	18,2	0	0	0	0
12*	100	100							
13	100	100	100	70	70	30	0	0	0
14	100	100	100	89,5	89,5	0	0	0	0
15	100	100	100	94,4	94,4	50	33,3	33,3	27,8
16	95,8	100	104,2	95,8	95,8	4,2	0	0	0
MW±S	85,4 ± 23,4	100	93,7 ± 15	73 ± 27,2	65,2 ± 29,6	28,8 ± 21,3	21,4 ± 22,9	20,8 ± 23,2	19,1 ± 22,7
***p*[§]**							< 0,0001		

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; *Screening Failure; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline.

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



3.2.5	Photodokumentation des Hautbefunds

In den folgenden Abb. Kap.3-5 bis Kap.3-56 werden für jeden Patienten repräsentative Hautareale unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie und am Ende der Beobachtungsphase (Woche 24) gezeigt.



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

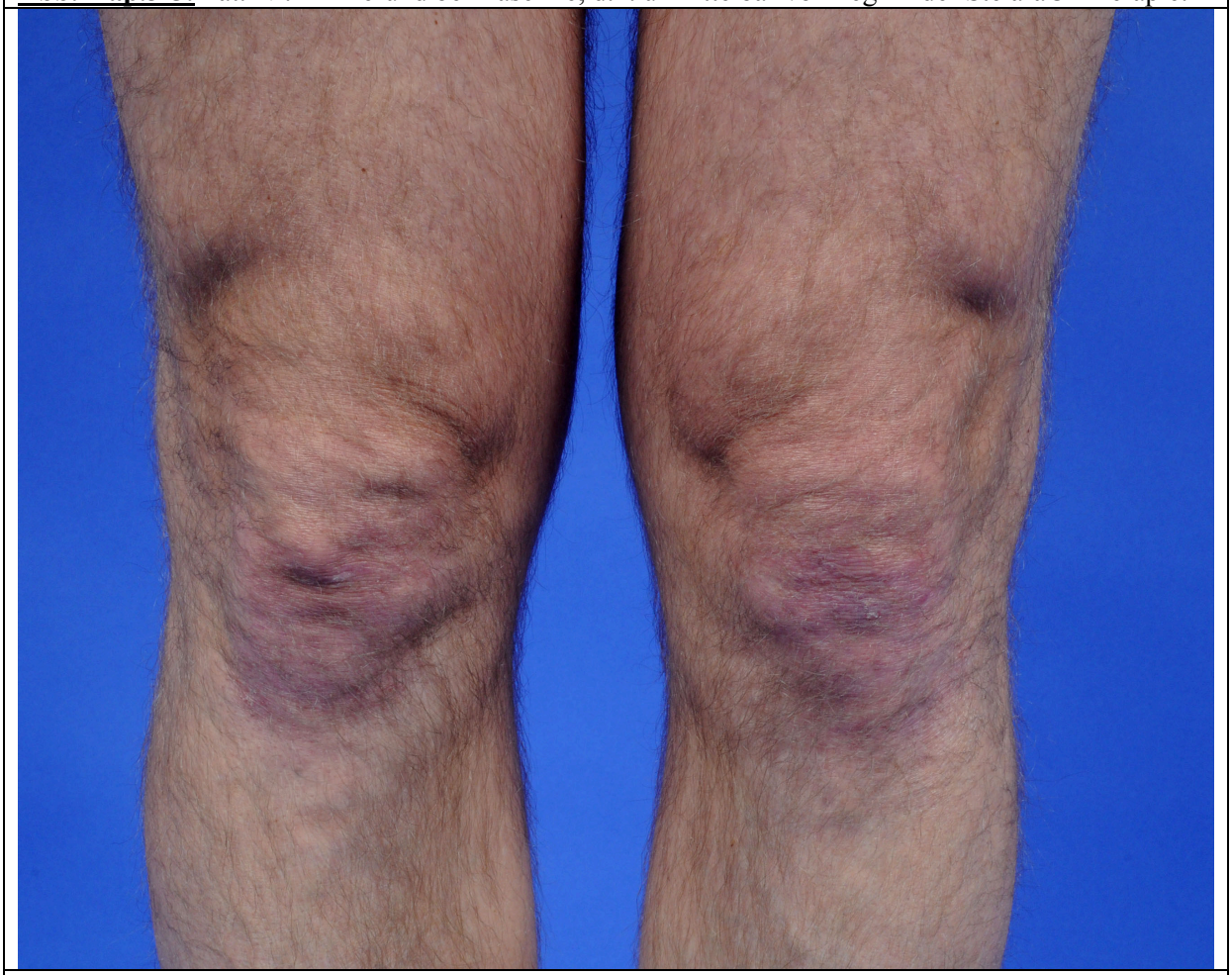


Abb. Kap.3-6: Pat. Nr. 1 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-7: Pat. Nr. 1 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-8: Pat. Nr. 1 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-9: Pat. Nr. 2 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-10: Pat. Nr. 2 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



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

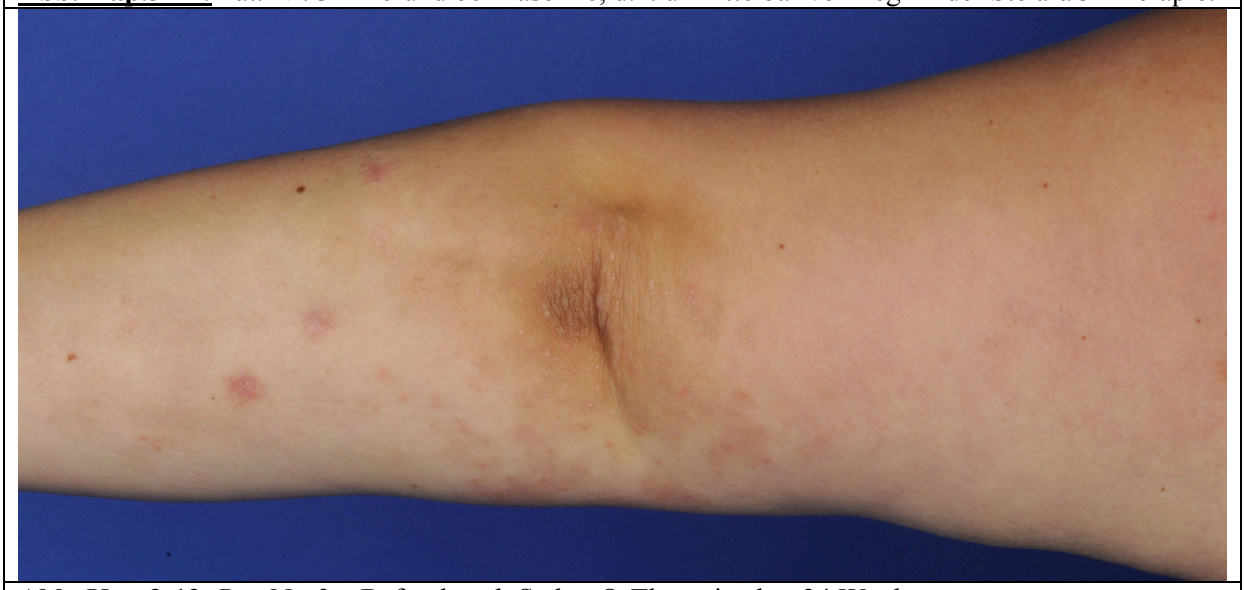


Abb. Kap.3-12: Pat. Nr. 3 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.

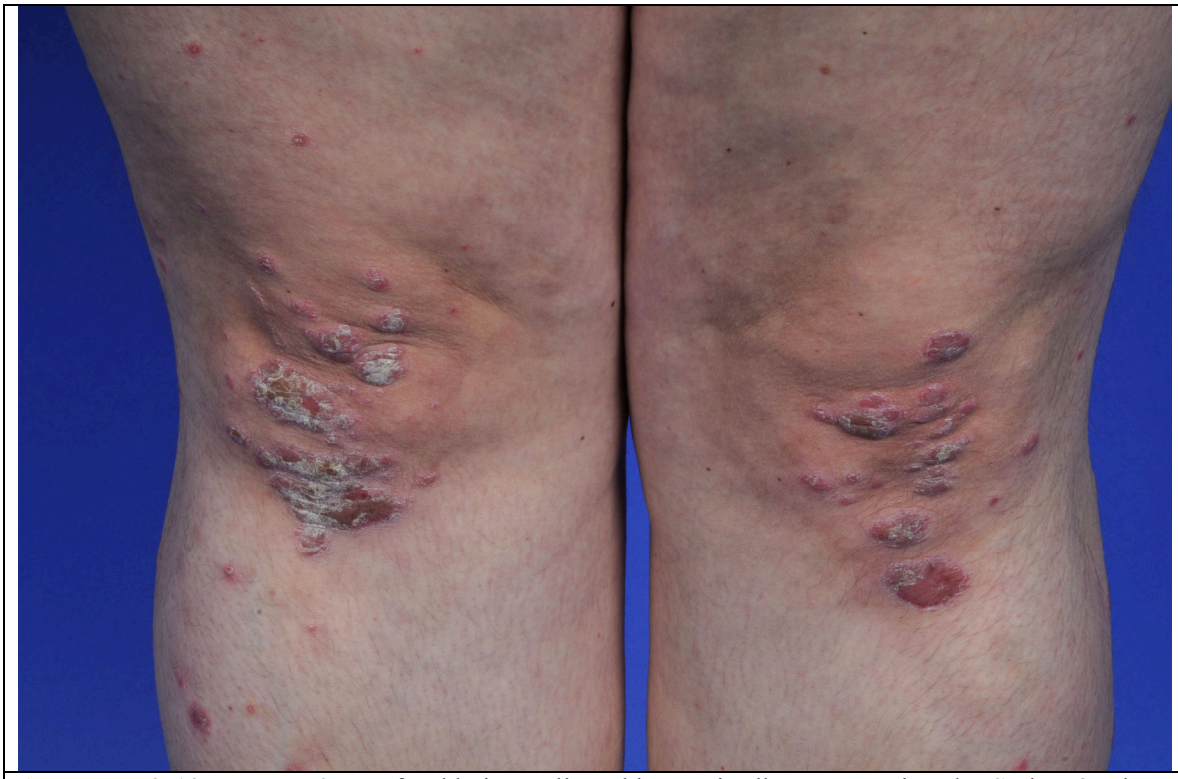


Abb. Kap.3-13: Pat. Nr. 3 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

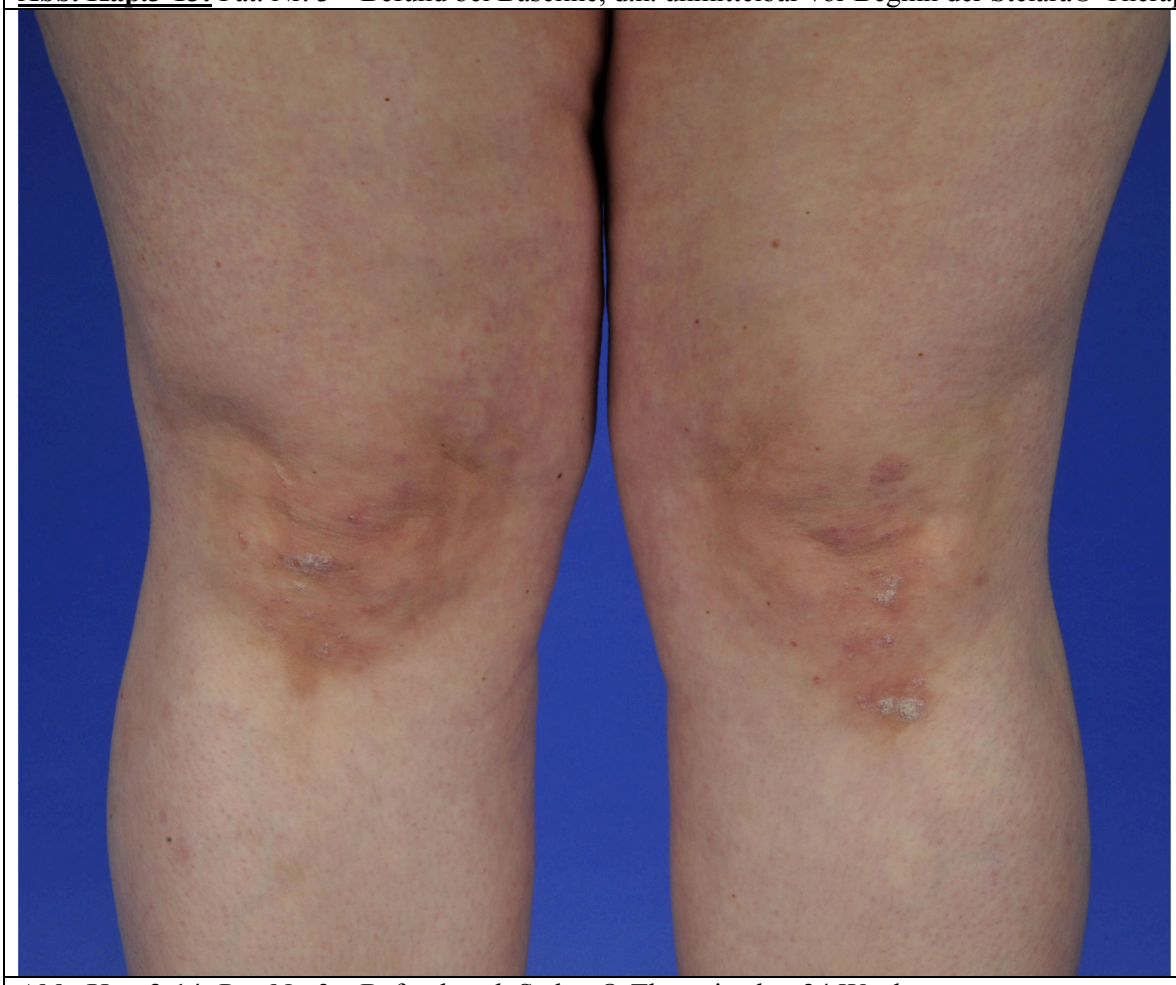


Abb. Kap.3-14: Pat. Nr. 3 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-15: Pat. Nr. 4 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-16: Pat. Nr. 4 – Befund nach Stelara®-Therapie über 28 Wochen.



Abb. Kap.3-17: Pat. Nr. 4 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-18: Pat. Nr. 4 – Befund nach Stelara®-Therapie über 28 Wochen.



