

Vergleich der atrophogenen Wirkung von Hydrocortison 1% Creme und Pimecrolimus 1% Creme (Elidel 1% Creme) mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) und 20-MHz Ultraschall an ekzemfreier Gesichtshaut bei Patienten mit atopischem Ekzem – OCT-AD-Studie

Ergebnisbericht gemäß AMG §42b Absatz 2

Datum der Fassung: 09. Dezember 2020

EudraCT-Nr.: 2007-004279-20

Studienleitung

Dr. med. Roland Aschoff
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus
an der Technischen Universität Dresden

Sponsor

Technische Universität Dresden
Vertreten durch den Kanzler
Helmholzstr. 10
01069 Dresden

Dr. med. Roland Aschoff, MBA
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351/458-3159
Fax.: 0351/458-5739
E-Mail: Roland.Aschoff@uniklinikum-dresden.de

Studien-Synopse

gemäß Synopse der Leitlinie ICH E3

Investigator:	Dr. med. Roland Aschoff Klinik und Poliklinik für Dermatologie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Fetscherstraße 74, 01307 Dresden Tel.: 0351/458- 2007 Fax: 0351/458-5739 E-Mail: Roland.Aschoff@mailbox.tu-dresden.de
Sponsor:	Technische Universität Dresden Vertreten durch den Kanzler Helmholzstr. 10 01069 Dresden
Produkte	Elidel® 1 % Creme, Hydrogalen® Creme
Aktive Substanzen	Pimecrolimus 1 % (Elidel® 1 % Creme), Hydrocortisonacetat 1 % (Hydrogalen® Creme)
Titel der Studie:	Vergleich der atrophogenen Wirkung von Hydrocortison 1% Creme und Pimecrolimus 1% Creme (Elidel 1% Creme) mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) und 20-MHz Ultraschall an ekzemfreier Gesichtshaut bei Patienten mit atopischem Ekzem – OCT-AD-Studie
Investigatoren:	Dr. med. Roland Aschoff (Leiter der klinischen Prüfung) Klinik und Poliklinik für Dermatologie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Tel.: 0351/458-3159 Fax.: 0351/458-5739 E-Mail: Roland.Aschoff@uniklinikum-dresden.de
Studienzentrum:	Klinik und Poliklinik für Dermatologie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Publikation	<p>Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography.</p> <p>Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Bräutigam M, Meurer M.</p> <p>Exp Dermatol. 2011 Oct;20(10):832-6. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01335.x. Epub 2011 Jul 19.</p>
Indikation:	Atopische Dermatitis
Datum der Genehmigung der klinischen Prüfung:	14.11.2007
Studienperiode:	<p>pro Proband: 8 Wochen</p> <p>first patient in: 02. Januar 2008</p> <p>last patient out: 15. Juli 2008</p>
Phase der klinischen Prüfung:	IV
Primäres Ziel der Studie:	Bestimmung der Epidermisdicke mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) unter Behandlung mit Pimecrolimus 1 % Creme (Elidel®) im Vergleich zur Behandlung mit Hydrocortisonacetat 1% Creme (Hydrogalen® Creme)
Sekundäre Ziele der Studie:	<ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Dermisdicke mittels 20-MHz Ultraschall - Bestimmung der Atrophie und Teleangiektasien mittels Dermaphot®
Methode	<p>Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte während der Screening-Untersuchung. Sie beinhaltete die Aufklärung und das Einholen der Einwilligungserklärung der Probanden durch den Studienarzt (Dermatologe), die Erhebung der demographischen Daten (Geburtsdatum, Geschlecht) und der Anamnese. Bei Frauen im gebärfähigen Alter (bis zwei Jahre postmenopausal) wurde ein Schwangerschaftstest (Bestimmung des Beta-HCG) im Urin durchgeführt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Computer-Zufallszahlengenerator (STATA 10 für Windows, StataCorp, College Station, Texas, USA). Die Probanden wurden angehalten, über einen Zeitraum von 4 Wochen zweimal täglich Pimecrolimus (PIM) auf eine Seite der Stirn und zweimal täglich Hydrocortison (HCT) auf die kontralaterale Seite aufzutragen. Um eine mögliche Verzerrung durch die behandelten Seiten auszuschließen, erhielten 10 Probanden PIM bzw. HCT auf der rechten und 10 Probanden PIM bzw. HCT auf der linken Stirnhälfte. Die Probanden wurden von der Studienschwester über die Anwendung der Präparate instruiert und darauf hingewiesen für jedes Präparat einen anderen Finger zu</p>

	<p>benutzen, um eine Vermischung der Präparate zu vermeiden. Die ausgegebenen Originalpräparate wurden zusätzlich mit „Stirn links“ oder „Stirn rechts“ beschriftet. Nach Abschluss der 4-wöchigen Behandlungszeit erfolgte eine 4 Wochen lange Nachbeobachtung. Die Person, die die Messungen an den Probanden durchführte und der Statistiker waren verblindet. Die Studienverblindung wurde bis zum Abschluss der Studie aufrechterhalten.</p> <p>Messungen mittels OCT, Dermaphot und Ultraschall an der rechten und linken Stirnhälfte erfolgten an den Tagen 0 (Beginn der Behandlung, Tag 7, Tag 14, Tag 21, Tag 28 (Ende der Behandlung), Tag 35 und Tag 56 (Ende der Studie).</p>
Anzahl der Probanden:	Geplant: 20, analysiert 20
Studiendesign:	einfachblinde, placebokontrollierte, randomisierte, monozentrische, klinische Studie
Studienpopulation; E-/A-Kriterien:	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter zwischen 18