Abb. Kap.3-19: Pat. Nr. 4 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-20: Pat. Nr. 4 – Befund nach Stelara®-Therapie über 28 Wochen.
(Kleine frische Narben infolge der Hautbiopsien für die TPX-Analyse)



Abb. Kap.3-21: Pat. Nr. 5 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

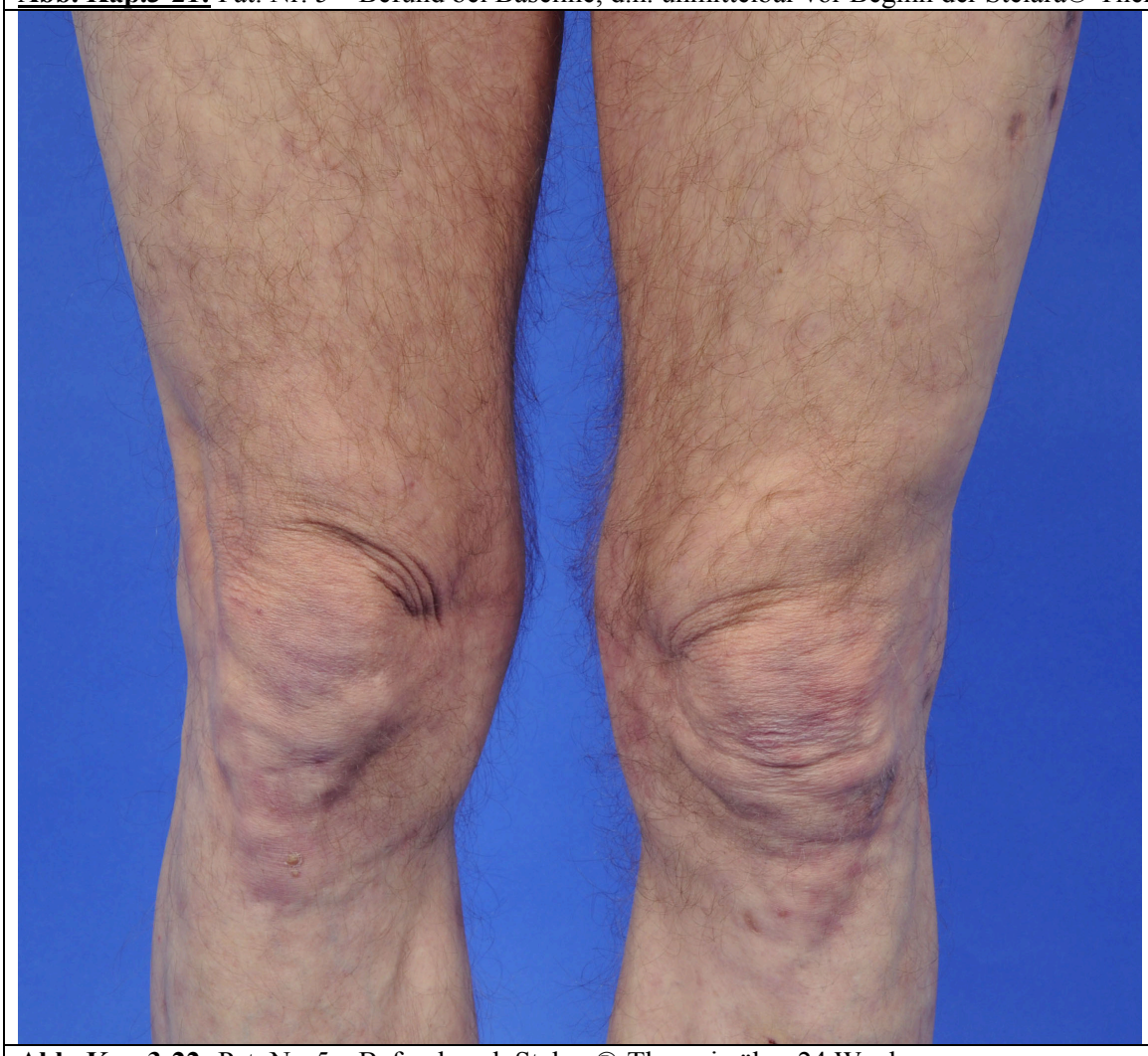


Abb. Kap.3-22: Pat. Nr. 5 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-23: Pat. Nr. 6 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-24: Pat. Nr. 6 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-25: Pat. Nr. 7 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie

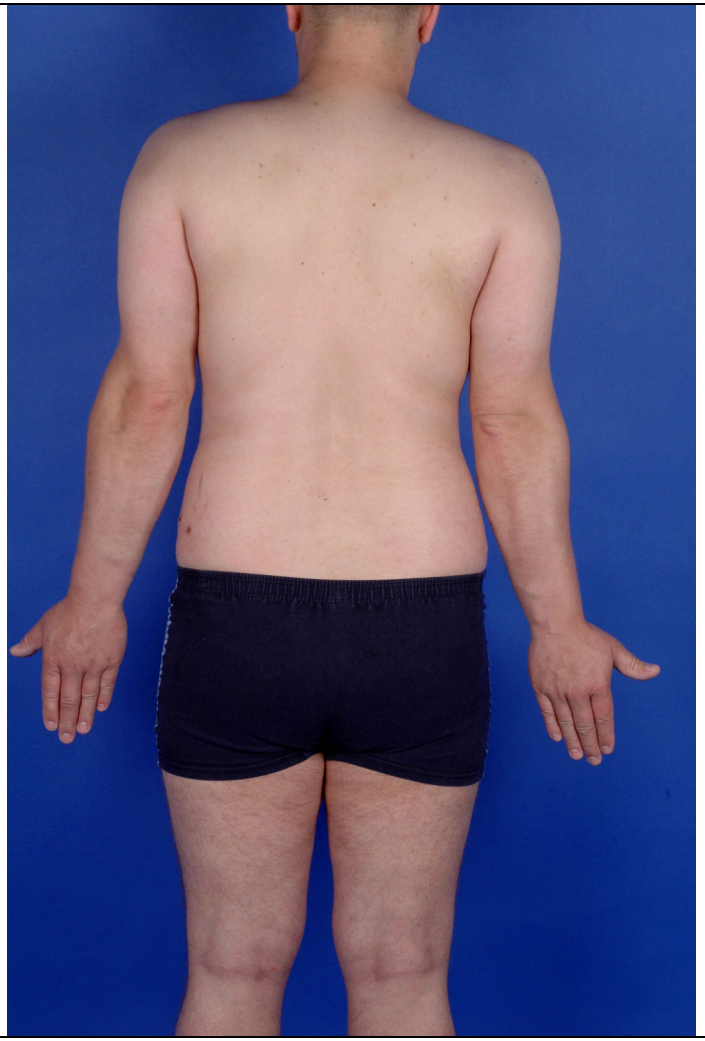


Abb. Kap.3-26: Pat. Nr. 7 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-27: Pat. Nr. 7 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

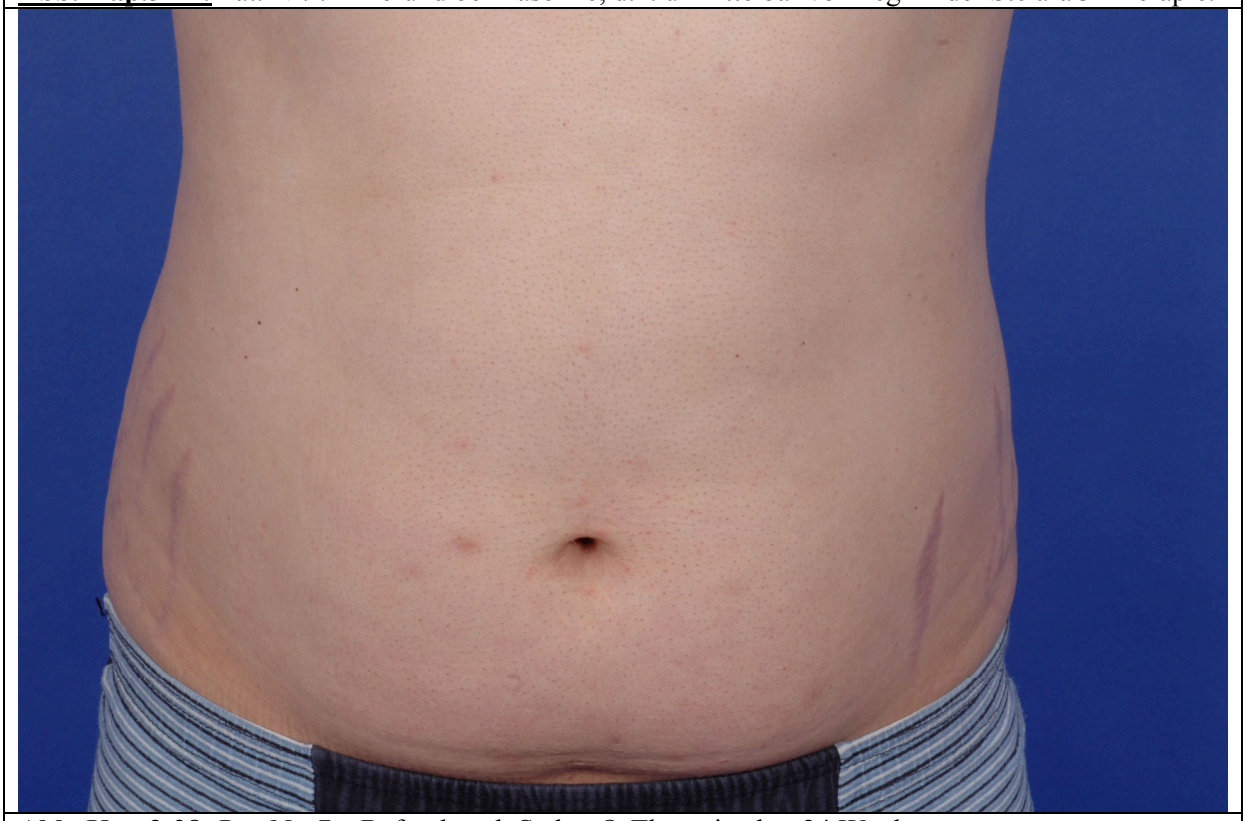


Abb. Kap.3-28: Pat. Nr. 7 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-29: Pat. Nr. 8 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-30: Pat. Nr. 8 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-31: Pat. Nr. 9 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-32: Pat. Nr. 9 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.

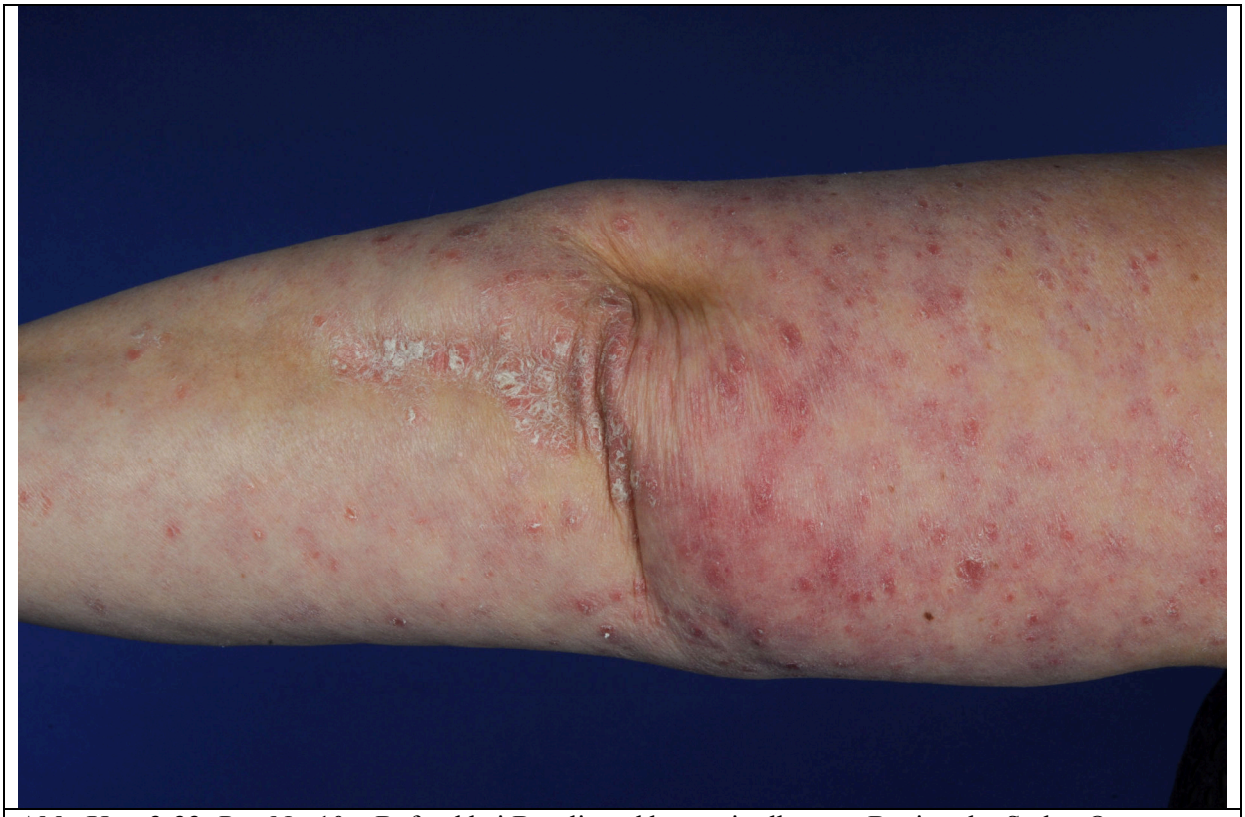


Abb. Kap.3-33: Pat. Nr. 10 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

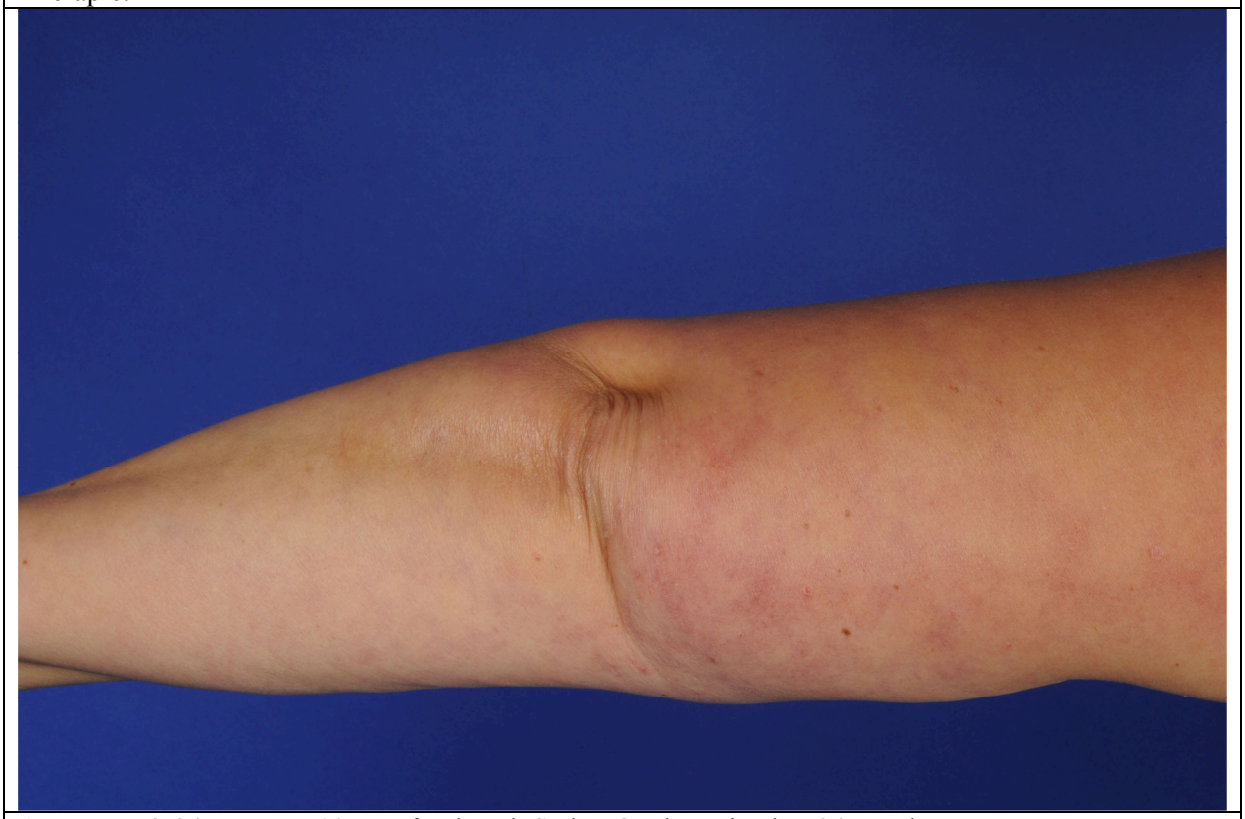


Abb. Kap.3-34: Pat. Nr. 10 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-35: Pat. Nr. 11 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-36: Pat. Nr. 11 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-37: Pat. Nr. 11 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie



Abb. Kap.3-38: Pat. Nr. 11 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-39: Pat. Nr. 13 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

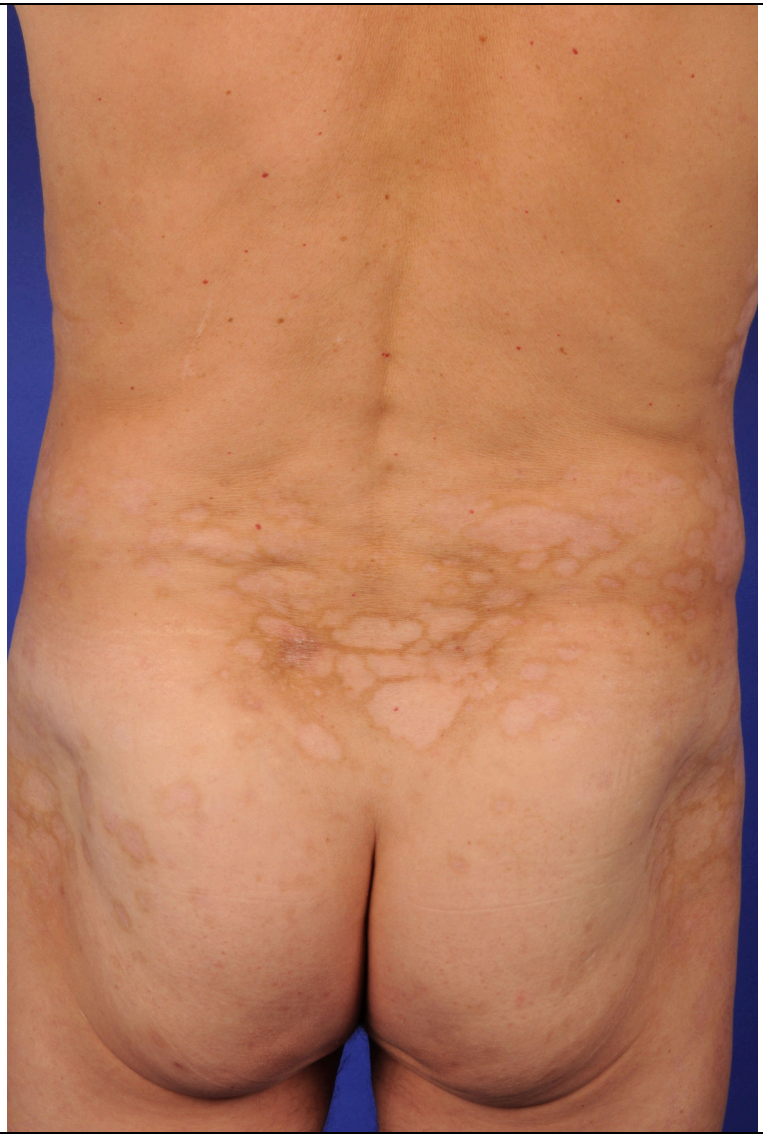


Abb. Kap.3-40: Pat. Nr. 13 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-41: Pat. Nr. 13 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

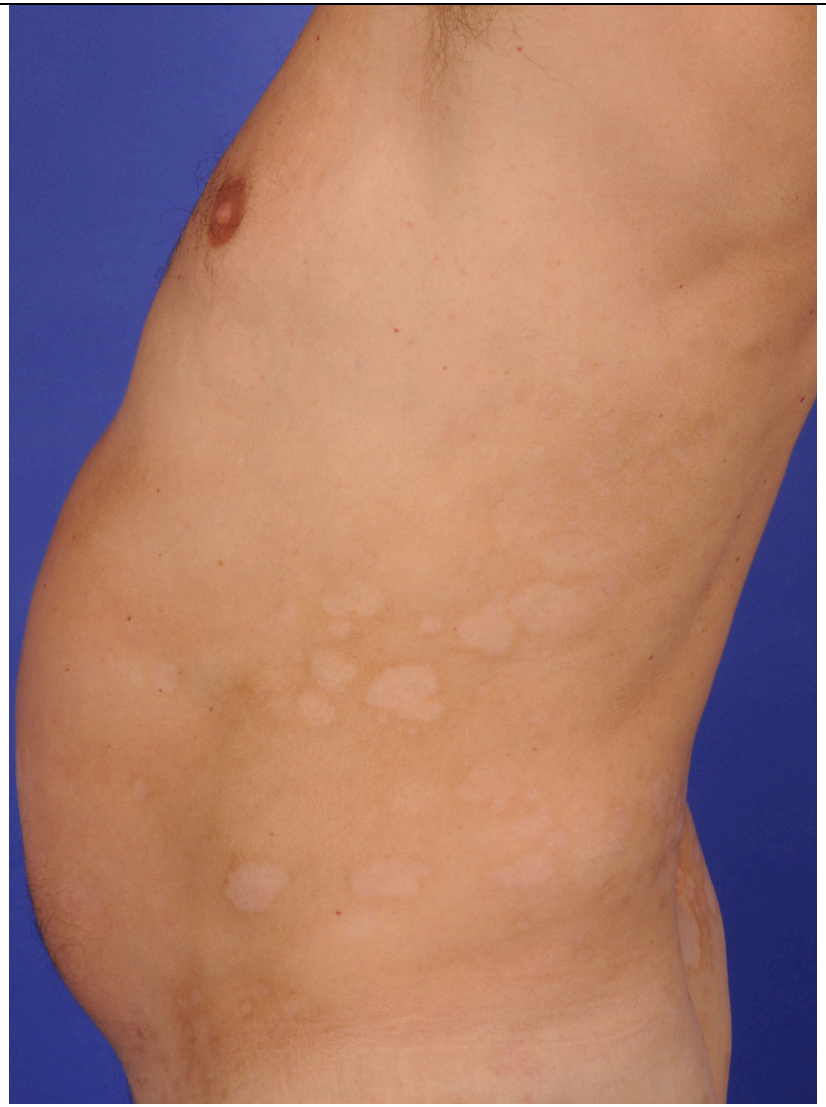


Abb. Kap.3-42: Pat. Nr. 13 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-43: Pat. Nr. 14 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-44: Pat. Nr. 13 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-45: Pat. Nr. 14 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

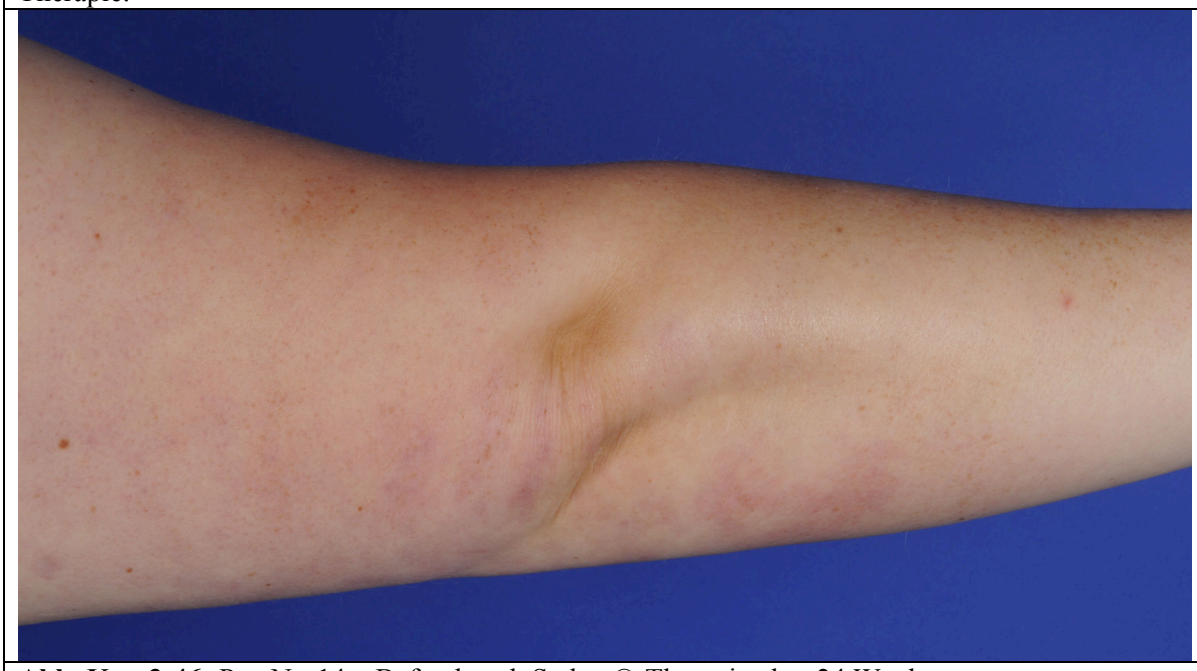


Abb. Kap.3-46: Pat. Nr. 14 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-47: Pat. Nr. 15 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-48: Pat. Nr. 15 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-49: Pat. Nr. 15 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

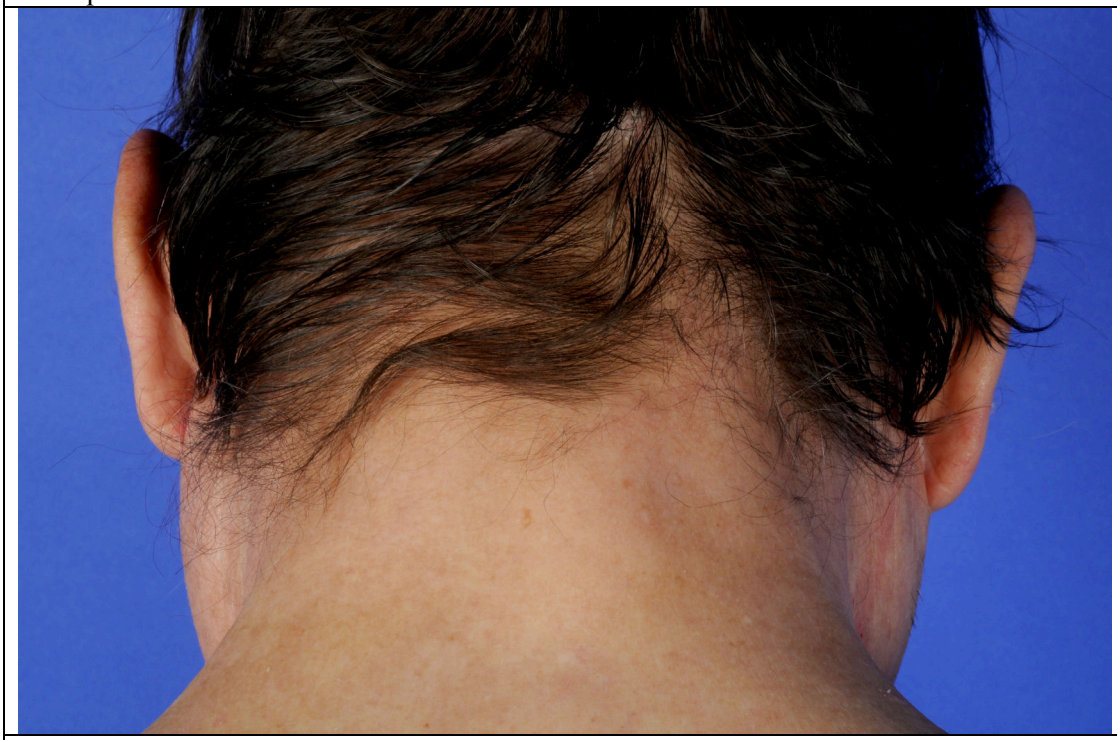


Abb. Kap.3-50: Pat. Nr. 15 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-51: Pat. Nr. 15 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.

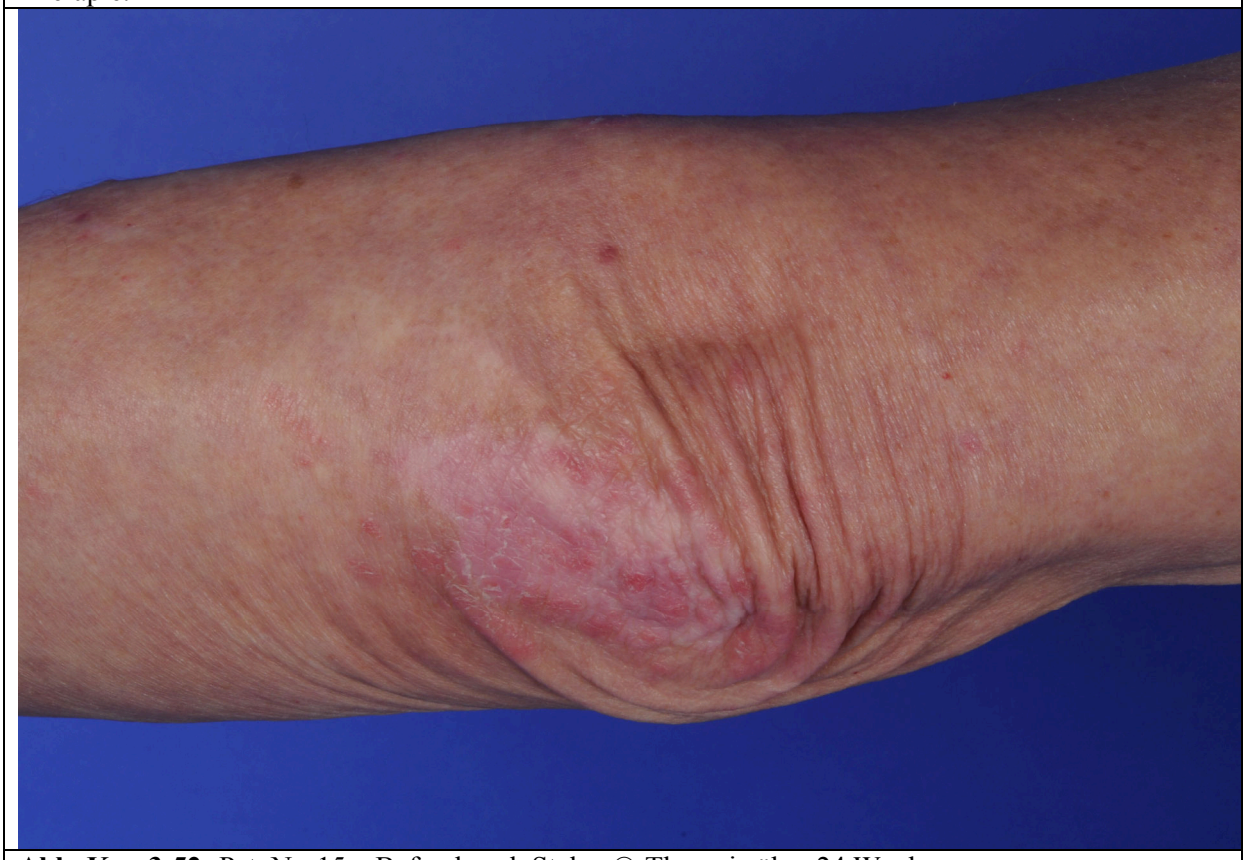


Abb. Kap.3-52: Pat. Nr. 15 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-53: Pat. Nr. 16 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-54: Pat. Nr. 16 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.



Abb. Kap.3-55: Pat. Nr. 16 – Befund bei Baseline, d.h. unmittelbar vor Beginn der Stelara®-Therapie.



Abb. Kap.3-56: Pat. Nr. 16 – Befund nach Stelara®-Therapie über 24 Wochen.

3.3 Blut-Parameter als Surrogatmarker der Entzündung

3.3.1 Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild und Thrombozyten

Zunächst sind die entsprechenden Referenzwerte in Tab. Kap.3-13 angegeben.

Tab. Kap.3-13: Referenz-/Norm-Werte für Absolutzahlen des weißen Blutbilds und der Thrombozyten.

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

Die vorgenannten Parameter sind in der Tab. Kap.3-14 (weißes Blutbild) und in der Tab. Kap.3-15 (Thrombozyten) für die Studien-Patienten zum Zeitpunkt Baseline, Woche 24 und Woche 28 zusammengestellt.

Tab. Kap.3-14: Parameter des „weißen Blutbilds“ im Vergleich zwischen Baseline, Woche 24 und Woche 28 im Verlauf der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	WBC			LYMPH			MONO			GRANU			SEGM			EOSI			BASO		
	W0	W24	W28	W0	W24	W28	W0	W24	W28	W0	W24	W28	W0	W24	W28	W0	W24	W28	W0	W24	W28
1	5,1	6,8	4,4	1,53	1,43	1,72	0,31	0,34	0,35	3,27	5,03	2,38	3,11	4,96	2,29	0,15	0,07	0,09	0,00	0,00	0,00
2	10,2	8,1	7,9	1,84	1,54	1,50	0,31	0,57	0,40	7,24	6,00	5,93	7,04	5,91	5,93	0,20	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00
3	8,0	8,9	11,1	2,72	3,03	3,44	0,32	0,36	0,33	5,04	5,52	7,33	4,64	5,25	6,88	0,32	0,27	0,33	0,00	0,00	0,00
4	7,5	7,7	8,0	2,18	2,54	2,32	0,53	0,54	0,48	4,88	4,54	5,28	4,73	4,47	5,12	0,08	0,08	0,08	0,00	0,00	0,08
5	10,9	9,1	9,0	2,40	2,00	1,71	0,65	0,73	0,54	7,85	6,37	6,84	7,74	6,19	6,66	0,11	0,09	0,09	0,11	0,09	0,09
6	6,4	5,3	6,4	1,47	1,54	1,54	0,58	0,37	0,45	4,35	3,34	4,42	4,03	3,13	4,03	0,26	0,21	0,38	0,06	0,05	0,06
7	9,6	7,8	5,3	1,44	1,87	1,27	0,67	0,55	0,48	7,58	5,46	3,60	7,01	5,07	3,34	0,48	0,31	0,21	0,10	0,08	0,05
8	5,2	4,4	4,8	0,99	1,06	1,15	0,42	0,35	0,38	3,85	3,04	3,26	3,74	2,90	3,17	0,10	0,09	0,05	0,00	0,04	0,05
9	4,6	4,4	6,1	1,89	1,72	1,89	0,28	0,26	0,37	2,48	2,42	3,84	2,25	2,29	3,66	0,18	0,13	0,18	0,05	0,04	0,06
10	8,7	9,3	11,4	2,78	2,79	3,31	0,44	0,37	0,57	5,57	6,14	7,64	5,22	5,86	7,41	0,26	0,28	0,11	0,09	0,09	0,11
11	5,8	4,5	5,0	0,58	0,81	0,70	0,46	0,36	0,5	4,81	3,33	3,80	4,47	3,11	3,5	0,29	0,18	0,20	0,06	0,05	0,05
13	4,4	5,5	5,5	1,01	0,99	0,88	0,48	0,61	0,61	2,90	3,96	4,07	2,55	3,69	3,80	0,35	0,17	0,22	0,04	0,06	0,00
14	6,4	6,3	7,5	1,15	1,58	1,73	0,32	0,44	0,45	4,93	4,22	5,33	4,61	3,91	5,03	0,26	0,25	0,23	0,06	0,06	0,08
15	9,7	7,0	7,4	1,46	1,82	1,70	0,39	0,35	0,37	7,86	4,90	5,40	7,28	4,62	4,96	0,58	0,21	0,37	0,00	0,07	0,07
16	6,5	6,4	6,2	1,17	1,28	1,61	0,46	0,58	0,62	4,88	4,61	4,03	4,75	4,48	3,84	0,07	0,06	0,12	0,07	0,06	0,06
MW	7,3	6,8	7,1	1,64	1,73	1,76	0,44	0,45	0,46	5,17	4,59	4,88	4,88	4,39	4,64	0,25	0,16	0,18	0,04	0,05	0,05
S	2,1	1,7	2,2	0,63	0,62	0,74	0,12	0,13	0,09	1,70	1,16	1,50	1,66	1,15	1,47	0,14	0.09	0,11	0,04	0,03	0,03
p[§]		0,16	0,70[#]		0,19	0,21[#]		0,74	0,51[#]		0,09	0,51[#]		0,14	0,58[#]		0,0068	0,0254[#]		0,30	0,41[#]

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [#]deskriptive Statistik.

Tab. Kap.3-15: Thrombozyten im Vergleich zwischen Baseline, Woche 24 und Woche 28 im Verlauf der Pirouette-Studie.

	Thrombozyten (Gpt/L)		
Pat. Nr.	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 28**
1	242	246	244
2	349	347	355
3	248	255	226
4	296	310	308
5	289	281	237
6	223	212	223
7	208	176	178
8	263	248	269
9	298	267	315
10	323	320	356
11	338	275	279
13	254	348	275
14	242	257	277
15	196	121	301
16	291	246	335
MW	271	261	279
S	45	59	49
p[§]		0,34	0,46[#]

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [#]deskriptive Statistik.

3.3.2	C-reaktives Protein (CRP)

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

Tab. Kap.3-16: C-reaktives Protein (CRP) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 24 und Woche 28 im Verlauf der Pirouette-Studie.

	CRP		
Patient Nr.	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 28**
1	1,4	15,1	3,4
2	<0,6	<0,6	0,7
3	3,3	2,5	1,4
4	1,4	<0,6	<0,6
5	1,8	3,9	1,5
6	<0,6	<0,6	<0,6
7	10,5	3,3	5,8
8	1,2	<0,6	0,8
9	1,2	0,8	4,9
10	2,6	4,6	4,9
11	11,4	19,2	8,7
13	1,2	12,7	1,6
14	5,2	4,3	7,1
15	9,4	2,3	11,0
16	2,0	3,2	2,4
MW	3,6	5,0	3,7
S	3,6	5,7	3,2
p[§]		0,38	0,85[#]

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [#]deskriptive Statistik.

3.3.3	Eosinophiles Kationisches Protein (ECP)

Der Referenzwert für das ECP beträgt < 12 µg/L. In Tab. Kap.3-17 sind die Serum-ECP-Werte zu den Zeitpunkten Baseline, Woche 24 und Woche 28 dargestellt.

Tab. Kap.3-17: ECP-Werte im Vergleich zwischen Baseline, Woche 24 und Woche 28 im Verlauf der Pirouette-Studie.

	ECP		
Patient Nr.	**Baseline**	**Woche 24**	**Woche 28**
1	9,35	12,7	7,71
2	16,5	15,1	22,4
3	14,6	17,2	24,9
4	7,34	11,3	8,19
5	4,33	13,4	4,02
6	10,5	17,3	30,3
7	19,1	11,3	10,9
8	3,49	5,36	14,2
9	3,49	6,11	6,48
10	21,5	15,9	41,8
11	15,9	13,1	9,91
13	24,8	18,3	17,8
14	28,2	21,4	37,2
15	27,3	5,16	15,2
16	3,76	5,6	8,74
MW	14,01	12,62	17,32
S	8,51	4,99	11,26
p[§]		0,49	0,21[#]

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [#]deskriptive Statistik.

3.4	Verträglichkeit und Sicherheit

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

Es kam zu keiner Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR).

3.4.2	„Severe Adverse Event (= SAE)“ Kategorie

Insgesamt wurden fünf Severe Adverse Events (SAE) beobachtet:

- SAE Nr. 1 (bei Pat. Nr.2) bestand in einer Hospitalisierung in der Screening-Phase (d.h. vor Beginn der Studien-Medikation) zum Zwecke einer neurologischen Diagnostik.

- SAE Nr. 2 (bei Pat. Nr. 6) trat in der Screening-Phase (d.h. vor Beginn der Studien-Medikation) auf und bestand in einer stationären Aufnahme zur pulmologischen Diagnostik bei anamnestisch Z.n. Tuberkulose in den 1960er Jahren. Der Patient erhielt dann - nach aktuellem Ausschluß einer aktiven Tuberkulose - im Vorlauf und begleitend zu der Studien-Medikation ein INH-Sicherheitstherapie.

- SAE Nr. 3 (bei Pat. Nr. 6) trat 8 Wochen nach Beginn der Studienmedikation ein und beinhaltete eine stationäre Aufnahme zur Durchführung einer Koloskopie wegen seit ca. 10 Monaten bestehenden Stuhlunregelmäßigkeiten, die sich seit der Beginn der Studienmedikation tendentiell gebessert hatten. Diese Koloskopie ergab eine Sigmadivertikulose; die diesbezüglichen Beschwerden gingen dann unter Fortsetzung der Ustekinumab-Medikation vollkommen zurück.

- SAE Nr. 4 (bei Pat. Nr. 12) bestand in der geplanten Hospitalisierung zur diagnostischen Abklärung eines im Screening positiven Tuberkulose-Interferon-γ-Release-Assays, was dann auch der Grund für ein Screening Failure war. Bei der Patientin konnte eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden. Von der klinischen Prüfung wurde sie ausgeschlossen; Studienmedikation erhielt sie nicht.

- SAE Nr. 5 (bei Pat. Nr. 15) trat 2 Wochen nach der Follow-up-Visite auf und bestand in der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme zwecks Abklärung einer makrozytären / megaloblastären hypochromen Anämie, die infolge einer interkurrenten schweren Manifestation eines Epsilon-Alkoholismus aufgetreten war. Unter Eisen-, Vitamin B- und Folsäure-Substitution sowie Fortsetzung der Ustekinumab-Medikation bildete sich die Anämie dann vollkommen zurück.

Für die 5 vorgenannten SAE sind mögliche bleibende Folgen sowie ein Kausalzusammenhang zur Studien-Medikation zu verneinen.

3.4.3	**Vitalparameter**

3.4.3.1	**Herzfrequenz**

3.4.3.2	**Blutdruck**

3.4.3.3	**Körpergewicht**

Die Werte für die drei o.g. Vitalparameter sind in der folgenden Tab. Kap.3-18 dargestellt.

Tab. Kap.3-18: Herzfrequenz, Blutdruck und Körpergewicht im Vergleich zwischen Baseline, Woche 24 und Woche 28 im Verlauf der Pirouette-Studie.

	Herzfrequenz (/min)			**Blutdruck systolisch (mm Hg)**			**Blutdruck diastolisch (mm Hg)**			**Körpergewicht (kg)**		
Pat.-Nr.	**Baseline**	**W 24**	**W 28**	**Baseline**	**W 24**	**W 28**	**Baseline**	**W 24**	**W 28**	**Baseline**	**W 24**	**W 28**
1	56	76	60	125	125	120	80	80	80	88,9	90,0	89,0
2	60	76	60	100	120	110	75	80	70	78,0	80,0	78,5
3	80	76	84	125	110	115	80	70	85	111,7	112,6	114,3
4	72	84	84	120	120	120	80	70	75	88,7	91,3	93,8
5	76	84	100	125	150	160	80	95	90	63,5	63,2	63,6
6	72	76	76	125	150	135	80	80	65	81,0	76,7	77,7
7	76	68	80	130	115	110	80	75	80	93,6	97,3	92,8
8	60	86	88	120	135	135	90	85	80	148,2	147,6	151,9
9	60	64	60	130	100	110	70	60	65	91,7	90,8	89,7
10	72	88	90	120	130	115	80	80	80	81,1	82,2	80,5
11	80	80	76	130	150	130	80	95	85	121,6	125,3	124,6
13	72	82	72	140	140	140	80	80	65	78,2	80,9	79,4
14	84	76	80	130	160	140	85	95	90	104,2	106,1	106,3
15	80	100	84	130	100	110	80	80	80	70,1	66,2	67,0
16	64	60	64	115	120	125	70	70	80	89,3	87,9	87,3
MW	71	78	77	124	128	125	79	80	78	92,7	93,2	93,1
S	9	10	12	9	18	14	5	10	8	20,8	21,5	22,3
p[§]		0,0186	0,0269[#]		0,44	0,87[#]		0,88	0,52[#]		0,40	0,51[#]

MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [#]deskriptive Statistik.

3.4.4	Laborparameter

3.4.4.1	Routine-Laborparameter

3.4.4.1.1	Blut-Routine-Laborparameter

In den Tab. Kap.3-20 bis Tab. Kap.3-22 sind die entsprechenden Parameter bzw. Ergebnisse dargestellt.

Dabei gelten die folgenden Norm-/Referenz-Werte (Tab. Kap.3-19).

Tab. Kap.3-19: Norm-/Referenzwerte für die Blut-Routine-Parameter.

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

*ESR = Erythrozytensedimentationsrate

ESR:

Bei der ESR wird ausschließlich der 1-Std.-Wert einer statistischen Analyse unterzogen, da im aktuellen Schrifttum dieser i.a. als verläßlicher als der 2-Std.-Wert eingeschätzt wird.

Der 1-Std.-Wert der ESR beträgt bei Baseline 14 ±8 mm und bei Woche 24 13 ± 14 mm (unter Ausklammerung von Pat. 7 wegen diesbezüglich fehlender Daten zum Zeitpunkt Baseline), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war (p = 0,77, zweiseitiger gepaarter t-Test).

Tab. Kap.3-20: Blut-Routine-Laborparameter I: Erythrozyten-Sedimentations-Rate (= ESR, syn. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit = BSG).
Norm-Abweichungen beim 1-Std.-Wert in Rot.

Pat. Nr.	Geschlecht	Baseline		Woche 24		Woche 28	
		1-Std.-Wert (mm)	2-Std.-Wert (mm)	1-Std.-Wert (mm)	2-Std.-Wert (mm)	1-Std.-Wert (mm)	2-Std.-Wert (mm)
1	m	4	8	10	20	4	8
2	w	27	49	20	38	20	35
3	w	28	42	12	26	12	22
4	w	12	20	6	12	7	18
5	m	14	32	12	28	8	24
6	m	16	34	12	28	16	30
7	m	n.b.	n.b.	2	5	10	16
8	m	4	14	4	8	6	12
9	m	24	36	11	12	30	50
10	w	12	24	10	22	24	42
11	m	4	10	2	10	4	8
13	m	16	23	60	84	22	44
14	w	20	34	10	22	11	22
15	m	14	30	6	10	60	100
16	m	6	-	10	24	14	28
MW		14		12		17	
S		8		13		14	
MW[#]		14		13		17	
S[#]		8		14		14	
p[§]				0,77		0,51[&]	

Pat. = Patient; Nr. = Nummer; m = männlich; w = weiblich; MW = Mittelwert;
S = Standardabweichung; #kumulative Ergebnisse ohne Patient Nr. 7 wegen diesbezüglich fehlender Daten; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [&]deskriptive Statistik
Kommentar: Pat.13: zum Zeitpunkt W 24: grippaler Infekt. Pat. 15: schwerer Rückfall der vorbekannten Alkoholkrankheit mit konsekutiver Anämie und ESR-Beschleunigung

Elektrolyte und Nieren-Parameter:
Beim statistischen Vergleich (zwei-seitiger gepaarter t-Test, $p < 0,05$) von Baseline vs. Woche 24 fanden sich keine signifikanten Unterschiede für Natrium (142±2 vs. 141±2 mmol/l), Kalium (4,32±0,37 vs 4,55±0,23 mmol/l), Creatinin (79±29 vs. 80±19 µmol/l) und Harnstoff (4,2±1,2 vs. 4,8±14 mmol/l). Deskriptiv statistisch galt dies auch für den Vergleich von Baseline vs. Woche 28, mit der Ausnahme des Harnstoff-Parameters. So zeigte sich für Harnstoff bei Woche 28 ein Anstieg auf 5,0±1,2 (vs. 4,2±1,2 mmol/l, $p = 0,03$), wobei bei Woche 28 die Harnstoff-Werte aller Patienten im Normbereich lagen.

Leber-Parameter:
Beim statistischen Vergleich (zwei-seitiger gepaarter t-Test, $p < 0,05$) von Baseline vs. Woche 24 fanden sich keine signifikanten Unterschiede für ALAT (0,57±0,21 vs. 0,59±0,37 µmol/s.l), ASAT (0,52±0,18 vs. 0,87±1,3 µmol/s.l), γ-GT (1,10±1,15 vs. 5,20±15,21 µmol/s.l) und Bilirubin (6,9±9,2 vs. 10,6±11,0 µmol/l). Deskriptiv statistisch galt dies ebenfalls für den Vergelci von Baseline vs. Woche 28.

Tab. Kap.3-21: Blut-Routine-Laborparameter II: Kalium, Natrium, Creatinin, Harnstoff.
Norm-abweichende Werte in Rot.

Pat. Nr.	Natrium (mmol/l)			Kalium (mmol/l)			Creatinin (µmol/l)			Harnstoff (mmol/l)		
	Baseline	Woche 24	Woche 28	Baseline	Woche 24	Woche 28	Baseline	Woche 24	Woche 28	Baseline	Woche 24	Woche 28
1	143	143	140	4,29	4,37	4,43	91	94	95	5,5	5,2	7,0
2	144	141	141	5,03	4,89	4,75	78	75	84	4,8	5,0	5,9
3	139	139	141	4,28	4,55	4,31	63	67	63	4,5	5,2	4,6
4	144	143	141	3,92	4,34	3,61	65	67	59	3,3	3,8	4,1
5	142	140	142	4,34	4,29	4,23	171	139	123	6,3	8,4	6,7
6	143	138	141	5,05	4,42	4,63	72	74	74	4,1	4,6	4,7
7	143	142	144	4,03	4,39	3,82	97	91	97	4,3	6,8	6,9
8	140	143	141	4,02	4,40	3,79	78	88	95	3,6	3,3	4,0
9	143	142	145	4,27	4,68	4,38	56	66	64	5,1	4,8	4,4
10	143	140	140	4,5	4,81	4,50	52	70	65	3,7	5,4	3,6
11	141	142	140	4,2	4,72	4,55	76	71	78	3,2	3,6	5,7
13	145	141	142	4,49	4,84	4,13	67	71	70	4,3	4,1	4,1
14	138	140	140	3,93	4,66	4,32	55	55	58	3,0	2,5	3,2
15	136	136	143	3,83	4,86	4,45	66	82	96	1,6	4,9	4,0
16	142	142	142	4,74	4,11	4,24	105	97	95	6,4	5,1	5,4
MW	142	141	142	4,32	4,55	4,28	79	80	81	4,2	4,8	5,0
S	2	2	1	0,37	0,23	0,31	29	19	27	1,2	1,4	1,2
p[§]		0,12	0,79[&]		0,07	0,31[&]		0,75	0,54[&]		0,09	0,03[&]

Pat. = Patient; Nr. = Nummer; n.b. = nicht bestimmt/bekannt; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [&]deskriptive Statistik

Kommentar: Pat. 5: vorbekannte Niereninsuffizienz bei Z.n. Nephrektomie wg. Schrumpfniere). Pat. 16: vorbekannte Niereninsuffizienz.

Tab. Kap.3-22: Blut-Routine-Laborparameter III: ALAT, ASAT, γ-GT, Bilirubin.
Norm-abweichende Werte in Rot.

Pat. Nr.	ALAT (µmol/s.l)			ASAT (µmol/s.l)			γ-GT (µmol/s.l)			Bilirubin (µmol/l)		
	Baseline	Woche 24	Woche 28	Baseline	Woche 24	Woche 28	Baseline	Woche 24	Woche 28	Baseline	Woche 24	Woche 28
1	0,3	0,31	0,32	0,39	0,47	0,43	0,33	0,33	0,30	6,2	6,0	4,0
2	0,63	0,45	0,29	0,55	0,50	0,36	0,17	0,19	0,18	6,9	5,6	4,2
3	0,58	0,44	0,63	0,41	0,44	0,57	0,79	0,59	0,84	5,2	6,3	5,4
4	0,41	0,33	0,41	0,47	0,36	0,41	0,43	0,37	0,36	5,1	5,2	2,9
5	0,39	0,54	0,54	0,58	0,74	0,86	1,61	2,00	1,98	9,7	9,1	9,3
6	0,61	0,67	0,62	0,69	0,80	0,78	2,37	3,66	2,46	12,4	10,9	14,0
7	1,14	1,77	1,16	0,66	0,77	0,56	0,47	0,62	0,55	17,0	12,4	n.b.
8	0,51	0,74	0,66	0,34	0,39	0,59	n.b.	0,56	0,62	7,6	6,3	12,3
9	0,55	0,42	0,55	0,40	0,31	0,35	0,42	0,39	0,59	5,5	6,3	5,9
10	0,60	0,70	0,65	0,47	0,49	0,51	0,58	0,70	0,78	3,3	2,8	4,6
11	0,41	0,90	0,70	0,39	0,64	0,57	1,06	2,34	1,82	31,5	25,3	19,8
13	0,64	0,52	0,71	0,53	0,63	0,73	0,60	1,06	1,08	7,6	4,2	10,4
14	0,81	0,26	0,27	0,44	0,27	0,30	1,42	0,30	0,30	4,0	3,8	4,0
15	n.b.	2,31	0,43	1,09	5,74	0,66	4,67	59,92	7,31	11,9	44,0	24,3
16	0,34	0,27	0,38	0,36	0,43	0,46	0,5	0,35	0,50	11,2	18,2	11,9
MW	0,57	0,71	0,55	0,52	0,87	0,66	1,10	4,89	1,31	9,7	11,1	9,5
S	0,21	0,56	0,22	0,18	1,3	0,46	1,15	14,74	1,73	6,9	10,6	6,2
MW[#]	0,57	0,59	0,56				1,10	5,20	1,36	9,2	11,0	9,5
S[#]	0,21	0,37	0,22				1,15	15,21	1,78	6,8	10,9	6,2
p[§]		0,72	0,97[&]		0,28	0,62[&]		0,32	0,25[&]		0,55	0,80[&]

Pat. = Patient; Nr. = Nummer; n.b. = nicht bestimmt/bekannt; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [#]kmulative Ergebnisse ohne Pat. mit fehlenden Daten; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline; [&]deskriptive Statistik

Kommentar: Pat.5: vorbekannter Alkoholismus. Pat.6: vorbekannter Alkoholismus. Pat. 11: vorbekannte Hepatopathie. Pat.14: vor Beginn der Studienmedikation sonographischer Nachweis einer Steatosis hepatis. Pat. 15: schwerer Rückfall der vorbekannten Alkoholkrankheit.

3.4.4.1.2	Urin-Routine-Laborparameter

In Tab. Kap.3-24 sind die entsprechenden Parameter bzw. Ergebnisse dargestellt. Dabei gelten die folgenden Norm-/Referenzwerte (Tab. Kap.3-23):

Tab. Kap.3-23: Norm-/Referenz-Werte für den Urin-Status.

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

Beim statistischen Vergleich (zwei-seitiger gepaarter t-Test, $p < 0,05$) von Baseline vs. Woche 24 fanden sich keine signifikanten Unterschiede für Urobilinogen (0,5±0,5 vs. 0,3±0,2 mg/dl), pH-Wert (5,9±0,7 vs. 6,0±0,5) und spezifisches Gewicht (1,017±0,006 vs. 1,018±0,008).

Für die semi-quantitativ bzw. qualitativ erfaßten Urin-Parameter Bilirubin, Ketonkörper, Glukose, Protein, Erythrozyten/Hämoglobin, Nitrit/Bakterien, Leukozyten, Farbe und Trübung war im Vergleich zwischen Baseline und Woche 28 kumulativ keine richtungsweisende Änderung erkennbar.

Tab. Kap.3-24: Urin-Status.
Norm-abweichende Werte in Rot.

Pat. Ges.	Bilirubin		Urobili-nogen		Keton-körper		Glukose		Protein		Erythrozyten/ Hämoglobin		pH-Wert		Nitrit/ Bakterien		Leuko-zyten		Spezifisches Gewicht		Farbe		Trübung	
	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28	W0	W28
1m	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	(+)	Neg.	Neg.	Neg.	5,5	5,5	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,017	1,023	Gelb	Gelb	-	-
2w	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	5,0	5,5	Neg.	Neg.	++	++	1,006	1,013	Farb-los	Hell-gelb	-	-
3w	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	6,0	6,0	Neg.	Neg.	+++	Neg.	1,022	1,009	Gelb	Farb. los	+	-
4w	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	(+)	+++	5,0	5,5	Neg.	Neg.	+++	+	1,024	1,026	Gelb	Gelb	++	-
5m	Neg.	Neg.	1,0	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	(+)	Neg.	Neg.	Neg.	6,0	5,5	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,017	1,012	Gelb	Frab-los	-	-
6*m	Neg.	Neg.	1,0	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	6,5	6,5	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,016	1,018	Gelb	Gelb	-	-
7m	Neg.	Neg.	0,2	1,0	Neg.	++	Neg.	Neg.	Neg.	(+)	Neg.	Neg.	6,0	6,0	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,025	1,034	Gelb	Gelb	-	-
8m	Neg.	Neg.	2,0	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	7,0	5,5	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,023	1,026	Gelb	Gelb	-	-
9m	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	6,0	6,0	Neg.	Neg.	+	Neg.	1,020	1,022	Hell-gelb	Gelb	-	-
10w	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	7,0	7,0	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,008	1,005	Farb-los	Farb-los	-	-
11m	Neg.	Neg.	1,0	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	(+)	Neg.	Neg.	Neg.	6,0	6,0	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,026	1,024	Gelb	Gelb	-	-
13m	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	6,5	6,5	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,011	1,009	Farb-los		-	
14w	Neg.	n.b.	0,2	n.b.	Neg.	n.b.	Neg.	n.b.	Neg.	n.b.	(+)	n.b.	6,0	n.b.	Neg.	n.b.	+++	n.b.	1,016	n.b.	Gelb	n.b.	-	
15m	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	5,0	5,5	Neg.	Neg.	Neg.	+	1,014	1,017	Gelb	Gelb	-	++
16m	Neg.	Neg.	0,2	0,2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	5,0	6,5	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1,010	1,012	Farb-los	Farb-los	-	-
MW			0,5	0,3									5,9	6,0					1,017	1,018				
S			0,5	0,2									0,7	0,5					0,006	0,008				
MW[#]			0,5	0,3									5,9	6,0					1,017	1,018				
S[#]			0,5	0,2									0,7	0,5					0,006	0,008				
p[§]				0,17										0,69						0,61				

Pat. = Patient; Ges. = Geschlecht; m = männlich; w = weiblich; W = Woche; Neg. = Negativ; *Werte von W2 anstelle W0; n.b. = nicht bestimmt/bekannt; MW = Mittelwert; S = Standardabweichung; [#]kumulative Ergebnisse ohne Pat. mit fehlenden Daten; [§]gepaarter t-Test vs. Baseline
Kommentar: Pat. 4: bei W0 und W28 jeweils Menstruation. Pat. 14: mikrobiologischer Nachweis einer bakteriellen Urin-Mischflora ohne Behandlungsbedürftigkeit.

3.4.4.2	Antinukleäre Antikörper

Der Referenzwert für Antinukleäre Antikörper (= ANA) betrug < 80.

Tab.Kap.3-25: Antinukleäre Antikörper (ANA) im Vergleich zwischen Baseline, Woche 24 und Woche 28 im Rahmen der Pirouette-Studie.

	ANA	
Patient Nr.	**Baseline**	**Woche 28**
1	Negativ	Negativ
2	Negativ	Negativ
3	Positiv (1:640)	Positiv (1:80)
4	n.b.*	Positiv (1:160)
5	Positiv (1:2560)	Positiv (1:2560)
6	Positiv (1:160)	Negativ
7	Negativ	Negativ
8	Positiv (1:160)	Negativ
9	Negativ	Negativ
10	Negativ	Negativ
11	Negativ	Negativ
13	Negativ	Negativ
14	Positiv (1:160)	n.b.*
15	Negativ	Negativ
16	Negativ	Negativ

*nicht bestimmt/bekannt

3.4.5	Adverse Events (Line Listing)

Sämtliche Adverse Events (AE) sind nachfolgend (Tab. Kap.3-26) in der Form eines sog. Line Listing dargestellt. Dabei erfolgt

- die Benennung des AE
- die zeitliche Eingrenzung des AE
- die Beurteilung der Schwere des AE
- eine Eingrenzung ggfs. als SAE (s.o. Abschnitt 3.4.2)
- eine Beurteilung hinsichtlich möglicher bleibender Folgen aufgrund des AE
- eine Einschätzung, ob bzw. inwieweit eine Kausalität zwischen dem AE und der Studienmedikation / der Klinischen Prüfung möglich ist

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
01	04. Jul. 2011	20. Dez. 2011	16. Jan. 2012	

Pat. Nr.	**Adverse Event**	**SAE/ Schwere**	**Beginn**	**Ende**	**Mögliche bleibende Folgen**	**Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation**	**Ggfs. Kommentar**
01	Kopfschmerz	Nein/ Leicht	03. Jul. 2011	03. Jul. 2011	keine	nein	Ereignis vor Beginn der Studienmedikation
01	V.a. Innenbandriss linkes Knie bei Freizeit-Sport-Unfall	Nein/ Mittel	22. Okt. 2011	05. Dez. 2011	keine	nein	∅
01	Erkältung	Nein/ Leicht	15. Dez. 2011	22. Dez. 2011	keine	möglich	∅

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
02	28. Okt. 2011	13. Apr. 2012	11.Mai 2012	

Pat. Nr.	**Adverse Event**	**SAE/ Schwere**	**Beginn**	**Ende**	**Mögliche bleibende Folgen**	**Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation**	**Ggfs. Kommentar**
02	Hospitalisierung zum Zweck einer neurologischen Diagnostik	Ja/ Mittel	21. Okt. 2011	22. Okt. 2011	nein	nein	Ereignis vor Beginn der Studienmedikation
02	Hautrötung innenseitig an beiden Knöcheln (ca. 5 cm Durchmesser)	Nein/ Leicht	28.Okt. 2011	31. Okt. 2011	nein	möglich	
02	Wundgefühl im äußeren Genitalbereich ohne Fluor	Nein/ Leicht	1. Nov. 2011	4. Nov. 2011	nein	möglich	
02	Nächtlicher Heißhunger	Nein/ Leicht	23. Dez. 2011	30. Mai 2012	nein	möglich	
02	Erkältung ohne Fieber mit Kopfschmerzen	Nein/ Mittel	14.Feb. 2012	23. Feb. 2012	nein	möglich	Aufgrund dieses Ereignis wurde die Stelara®-Injektion von Woche 16 auf Woche 17 verschoben
02	Juckreiz	Nein/ Leicht	14.Feb. 2012	25. Apr. 2012	nein	möglich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
02	28. Okt. 2011	13. Apr. 2012	11.Mai 2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
02	Neue Psoriasis-Herde an den Unterschenkeln	Nein/ Leicht	11. Mär. 2012	-	Nein (da Ausdruck der Psoriasis)	unwahrscheinlich	Bei Follow-Up-Visite noch andauernd: deswegen Verordnung von Kompressionsstrümpfen, die aber erst nach der Woche-24-Viste getragen wurden
02	Herpes glutealis (HSV-2-positiv)	Nein/ Leicht	21. Apr. 2012	3. Mai 2012	nein	möglich	
02	Migräne-Anfall	Nein/ Leicht	07. Mai 2012	09. Mai 2012	nein	unwahrscheinlich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
03	21. Okt. 2011	5. Apr. 2012	4. Mai 2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
03	Infekt der oberen Luftwege ohne Fieber mit Leukozytose	Nein/ leicht	16. Nov.2011	23. Nov. 2011	nein	möglich	
03	Erkältungskrankheit mit Schnupfen, Husten, Auswurf, ohne Fieber und ohne Gelenkschmerzen	Nein/ leicht	18.Jan.2012	31. Jan 2012	nein	möglich	Zusätzliche Therapie: Grippostad C vom 18.Jan.2012 bis 31.Jan. 2012

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
04	11.Okt.2011	23.Mär.2012	25.Apr.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
04	Wundschmerz im Bereich der Hautbiopsie-Stellen	Nein/ Leicht	11.Okt.2011	12.Okt.2011	nein	unwahrscheinlich	
04	Magen-Darm-Grippe mit Brech-Durchfall	Nein/ Mittel	18.Okt.2011	19.Okt.2011	nein	möglich	
04	Candida-Intertrigo axillär und inguinal jeweils beidseitig	Nein/ Leicht	4.Nov.2011	18.Nov.2011	nein	möglich	
04	Menstruationsschmerzen	Nein/ Leicht	16.Nov.2011	16.Nov.2011	nein	unwahrscheinlich	
04	Menstruationsschmerzen	Nein/ Leicht	24.Apr.2012	24.Apr.2012	nein	unwahrscheinlich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
05	1.Nov.2011	17.Apr.2012	15.Mai 2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
05	Nachweis einer intestinalen Helicobacter pylori Infektion/Besiedelung durch Keimnachweis im Stuhl	Nein/ Leicht	15.Nov.2011	11.Dez.2011	nein	unwahrscheinlich	Zusätzliche Therapie: Gabe von Metronidazol, Clarithromycin, Esomeprazol
05	Juckreiz an der rechten Wade	Nein/ Leicht	11.Dez.2011	11.Dez.2011	nein	möglich	
05	Bursitis olecrani rechts	Nein/ Mittel	26.Apr.2012	24.Mai 2012	nein	möglich	
05	Starke innere Unruhe und Schweißausbrüche	Nein/ Leicht	15.Mai 2012	16.Mai 2012	nein	nein	Wahrscheinliche Nebenwirkung der Triamcinolon-injektion bei gleichzeitiger Cefuroxim-Medikation

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
06	13.Jan.2012	29.Jun.2012	27.Jul.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
06	Diarrhoe mit Nachweis von Candida in einer Probe vom 24.Nov.2011. Die Symptomatik besteht seit Mai 2011 mit Einleitung einer Fumaderm-Therapie. Letzte Darmspiegelung vor ca. 2 Jahren sei o.B. gewesen.	Nein/ Mittel	26.Okt.2011	30.Mär.2012	nein	nein	
06	Stationäre Aufnahme zur pulmonologischen Diagnostik, letztlich mit Ausschluss einer aktiven Tuberkulose.	Ja/ Mittel	30.Nov.2011	1.Dez.2011	nein	nein	Ereignis vor Beginn der Studienmedikation
06	Superinfektion (bakteriell/mykotisch) des rechten äußeren Ohres.	Nein/ Leicht	13.Jan.2012	26.Jan.2012	nein	nein	Zusätzliche Therapie mit Batrafen Lösung und Polyspektran-Tropfen

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
06	13.Jan.2012	29.Jun.2012	27.Jul.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
06	Kontrollverlust bei Alkoholkrankheit mit akutem Gamma-GT-Anstieg und positiven CDT-Befund	Nein/ Mittel	24.Feb.2012	4.Mai 2012		unwahrscheinlich	
06	Stationäre Aufnahme zur Durchführung einer Koloskopie wegen Stuhlunregelmäßigkeiten seit Mai 2011, die sich nach Beginn der Stelara-Studie tendenziell gebessert haben.	Ja/ Mittel	8.Mär.2012	9.Mär.2012		kein	Ausgeprägte Sigmadivertikulose und diskrete Schleimhautveränderungen im Colon ascendens und descendens

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
07	14.Dez.2011	30.Mai 2012	27.Jun.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
07	Paronychie: Großzehe, rechts	Nein/ Leicht	15.Nov.2011	10.Jan.2012	nein	Vor Medikationsbeginn: nein; Nach Medikationsbeginn: möglich	
07	Schnittwunde durch oberflächliche Schnittverletzung am linken Mittelfinger	Nein/ Leicht	23.Nov.2011	14.Dez.2011	nein	nein	
07	Heuschnupfen, wie auch schon in früheren Jahren	Nein/ Leicht	23.Mai 2012	20.Jun.2012	nein	nein	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
08	12.Jan.2012	28.Jun.2012	26.Jul.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
08	Asymptomatische intestinale Helicobacter pylori-Infektion: Befund an einer Stuhlprobe vom 26.Jan.2012	Nein/ Leicht	26.Jan.2012	19.Feb.2012	nein	unwahrscheinlich	Zusätzliche Therapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol vom 13. bis19.Feb.2012
08	Leichter Durchfall im zeitlichen Zusammenhang mit ZacPac-Einnahme zur Eradikation einer Helicobacter pylori-Infektion	Nein/ Leicht	19.Feb.2012	20.Feb.2012	nein	möglich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
09	17.Feb.2012	30.Jul.2012	31.Aug.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
09	Leichte Erkältung mit leichten Halsschmerzen ohne Fieber	Nein/ Leicht	25.Feb.2012	27.Feb.2012	nein	möglich	
09	Nicht-fieberhafter Nasen-Rachen-Infekt	Nein/ Leicht	21.Mär.2012	26.Mär.2012	nein	möglich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
10	30.Jan.2012	16.Jul.2012	14.Aug.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
10	-	-	-	-	-	-	Keine Adverse Events aufgetreten

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
11	15.Feb.2012	1.Aug.2012	29.Aug.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
11	V.a. beginnende Epikondylitis humeri radialis, rechts	Nein/ Leicht	8.Feb.2012	22.Feb.2012	nein	nein	
11	Mäßige Gelenkbeschwerden an linkem Ellenbogen und rechter Ferse/Wade (entlang der Achillessehne)	Nein/ Leicht	25.Feb.2012	27.Feb.2012	nein	nein	
11	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	20.Mär.2012	20.Mär.2012	nein	möglich	Zusätzliche Therapie mit 1 x 300 mg Ibuprofen am 20.Mär.2012
11	Magen-Darm-Grippe mit Durchfall und Erbrechen (Familie mit betroffen)	Nein/ Mittel	20.Mär.2012	23.Mär.2012	nein	möglich	Zusätzliche Therapie mit 6 x 2mg Loperamid am 20.Mär.2012
11	Leichte Halsschmerzen, links, ohne Fieber	Nein/ Leicht	27.Mär.2012	30.Mär.2012	nein	möglich	
11	Nichtfieberhafter Infekt der oberen Atemwege	Nein/ Leicht	16.Mai 2012	23.Mai 2012	nein	möglich	Zusätzliche Therapie mit Cefixim 1 x 400 mg p.d. vom 16. bis 20.Mai 2012

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase**	**Ende des Follow-up = ~~Woche 28~~ vorzeitig**	**Ggfs. Kommentar: Bei dieser Patientin Nr. 12 handelt es sich um einen Screening Failure**
12	-	-	29.Mär2012	

Pat. Nr.	**Adverse Event**	**SAE/Schwere**	**Beginn**	**Ende**	**Mögliche bleibende Folgen**	**Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation**	**Ggfs. Kommentar**
12	V.a. Harnwegsinfekt	Nein/ Leicht	23.Feb.2012	4.Mär.2012	nein	nein	Antibiotische Behandlung mit Ciprofloxacin über 10 Tage
12	Geplante stationäre Aufnahme zur internistischen Abklärung eines bei der Screening-Untersuchung mit Blutentnahme vom 15.Feb.2012 positiven Tb-IGRA (Tuberkulose – Interferon -gamma-Release-Assay)	Ja/ Mittel	25.Feb.2012	19.Mär.2012	nein	nein	Drop-out im Screening, ohne dass Studienmedikation begonnen wurde

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
13	22.Feb.2012	8.Aug.2012	7.Sep.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
13	Erkältung/Schnupfen	Nein/ Leicht	27.Feb.2012	6.Mär.2012	nein	möglich	
13	Juckreiz am Kopf verstärkt, stärker als im Vergleich zu Screening/Baseline	Nein/ Leicht	22.Mär.2012	22.Jun.2012	nein	möglich	Zusätzliche Anwendung von Ketokonazol-Kopfhaar-Shampoo 1x pro Woche seit dem 11.Apr.2012
13	Leichte Dehiszenz im Bereich der Hautbiopsie-Stelle für die diagnostische Probeexzision vom 4.Apr.2012, rechte Flanke	Nein/ Leicht	4.Apr.2012	13.Apr.2012	nein	unwahrscheinlich	
13	Grippaler Infekt mit Husten, Schnupfen, gelblichem Auswurf, Gliederschmerzen, ohne Fieber, mit erhöhtem CRP, Beschleunigung der BSG und Monozytose.	Nein/ Mittel	28.Jul.2012	7. Aug.2012	nein	möglich	Zusätzliche Therapie: Sinupret forte 3 x 1 Tablette p.d., Mucosolvan-Lutschpastillen 3 x 1 vom 30.Jul.2012 bis 7.Aug.2012

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
14	12.Mär.2012	29.Aug.2012	24.Sep.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
14	Verstärkter Juckreiz in den ersten 4 Tagen nach der Stelara-Injektion	Nein/ Leicht	13.Mär.2012	17.Mär.2012	nein	möglich	
14	Lumbago, links, durch schnelle Dreh-/Bückbewegung ausgelöst (Rezidiv, nach vormaligem, vor der Studie aufgetretenen derartigen Beschwerden)	Nein/ Leicht	20.Mär.2012	30.Mär.2012	nein	unwahrscheinlich	
14	V.a. Kontaktdermatitis auf Kleidungsstück am rechten Knie mit Erythem; (Erythema migrans durch negative Borrelien-Serologie ausgeschlossen)	Nein/ Leicht	12.Jun.2012	14.Jul.2012	nein	möglich	
14	Vaginale Hefepilz-Infektion	Nein/ Leicht	16.Jun.2012	21.Jun.2012	nein	möglich	
14	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	20.Jun.2012	20.Jun.2012	nein	möglich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
14	12.Mär.2012	29.Aug.2012	24.Sep.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
14	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	26.Jun.2012	26.Jun.2012	nein	möglich	
14	Kopfschmerzen	Nein/ Leicht	9.Sep.2012	9.Sep.2012	nein	möglich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
15	21.Mär.2012	6.Sep.2012	2.Okt.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
15	Thrombozyten-Abfall als Manifestation eines Rückfalls der Alkoholkrankheit	Nein/ Mittel	6.Sep.2012	21.Sep.2012	nein	nein	
15	Erhöhung der Gamma-GT als Manifestation eines Rückfalls der Alkoholkrankheit	Nein/ Mittel	6.Sep.2012	28.Nov.2012	nein	nein	
15	Erhöhung des Bilirubins als Manifestation eines Rückfalls der Alkoholkrankheit	Nein/ Mittel	6.Sep.2012	28.Nov.2012	nein	nein	
15	Rückfall der Alkoholkrankheit	Nein/ Mittel	6.Sep.2012	19.Dez.2012	nein	nein	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
15	21.Mär.2012	6.Sep.2012	2.Okt.2012	

Pat. Nr.	**Adverse Event**	**SAE/ Schwere**	**Beginn**	**Ende**	**Mögliche bleibende Folgen**	**Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation**	**Ggfs. Kommentar**
15	Makrozytäre (=megaloblastäre) Anämie gemischter Ätiologie: a) direkt ethyltoxisch (zwischenzeitlich erniedrigtes Transferrin), b) zwischenzeitliche Malnutrition incl. Eisenmangel bei Alkoholismus und Gastritis, c) Magenulcus als Mikroblutungsquelle	Nein/ Mittel	21.Sep.2012	19.Dez.2012	nein	Nein	
15	Lipase-Erhöhung als Sekundärfolge des Rückfalls der Alkoholkrankheit	Nein/ Leicht	26.Sep.2012	2.Okt.2012	nein	Unwahrscheinlich	
15	Ammoniak-Erhöhung als Sekundärfolge des Rückfalls der Alkoholkrankheit	Nein/ Leicht	26.Sep.2012	2.Okt.2012	nein	Unwahrscheinlich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
15	21.Mär.2012	6.Sep.2012	2.Okt.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
15	Beschleunigung der BSG mit 60/100	Nein/ Mittel	2.Okt.2012	16.Jan.2013	nein	nein	
15	Erniedrigung des Serumeisenspiegels	Nein/ leicht	16.Okt.2012	16.Jan.2013	nein	Nein	
15	Stationäre Aufnahme zur Abklärung einer makrozytären (=megaloblastären) hypochromen Anämie	Ja/ Mittel	16.Okt.2012	20.Okt.2012	nein	Nein	
15	Gastritis ohne Nachweis von Helicobacter pylori	Nein/ Mittel	17.Okt.2012	28.Nov.2012	nein	Nein	
15	Präpylorisches Ulcus ventriculi Forrest III	Nein/ Mittel	17.Okt.2012	28.Nov.2012	nein	Nein	
15	2 Polypen im Colon ascendens: mikroskopisch jeweils tubuläres Adenom mit low-grade intraepithelialer Neoplasie ohne invasives Wachstum	Nein/ Mittel	19.Okt.2012	5.Nov.2012	nein	Unwahrscheinlich	

Tab. Kap.3-26: Adverse Events (AE) im Rahmen der Pirouette-Studie (Line Listing)

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
16	27.Mär.2012	7.Sep.2012	9.Okt.2012	

Pat. Nr.	Adverse Event	SAE/ Schwere	Beginn	Ende	Mögliche bleibende Folgen	Kausaler Zusammenhang zu Studienmedikation	Ggfs. Kommentar
16	Gefühl des trockenen Halses	Nein/ Leicht	28.Mär.2012	16.Apr.2012	nein	Möglich	
16	Kribbeln der Haut im Bereich der Psoriasis-Plaques am Gesäß, an den Oberarmen und Unterschenkeln	Nein/ Leicht	28.Mär.2012	16.Apr.2012	nein	Möglich	
16	Stechen in der Brust	Nein/ Leicht	30.Mär.2012	3.Apr.2012	nein	Möglich	

3.5	Komedikation

Die Komedikation wird in der folgenden Tab.Kap.3-27 detailliert dargelegt.

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
01	04. Jul. 2011	20. Dez. 2011	16. Jan. 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
01	Ibuprofen	1x 800 mg p.d.	p.o.	03. Jul. 2011	03. Jul. 2011	kein	Medikation erfolgte vor Beginn der Studienmedikation wegen Kopfschmerzen
01	Etoricoxib	1x1	p.o.	22. Okt. 2011	31. Okt. 2011	kein	Wegen Knieverletzung durch Unfall
01	Enoxaparin	1 x 40 mg p.d.	s.c.	22. Okt. 2011	31. Okt. 2011	kein	Wegen Knieverletzung durch Unfall
01	Myrtol	2 x 1 Kaps.	p.o.	15. Dez. 2011	22. Dez. 2011	kein	Wegen Erkältung
01	Pfanzlicher Hustensaft	2 x tägl.	p.o.	15. Dez. 2011	22. Dez. 2011	kein	Wegen Erkältung

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
02	28. Okt. 2011	13. Apr. 2012	11.Mai 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
02	Grippeschutzimpfung		i.m.	27. Okt. 2011	27. Okt. 2011	Nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	
02	Ramipril	2 x 5 mg p.d.	p.o.	Nov. 2008			
02	Metoprolol (Metohexal)	2 x 47,5 mg p.d.	p.o.	Nov. 2008	23. Jan. 2012		
02	Metoprolol	1 x 47,5 mg p.d.	p.o.	24. Jan. 2012		Nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	
02	Simvastatin	1 x 20 mg p.d.	p.o.	Nov. 2008			
02	Amlodipin	2 x 5 mg p.d.	p.o.	Nov. 2008			
02	Grippeschutzimpfung		i.m.	27. Okt. 2011	27. Okt. 2011		Medikation erfolgte vor Beginn der Studienmedikation
02	Moxifloxacin	400 mg 1x p.d.	p.o.	17. Feb. 2012	23. Feb. 2012	Nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	Wegen Erkältung

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
02	28. Okt. 2011	13. Apr. 2012	11.Mai 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
02	Novaminsulfon	500 mg 1x1	p.o.	17. Feb. 2012	19. Feb. 2012	Nein (kein zusätzlicher antipsoriatischer Effekt)	Wegen Erkältung
02	Unterschenkelkompressionsstrümpfe	tagsüber		Verordnung am 24. Mär. 2012, wobei bis zur Woche-24-Visite, d.h. bis zum 13. Apr. 2012 die Strümpfe noch nicht getragen wurden		Nein (kein direkter antipsoriatischer Effekt)	Kein Medikament

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
02	28. Okt. 2011	13. Apr. 2012	11.Mai 2012	

Pat. Nr.	**Medikation**	**Dosis**	**Applikation**	**Beginn**	**Ende**	**Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts**	**Ggfs. Kommentar**
02	Stieproxal Shampoo (1,5 % Ciclopiroxolamin, Salicylsäure)	3 x pro Woche	topisch	24. Mär. 2012		Nein (kein spezif. antipsoriatischer Effekt)	Es handelt sich um ein Emolliens, dessen Anwendung kein Ausschlußkriterium darstellt
02	Calcipotriol/Betamethason	1x täglich	topisch: Kopf	14. Apr. 2012	11. Mai 2012	Nein (da außerhalb des Beobachtungszeitraums)	
02	Calcipotriol/Betamethason	1x täglich	Topisch: Körper	14. Apr. 2012	11. Mai 2012	Nein (da außerhalb des Beobachtungszeitraums)	
02	Valaciclovir	2 x 500 mg	p.o.	27. Apr. 2012	31. Apr. 2012	Nein (zumal nach dem Beobachtungszeitraum)	
02	Aciclovir Salbe	3x tägl.	topisch	27. Apr. 2012	03. Mai 2012	Nein (zumal nach dem Beobachtungszeitraum)	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
03	21.Okt.2011	5.Apr.2012	4.Mai 2012	

Pat. Nr.	**Medikation**	**Dosis**	**Applikation**	**Beginn**	**Ende**	**Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts**	**Ggfs. Kommentar**
03	Kalzium + Vitamin D3 von Verla, freiverkäuflich	1x1 p.d.	p.o.	28.Nov. 2011	13.Jan.2012	nein	
03	Grippostad C: Paracetamol 200g, Ascorbinsäure 150 mg, Coffein 25 mg, Chlorphenaminmaleat 2,5 mg	2 x 1 p.d.	p.o.	18.Jan. 2012	31.Jan. 2012	nein	
03	Calcipotriol/Betamethason Fixkombination (Daivobet Gel oder Salbe)	1 x täglich	topisch	06.April 2012	04.Mai 2012	nein	Medikation begann nach dem Ende der Beobachtungsphase

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
04	11.Okt.2011	23.Mär.2012	25.Apr.2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
04	Canesten Creme: Wirkstoff Clotrimazol	2x täglich	topisch	7.Nov. 2011	18.Nov. 2011	nein	Wegen Candida-Intertrigo axillär und inguinal
04	Naproxen 250 mg	1x täglich	p.o.	16.Nov. 2011	16.Nov. 2011	nein	Wegen Mentruationsbeschwerden
04	Naproxen 250 mg	1x täglich	p.o.	24.Apr. 2012	24.Apr. 2012	nein	Wegen Menstruationsbeschwerden

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
05	1.Nov.2011	17.Apr.2012	15.Mai 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
05	Candesartan	1 x 16 mg p.d.	p.o.	Seit 2006	15. Mai 2012	nein	
05	L-Thyroxin	1 x 125 µg p.d.	p.o.	Seit 2006	15. Mai 2012	nein	
05	Metronidazol	2 x 400 mg p.d.	p.o.	5.Dez. 2011	11.Dez. 2011	nein	Zwecks Helicobacter pylori Eradikation
05	Clarithromycin	2 x 250 mg p.d.	p.o.	5.Dez. 2011	11.Dez. 2011	nein	
05	Esomeprazol	2 x 20 mg p.d.	p.o.	5.Dez. 2011	11.Dez. 2011	nein	
05	Calcipotriol/Betametahson Fixkombination (Daivobet Salbe)	1 x täglich	Topisch am Körper	17.Apr. 2012	15. Mai 2012	nein	Medikation begann nach dem Ende der Beobachtungsphase, d.h. nach Entnahme der Woche-24-Biopsien und der zugehörigen Abschluss-Untersuchungen
05	Momethason-Furoat (Ecural Lösung)	1 x täglich	Topisch amn behaarter Kopfhaut	17.Apr. 2012	15. Mai 2012	nein	
05	Cefuroxim	2 x 250 mg p.d.	p.o.	4.Mai 2012	15. Mai 2012	nein	Medikation nach Ende der Beobachtungsphase

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
05	1.Nov.2011	17.Apr.2012	15.Mai 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
05	Triamcinolon	1 x täglich	Injektion in die Bursa olecrani re.	7.Mai 2012	7.Mai 2012	nein	Medikation nach Ende der Beobachtungsphase
05	Triamcinolon	1 x täglich	Injektion in die Bursa olecrani re.	10.Mai 2012	10.Mai 2012	nein	Medikation nach Ende der Beobachtungsphase
05	Triamcinolon	1 x täglich	Injektion in die Bursa olecrani re.	15.Mai 2012	15.Mai 2012	nein	Medikation nach Ende der Beobachtungsphase

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
06	13.Jan.2012	29.Jun.2012	27.Jul.2012	

Pat. Nr.	**Medikation**	**Dosis**	**Applikation**	**Beginn**	**Ende**	**Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts**	**Ggfs. Kommentar**
06	Lisinopril	1 x 10 mg p.d.	p.o.	2002	27.Jul.2012	nein	Als Dauermedikation über Studien-Ende andauernd
06	Verapamil	1 x 240 mg	p.o.	2002	27.Jul.2012	nein	
06	ASS	1 x 100 mg	p.o.	2007	27.Jul.2012	nein	
06	INH + Pyridoxin	1 x 300 mg	p.o.	2.Dez. 2011	27.Jul.2012	nein	Über einen Zeitraum von insgesamt 9 Monaten durchgeführt, mit Abschluss dieser Medikation erst nach dem Studien-Ende
06	Amphotericin B	4 x 100 mg	p.o.	14.Jan. 2012	26.Feb. 2012	nein	
06	Batrafen = Ciclopiroxolamin Lösung	2 x täglich	Topisch, re. Ohr extern	13. Jan. 2012	26. Jan. 2012	nein	
06	Polyspectran = Polymyxin, Neomycin, Gramicidin Lösg. Tropfen	2 x täglich	Topisch, re. Ohr extern	13. Jan. 2012	26. Jan. 2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
07	14.Dez.2011	30.Mai 2012	27.Jun.2012	

Pat. Nr.	**Medikation**	**Dosis**	**Applikation**	**Beginn**	**Ende**	**Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts**	**Ggfs. Kommentar**
07	PVP-Jod	1x p.d.	Topisch: Großzehe rechts	18. Nov. 2011	10. Jan. 2012	nein	
07	Loratadin	1 x 10 mg p.d.	p.o.	23.Mai 2012	20. Jun. 2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
08	12.Jan.2012	28.Jun.2012	26.Jul.2012	

Pat. Nr.	**Medikation**	**Dosis**	**Applikation**	**Beginn**	**Ende**	**Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts**	**Ggfs. Kommentar**
08	Amoxicillin	2 x 1000 mg p.d.	p.o.	13.Feb. 2012	19.Feb. 2012	nein	Wegen Helicobacter pylori Eradikation
08	Clarithromycin	2 x 500 mg p.d.	p.o.	13.Feb. 2012	19.Feb. 2012	nein	
08	Pantoprazol	2 x 40 mg p.d.	p.o.	13.Feb. 2012	19.Feb. 2012	nein	
08	Methylprednisolon Milch/Lösung	1 x täglich p.d.	topisch	3. Jul. 2012	26.Jul. 2012	nein	Beginn dieser Medikation nach Ende der Beobachtungsphase

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
09	17.Feb.2012	30.Jul.2012	31.Aug.2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
09	Olmesartan	1 x 10 mg p.d.	p.o.	18.Feb. 2012	31.Aug.2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
10	30.Jan.2012	16.Jul.2012	14.Aug.2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
10	Enalapril	1 x 20 mg p.d.	p.o.	2007	14.Aug.2012	nein	
10	Lercanidipin	1 x 10 mg p.d.	p.o.	2007	14.Aug.2012	nein	
10	Aliskiren	1 x150mg p.d.	p.o.	2009	14.Aug.2012	nein	
10	Hydrochlorothiazid	1 x 12,5 mg p.d.	p.o.	2009	14.Aug.2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
11	15.Feb.2012	1.Aug.2012	29.Aug.2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
11	Amlodipin	1 x 5 mg p.d.	p.o.	Aug. 2010	29.Aug.2012	nein	
11	Valsartan	1 x 80 mg p.d.	p.o.	Aug. 2010	29.Aug.2012	nein	
11	Loperamid	6 x 2 mg	p.o.	20. Mär. 2012	20. Mär. 2012	nein	
11	Ibuprofen	1 x 300 mg	p.o.	20. Mär. 2012	20. Mär. 2012	nein	
11	Cefixim	1 x 400 mg	p.o.	16.Mai 2012	20.Mai 2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase**	**Ende des Follow-up = ~~Woche 28~~ vorzeitig**	**Ggfs. Kommentar: Bei dieser Pat. Nr. 12 handelt es sich um ein Screening Failure**
12	-	-	29.Mär. 2012	

Pat. Nr.	**Medikation**	**Dosis**	**Applikation**	**Beginn**	**Ende**	**Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts**	**Ggfs. Kommentar**
12	„Hormonspirale“ = IUP		intrauterin	2010		entfällt	Screening Failure (s.o.)
12	Acitretin	2 x 10 mg	p.o.	24.Feb. 2012	29. Mär. 2012	entfällt	
12	Calcipotriol/Betamethason (= Daivobet) Gel/Salbe	1 x täglich	topisch	24.Feb. 2012	29. Mär. 2012	entfällt	
12	Ciprofloxacin	2 x 250 mg p.d.	p.o.	24.Feb. 2012	4.Mär. 2012	entfällt	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
13	22.Feb.2012	8.Aug.2012	7.Sep.2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
13	Ketokonazol	1 x pro Woche	Topisch, Kopfhaut-Shampoo	11.April 2012	7.Sep.2012	nein	
13	Sinupret (Eisenkraut, Enzianwurzel, Gartensauerampferkraut, Holunderblüten, Schlüsselblumenblüten)	3 x 1 Tabl. pro Tag	p.o.	30. Jul. 2012	7. Aug. 2012	nein	
13	Mucosolvan	3 x 15 mg (Lutschpastille) pro Tag	p.o.	30. Jul. 2012	7. Aug. 2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
14	12.Mär.2012	29.Aug.2012	24.Sep.2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüfmedikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
14	„Anti-Baby-Pille“		p.o.	1991	24.Sep. 2012	nein	
14	Ibuprofen	1 x 600 mg p.d.	p.o.	20. Mär. 2012	20. Mär. 2012	nein	
14	Ibuprofen	2 x 600 mg p.d.	p.o.	21. Mär 2012	21. Mär 2012	nein	
14	Diclofenac (Voltaren) Emulgel	2x täglich	Topisch, lumbal links	26. Mär. 2012	30. Mär. 2012	nein	
14	Clotrimazol Vaginal-Supp.	1 x tägl.	vaginal	19. Jun. 2012	21. Jun. 2012	nein	
14	Clotrimazol Creme	2 x tägl.	Topisch, äußeres Genitale	19. Jun. 2012	21. Jun. 2012	nein	
14	Ibuprofen	1 x 400 mg p.d.	p.o.	20. Jun. 2012	20. Jun. 2012	nein	
14	Ibuprofen	1 x 400 mg p.d.	p.o.	26. Jun. 2012	26. Jun. 2012	nein	
14	Cefuroxim	2 x 250 mg p.d.	p.o.	2. Jul. 2012	14. Jul. 2012	nein	
14	Ibuprofen	1 x 400 mg p.d.	p.o.	9. Sep. 2012	9. Sep. 2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	Beginn der Studienmedikation = Baseline	Ende der Beobachtungsphase = Woche 24	Ende des Follow-up = Woche 28	Ggfs. Kommentar
15	21.Mär.2012	6.Sep.2012	2. Okt. 2012	

Pat. Nr.	Medikation	Dosis	Applikation	Beginn	Ende	Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts	Ggfs. Kommentar
15	Amlodipin	1 x 5 mg p.d.	p.o.	Mär-2011	2. Okt. 2012	nein	
15	Tamsulosin	1 x 0,4 mg p.d.	p.o.	1. Okt. 2012	2. Okt. 2012	nein	

Tab.Kap.3-27: Komedikation (Begleitmedikation) im Rahmen der Pirouette-Studie.

Pat. Nr.	**Beginn der Studienmedikation = Baseline**	**Ende der Beobachtungsphase = Woche 24**	**Ende des Follow-up = Woche 28**	**Ggfs. Kommentar**
16	27.Mär.2012	7.Sep.2012	9.Okt.2012	-

Pat. Nr.	**Medikation**	**Dosis**	**Applikation**	**Beginn**	**Ende**	**Einfluss auf Prüf-medikation i.S.e. mögl. Verstärkung des antipsoriat. Effekts**	**Ggfs. Kommentar**
16	keine	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

4	Ergebnisse: Topoproteom-Analyse

In Tab. Kap.4-1 ist die Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze niedergelegt. Insgesamt wurden sehr umfangreiche TPX-Daten erarbeitet, die den Charakter einerseits eines Tabellariums und andererseits aufgrund der Image-Daten eines Atlas haben. Aufgrund des großen Umfangs werden diese Daten in elektronischer Form, auf DVD gespeichert, präsentiert (siehe Anlage).

Tab. Kap.4-1: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze

Patient Nr.	Responder	Zeitpunkt	Bedingung	Kodierung Zeitpunkt/Bedingung	Kodierung der Biopsie	Run ID = Messung Nr.	Group ID = Interne Nr.
01	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A875	12264	10290
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A876	12265	10290
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A880	12302	10294
		Woche 24		W24 roAPS	A913	12272	10292
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A914	12273	10292
02	Nein	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A899	12262	10290
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A900	12263	10290
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A906	12303	10294
		Woche 24		W24 roAPS	A957	12270	10292
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A958	12271	10292
03	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A896	12260	10289
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A897	12261	10289
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A905	12300	10293
		Woche 24		W24 roAPS	A954	12268	10291
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A955	12269	10291

W = week; APS = affected psoriatic skin; UPS = unaffected psoriatic skin; roAPS = representative originally affected psoriatic skin; roUPS = representative originally unaffected skin

Tab. Kap.4-1: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze

Patient Nr.	**Responder**	**Zeitpunkt**	**Bedingung**	**Kodierung Zeitpunkt/Bedingung**	**Kodierung der Biopsie**	**Run ID = Messung Nr.**	**Group ID = Interne Nr.**
04	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A892	12298	10293
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A893	12299	10293
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A903	12301	10293
		Woche 24		W24 roAPS	A950	12266	10291
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A951	12267	10291
05	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A901	12356	10304
						12357	10304
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A902	12321	10313
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A907	12308	10297
		Woche 24		W24 roAPS	A959	12306	10297
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A960	12307	10297
06	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A920	12318	10313
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A921	12319	10313
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A932	12309	10326
		Woche 24		W24 roAPS	A969	12476	10337
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A970	12477	10337

W = week; APS = affected psoriatic skin; UPS = unaffected psoriatic skin; roAPS = representative originally affected psoriatic skin; roUPS = representative originally unaffected skin

Tab. Kap.4-1: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze

Patient Nr.	**Responder**	**Zeitpunkt**	**Bedingung**	**Kodierung Zeitpunkt/Bedingung**	**Kodierung der Biopsie**	**Run ID = Messung Nr.**	**Group ID = Interne Nr.**
07	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A910	12336	10300
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A911	12337	10300
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A917	12362	10329
		Woche 24		W24 roAPS	A964	12418	10330
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A965	12428	10330
08	Nein	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A918	12350	10302
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A919	12311	10302
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A931	12449	10329
		Woche 24		W24 roAPS	A967	12414	10331
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A968	12415	10331
09	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A936	12340	10303
						12322	10311
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A937	12341	10303
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A946	12354	10326
		Woche 24		W24 roAPS	A973	12454	10335
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A974	12445	10335

W = week; APS = affected psoriatic skin; UPS = unaffected psoriatic skin; roAPS = representative originally affected psoriatic skin; roUPS = representative originally unaffected skin

Tab. Kap.4-1: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze

Patient Nr.	**Responder**	**Zeitpunkt**	**Bedingung**	**Kodierung Zeitpunkt/Bedingung**	**Kodierung der Biopsie**	**Run ID = Messung Nr.**	**Group ID = Interne Nr.**
10	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A923	12324	10299
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A924	12325	10299
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A940	12353	10326
		Woche 24		W24 roAPS	A971	12422	10335
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A972	12426	10335
11	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A933	12338	10300
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A934	12339	10300
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A945	12412	10329
		Woche 24		W24 roAPS	A975	12440	10331
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A976	12441	10331
13	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A938	12314	10296
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A939	12315	10296
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A949	12413	10329
		Woche 24		W24 roAPS	A977	12463	10331
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A978	12453	10330

W = week; APS = affected psoriatic skin; UPS = unaffected psoriatic skin; roAPS = representative originally affected psoriatic skin; roUPS = representative originally unaffected skin

Tab. Kap.4-1: Kodierung und Zuordnung der TPX-Daten-Sätze

Patient Nr.	**Responder**	**Zeitpunkt**	**Bedingung**	**Kodierung Zeitpunkt/Bedingung**	**Kodierung der Biopsie**	**Run ID = Messung Nr.**	**Group ID = Interne Nr.**
14	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A943	12326	10298
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A944	12327	10298
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A956	12460	10329
		Woche 24		W24 roAPS	A979	12458	10330
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A980	12459	10330
15	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A947	12358	10302
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A948	12355	10302
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A961	12461	10329
		Woche 24		W24 roAPS	A981	12478	10343
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A982	12479	10343
16	Ja	Baseline	Befallene Haut	W0 APS	A952	12330	10299
			Unbefallene Haut	W0 UPS	A953	12331	10299
		Woche 4	Repräsentative ursprünglich befallene Haut	W04 roAPS	A962	12360	10326
		Woche 24		W24 roAPS	A983	12466	10336
			Repräsentative ursprünglich unbefallene Haut	W24 roUPS	A984	12467	10336

W = week; APS = affected psoriatic skin; UPS = unaffected psoriatic skin; roAPS = representative originally affected psoriatic skin; roUPS = representative originally unaffected skin

Die folgende Daten-Struktur besteht bei der DVD-Speicherung (Tab. Kap.4-2).

Tab. Kap.4-2: Strukturierung der TPX-Daten auf den beiliegenden DVD´s.

		DVD
	Abschlußbericht zur klinischen Prüfung Pirouette (29,3 KB)	**No. 1**
	Pirouette Study TPX Data	
A	**Data of Individual Patients**	
A.1	Raw Images + Single Epitope Expression - Pat. 1 to 5 (2,77 GB)	**No. 1**
	- Pat. 6 to 10 (2,94 GB)	**No. 2**
	- Pat. 11 to 16 (2,76 GB)	**No. 3**
A.1.1	Patient Nr. …	
A.1.1.1	Baseline - Affected Skin	
A.1.1.2	Baseline - Unaffectd Skin	
A.1.1.3	Week 4 - Representative Originally Affected Skin	
A.1.1.4	Week 24 - Representative Originally Affected Skin	
A.1.1.5	Week 24 - Representative Originally Unaffected Skin	
A.2	Dual Epitope Co-Expression Pat. 1 to 16 (73,0 MB)	**No. 3**
A.2.1	Patient Nr. …	
A.2.1.1	Baseline - Affected Skin	
A.2.1.2	Baseline - Unaffectd Skin	
A.2.1.3	Week 4 - Representative Originally Affected Skin	
A.2.1.4	Week 24 - Representative Originally Affected Skin	
A.2.1.5	Week 24 - Representative Originally Unaffected Skin	
B	**Grouped Average Data** (76, 9 MB)	**No. 3**
B.1	Total Patients (n=15)	
B.1.1	Single Epitope Expression	
B.1.2	Dual Epitope Co-Expression	
B.2	Responders (n=13)	
B.2.1	Single Epitope Expression	
B.2.2	Dual Epitope Co-Expression	
B.3	Non-Responders (n=2)	
B.3.1	Single Epitope Expression	
B.3.2	Dual Epitope Co-Expression	
C	**Motif Finding** (4,08 MB)	**No. 4**
C.1	W0 APS vs. W0 UPS	
C.2	W0 APS vs. W24 roAPS	
C.3	W0 APS – W4 roAPS – W24 roAPS Trendanalysis	
C.4	W0 APS Responder vs. W0 APS Non-Responder	
C.5	W0 UPS vs. W24 roUPS	

Im folgenden wird der Original-TPX-Ergebnis-Bericht der TPA Biotech GmbH in den wesentlichen Passagen wiedergegeben.

TPA Biotech GmbH

PIROUETTE reporting

1 Skin tissue samples

- Compartments
  - total skin
  - epidermis
  - dermis
  - vessels
- Definition and description of masks and compartments
  - total skin
    valid tissue area for analysis without background and artefacts
  - epidermis
    mask created by the positive pixels of Cytokeratin14
  - vessels
    mask created by the union of the positive pixels of Aktin and CD31 (Aktin ∪ CD31) outside the epidermis
  - dermis
    mask computed by subtraction of epidermis and vessels mask from total skin mask
- Conditions
  - W0 APS – before treatment (affected psoriatic skin)
  - W0 UPS – before treatment (unaffected psoriatic skin)
  - W04 roAPS – after 4 weeks of treatment (representative originally affected skin)
  - W24 roAPS – after 24 weeks of treatment (representative originally affected skin)
  - W24 roUPS – after 24 weeks of treatment (representative originally unaffected skin)

- Antibody-List

Antibody	Clone	Conjugation	IsoType	Species
Aktin	1A4	FITC	IgG2a	mouse
CCR6	11A9	PE	IgG1kappa	mouse
CD117	104D2	PE	IgG1kappa	mouse
CD11a	25.3	PE	IgG1	mouse
CD11b	Bear1	FITC	IgG1	mouse
CD11c	B-ly6	PE	IgG1kappa	mouse
CD123	6H6	FITC	IgG1	mouse
CD14	61D3	PE	IgG1kappa	mouse
CD15	AHN1.1	FITC	IgM	mouse
CD163	5C6-FAT	FITC	IgG1	mouse
CD1a	NA1/34	PE	IgG2a_kappa	mouse
CD1c	M241	FITC	IgG1kappa	mouse
CD206	15-2	FITC	IgG1kappa	mouse
CD207	DCGM4	PE	IgG1	mouse
CD209	9E9A8	FITC	IgG2a_kappa	mouse
CD24	SN3	PE	IgG1	mouse
CD3	UCHT1	PE	IgG1kappa	mouse
CD303	AC144	PE	IgG1	mouse
CD31	158-2B3	FITC	IgG1	mouse
CD36	FA6.152	FITC	IgG1	mouse
CD4	OKT4	PE	IgG2bkappa	mouse
CD45RA	ALB11	PE	IgG1	mouse
CD45RO	UCHL1	FITC	IgG2a	mouse
CD56	NCAM16.2	PE	IgG2b	mouse
CD68	KP1	FITC	IgG1kappa	mouse

CD8a	RPA-T8	PE	IgG1kappa	mouse
CLA	HECA-452	FITC	IgMkappa	Rat
CollagenTypeIV	2F11	FITC	IgG1	mouse
Cytokeratin14	LL002	FITC	IgG3	mouse
FactorXIII_SubunitA	unknown	FITC	IgG	Sheep
IL-23 p19*	polyclonal	FITC	IgG	Goat
HLA-DR	Immu357	PE	IgG1	mouse
IL-12_IL-23 p40[1]	C11.5	FITC	IgG1kappa	mouse
IL-23R	218213	FITC	IgG2b	mouse
Ki67	7B11	FITC	IgG1kappa	mouse
TNF_alpha	6401.1111	PE	IgG1kappa	mouse

* secondary staining with GAM

[1] invalid, excluded from further data analysis

1.1 Multi epitope combinatorial analysis per group comparison

1.1.1 Definitions

- CMP
  Combining the binarized images of a sample we form a list of vectors representing the presence (=1) and absence (=0) of antibodies expressed in each pixel. The order of the antibodies is stable, so the ith position in the vector corresponds to the ith antibody. These vectors are called CMPs (combinatorial molecular phenotypes).
- Motif
  A motif summarizes CMPs by the relevance of an antibody for discrimination between the compared groups. Motifs are strings of '1', '0', and '*' or '-' as wildcard. A '1' means that the corresponding antibody is present, a '0' means that the corresponding antibody is not present. A wildcard means that the antibody is of no relevance for this motif.
    Example: **11**0 corresponds to the antibody combination where the 3rd and 4th antibody are considered as present (above the binarization threshold) and the 7th is considered as not present (below the threshold). All other antibodies are of no relevance for this motif (they can be either 0 or 1).
- Child motif
  A motif is a child motif of a (parent) motif if all non-wildcards ('0' or '1') in the parent motif are also in the child motif with the same value
- Motiffinder
  The motiffinder is our datamining tool. It looks for motifs whose overall frequency differs significantly in two different sample groups (e.g. healthy vs. diseased tissue). The output is a set of motifs that showed statistical significance for discrimination between the compared groups. Later the location of motifs can be visualized in their original biological structure by marking the locations in the phase contrast images. This allows to validate the motif and gives rise to further conclusions.
- Child reduction
  We use an automatic algorithm to reduce child motifs if the p-values for child motifs are greater than the p-values for parent motifs.
- Column header
  The following data were listed in the tables

- **Markernames**: The positions of the symbols '1' or '0' of the motif or '*' within the given string of symbols correspond to their position in the antibody list given above.
- **Compressed motif** displays motif in compressed format.
- **Mean** values are the average frequencies of the motif over all samples in the group.
- **Ratio** indicates the x-fold up-regulation of the motif in one group versus the other. The exact formula is (mean1-mean2)/minimum(mean1,mean2).
- **Distance** is the euclidian distance between the distributions.
- **P-value** is the p-value of a two-sided unpaired student t-test with unequal group variances.

1.1.2 Conditions

- Comparison affected vs. unaffected psoriatic skin of responders

Group A – W0 APS	Group B – W0 UPS
Pg10290_rid12264	Pg10290_rid12265
Pg10289_rid12260	Pg10289_rid12261
Pg10293_rid12298	Pg10293_rid12299
Pg10304_rid12356 Pg10304_rid12357	Pg10313_rid12321
Pg10313_rid12318	Pg10313_rid12319
Pg10300_rid12336	Pg10300_rid12337
Pg10303_rid12340 Pg10311_rid12322	Pg10303_rid12341
Pg10299_rid12324	Pg10299_rid12325
Pg10300_rid12338	Pg10300_rid12339
Pg10296_rid12314	Pg10296_rid12315
Pg10298_rid12326	Pg10298_rid12327
Pg10302_rid12358	Pg10302_rid12355
Pg10299_rid12330	Pg10299_rid12331

- Comparison affected vs. representative originally affected psoriatic skin after 24 weeks of treatment of responders

Group A – W0 APS	Group B – W24 roAPS
Pg10290_rid12264	Pg10292_rid12272
Pg10289_rid12260	Pg10291_rid12268
Pg10293_rid12298	Pg10291_rid12266
Pg10304_rid12356 Pg10304_rid12357	Pg10297_rid12306
Pg10313_rid12318	Pg10337_rid12476
Pg10300_rid12336	Pg10330_rid12418
Pg10303_rid12340 Pg10311_rid12322	Pg10335_rid12454
Pg10299_rid12324	Pg10335_rid12422
Pg10300_rid12338	Pg10331_rid12440
Pg10296_rid12314	Pg10331_rid12463
Pg10298_rid12326	Pg10330_rid12458
Pg10302_rid12358	Pg10343_rid12478
Pg10299_rid12330	Pg10336_rid12466

- Test of best hits for representative originally affected psoriatic skin after 04 weeks of treatment of responders to find early effects of treatment
- Comparison unaffected vs. representative originally unaffected psoriatic skin after 24 weeks of treatment of responders

Group A – W0 UPS	Group B – W24 roUPS
Pg10290_rid12265	Pg10292_rid12273
Pg10289_rid12261	Pg10291_rid12269
Pg10293_rid12299	Pg10291_rid12267
Pg10313_rid12321	Pg10297_rid12307
Pg10313_rid12319	Pg10337_rid12477
Pg10300_rid12337	Pg10330_rid12428
Pg10303_rid12341	Pg10335_rid12445
Pg10299_rid12325	Pg10335_rid12426
Pg10300_rid12339	Pg10331_rid12441
Pg10296_rid12315	Pg10330_rid12453
Pg10298_rid12327	Pg10330_rid12459
Pg10302_rid12355	Pg10343_rid12479
Pg10299_rid12331	Pg10336_rid12467

- Comparison affected psoriatic skin of responders vs. non-responders

Group A – W0 APS	Group B – W0 APS
Pg10290_rid12264	Pg10290_rid12262
Pg10289_rid12260	Pg10302_rid12350
Pg10293_rid12298	
Pg10304_rid12356	
Pg10304_rid12357	
Pg10313_rid12318	
Pg10300_rid12336	
Pg10303_rid12340	
Pg10311_rid12322	
Pg10299_rid12324	
Pg10300_rid12338	
Pg10296_rid12314	
Pg10298_rid12326	
Pg10302_rid12358	
Pg10299_rid12330	

- Significance test
  Wilcoxon test, $p > 0.005$
- Search depth
  Five with two zeros, that means a motif consists of 1 to at maximum five non-wildcards by an maximum of two zeros.

1.1.3 Results

All results were performed for responders and nonresponders and given in subfolders of folder *motiffinding*.

Motiffinder result data were given as an excel file with the prefix *mfr*.
CoreMotifs, as result of an expertbased validation, were reported and visualized as pdf file with the prefix *Pirouette_coreMotifs* and the data table of PEN values were also given as an excel file with the same prefix.

Sample based data are sorted by subfolders for responder and nonresponder, except for the comparision of responders vs. non-responders. For each sample you will find the image gallery report for the coreMotifs as pdf file (*pgxxxxx_ridxxxxx.pdf*), the data table of PEN values as excel file (*pgxxxxx_ridxxxxx.pdf.xls*) and an additional folder (*pgxxxxx_ridxxxxx*) with the images of the report.

1.1.3.1 MF_W0aps_W0ups

- Comparison affected vs. unaffected psoriatic skin of responders
- 413 motifs with an distribution distance > 0
- 10 coreMotifs

1.1.3.2 MF_W0aps_W24roaps

- Comparison affected vs. representative originally affected psoriatic skin after 24 weeks of treatment of responders
- 1003 motifs with an distribution distance > 0
- 10 coreMotifs

1.1.3.3 MF_trendanalysis

- Trendanalysis of (representative originally) affected psoriatic skin over 3 points in time (week 0, week 4, and week 24) of responders to find early effects of treatment
- 413 motifs from comparison W0aps_W0ups were tested in W24roaps -> 95 hits with distribution distance > 0
- 95 hits were tested in W04roaps
- 6 coreMotifs

1.1.3.4 MF_W0ups_W24roups

- Comparison unaffected vs. representative originally unaffected psoriatic skin after 24 weeks of treatment of responders
- no motifs with an distribution distance > 0

1.1.3.5 MF_W0aps

- Comparison affected psoriatic skin of responders vs. non-responders
- 5331 motifs with an distribution distance > 0
- 10 coreMotifs

Im MotifFinding fanden sich unter den obigen Bedingungen die folgenden TPX-Motive

- **für den Vergleich befallene vs. unbefallene Haut zum Zeitpunkt Baseline:**

CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD207 -
CCR6 + / CD11a + / CD11b - / CD11c -
CCR6 + / CD45R0 + / CD4 + /CD11b - / CD11c -
CCR6 + / CD36 + / CK14 + / CD163 -
CD123 + / CD45RA + / CD11b -
CLA + / CD3 - / Collagen Type IV -
CD11c + / CK14 + / CD36 - / CCR6 -
CD11c + / HLA-DR + / CD11b - / CD207 -
CD45R0 + / CD11a + / CD11b - / CD117 -
CD11c + / CK14 + / CD1c -

- **für den Vergleich befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline vs. repräsentative ursprünglich befallene Haut zum Zeitpunkt Woche 24:**

CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD207 -
CCR6 + / HLA-DR + / CD11c + / CD11b - / CD207 -
CD11a + / CD14+ / CD3 -
CD11c + / CD14 + / CD3 -
CD206+ / CD68 -
HLA-DR + / CD11a + / CD8 -
HLA-DR + / CD11c + / CD14 + / CD4 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 +
HLA-DR + / CD209 + / CD4 +
CD11a + / CD117 - / CD8 -

- **für die Trendanalyse des therapeutischen Ansprechens der befallenen Psoriasis-Haut von Baseline über Woche 4 bis zu Woche 24:**

HLA-DR + / CD11c + / CK14 +
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD207 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD1a -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CD36 –
HLA-DR + / CD11c + / CCR6 + / CD207 -

- **für die Abgrenzung der Responder gegen die Non-Responder für die befallene Haut zum Zeitpunkt Baseline:**

CD8 +
CD3 + / HLA-DR + / CK14 + / CD11a -
CD3 + / HLA-DR + / CCR6 - / CD11a -
CD117 + / CK14 + / CCR6 - / Kollagen Typ IV -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CCR6 - / CD45R0 -
HLA-DR + / CD11c + / CK14 + / CCR6 - / CD11b -
HLA-DR + / CK 14 + / CD117 - / CD36 -

5 Literatur

1	Annunziato F, Romagnani S: Do studies in humans better depict Th17 cells? Blood. 2009;114:2213-9.
2	Bellutti M, Bonnekoh B, Gollnick H: Pityriasis rubra pilaris of the adult type I resolved after montherapy with ustekinumab. JEADV 2010; 24 (Suppl 4): 72.
3	Bonnekoh B, Böckelmann R: Keratin 17/interferon-γ autoimmune loop as a vicious circle driving psoriasis pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2007;56:162.
4	Bonnekoh B, Böckelmann R, Gollnick H, Pommer AJ, Hofmeister H, Philipsen L: Topoproteomics in skin research - Spotting molecular cohabitations in topographic micro-units. BIOforum Europe 2007;9:52-53.
5	Bonnekoh B, Böckelmann R, Pommer AJ, Hofmeister H, Philipsen L, Gollnick H: Macrophages and dendritic cells as accessory innate immunocytes in psoriasis: review of immunophenotypes and perspective of in situ identification by topoproteome analysis using multi epitope ligand cyrtography. G Ital Dermatol Venereol 2007;142:437-448.
6	Bonnekoh B, Böckelmann R, Pommer AJ, Malykh Y, Philipsen L, Gollnick H: The CD11a binding site of efalizumab in psoriatic skin tissue as analyzed by multi epitope ligand cartography (MELC) robot technology – Introduction of a novel biological drug binding biochip assay. Skin Pharmacol Physiol 2007;20:96-111.
7	Bonnekoh B, Malykh Y, Böckelmann R, Bartsch S, Pommer AJ, Gollnick H: Profiling lymphocyte subpopulations in peripheral blood under efalizumab treatment of psoriasis by multi epitope ligand cartography (MELC) robot microscopy. Eur J Dermatol 2006;16:623-635.
8	Bonnekoh B, Pommer AJ, Böckelmann R, Philipsen L, Hofmeister H, Gollnick H: In-situ-topoproteome analysis of cutaneous lymphomas: perspectives of assistance for dermatohistologic diagnostics by Multi Epitope Ligand Cartography (MELC). J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:1038-1052.
9	Bonnekoh B, Pommer AJ, Böckelmann R, Hofmeister H, Philipsen L, Gollnick H: Topoproteomic in situ analysis of psoriatic plaque under efalizumab treatment. Skin Pharmacol Physiol 2007;20:237-252.
10	Chandran V: The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. Clinic Rev Allerg Immunol 2013;44:149-156.
11	Chua RA, Arbiser JL: The role of angiogenesis in the pathogenesis of psoriasis. Autoimmunity 2009;42:574-9.
12	Clark RA: Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. J Invest Dermatol. 2010;130:362-70.
13	Crome SQ, Wang AY, Levings MK: Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. Clin Exp Immunol 2010;159:109-19.
14	Elliott M, Benson J, Blank M, Brodmerkel C, Baker D, Sharples KR, Szapary P: Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases. Ann N Y Acad Sci 2009;1182:97-110.
15	Eyerich, K, Böckelmann R, Pommer AJ, Foerster S, Hofmeister H, Huss-Marp J, Cavani A, Behrendt H, Ring J, Gollnick H, Bonnekoh B, Traidel-Hoffman C: Comparative in situ toporoteome analysis reveals differences in patch test-induced eczema: cytotoxicity-dominated nickel versus pleiotrope pollen reaction. Exp Dermatol 2010;19:511-517.

16	Gollnick, H, B Bonnekoh: Psoriasis – Pathogenese, Klinik und Therapie. UNIMED-Science, Bremen/London/Boston, 377 Seiten, 2001
17	Gordon, K, C Leonardi, CEM Griffiths, PO Szapary, K Reich: Aktualisierte Sicherheitsaspekte von Ustekinumab: Studienübergreifende Ergebnisse der Langzeitbeobachtung der Patienten des klinischen Studienprogrammes für Psoriasis vulgaris. JDDG 2010;8:938.
18	Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A; ACCEPT Study Group: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med 2010;362:118-28.
19	Janssen-Cilag: Fachinformation STELARA™ 45 mg Injektionslösung. Stand 01/2009
20	Krueger J, Kikuchi T, Fidelus-Gort R, Khatcherian A, Novitskaya I, Brodmerkel C: The immune phenotype of therapeutic IL-12/IL-23 blockade in psoriasis patients treated with ustekinumab. Abstract – ESDR Annual Meeting 2009
21	Krueger J, Li K, Baribaud F, Suarez-Farinas M, Brodmerkel C: The molecular profile of psoriatic skin in responders to ustekinumab or etanercept following twelve weeks of treatement: results from the ACCEPT trial. Abstract – ESDR Annual Meeting 2009
22	Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665-1674.
23	Liu JZ, Pezeshki M, Raffatellu M: Th17 cytokines and host-pathogen interactions at the mucosa: dichotomies of help and harm. Cytokine 2009;48:156-60.
24	Matheson, R, P Szapary, S Li, GG Krueger: Ustekinumab zeigt ein einheitliches Ansprechen bezogen auf verschiedene Körperregionen und PASI-Komponenten bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: Ergebnisse der Studien PHOENIX 1 und PHOENIX 2. JDDG 2010;8:956.
25	Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; PHOENIX 2 study investigators: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675-1684.
26	Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain P-D, Poulin Y: Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. Br J Dermatol 2014;170:398-407.
27	Schubert W, Bonnekoh B, Pommer AJ, Philipsen L, Böckelmann R, Malykh Y, Gollnick H, Friedenberger M, Bode M, Dress AWM: Analyzing proteome topology and function by automated multi-dimensional fluorescence microscopy. Nat Biotechnol 2006;24:1270-1278.
28	Weaver CT, Hatton RD: Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. Nat Rev Immunol. 2009;9:883-9.
29	Zhu J, Paul WE: Heterogeneity and plasticity of T helper cells. Cell Res 2010;20:4-12.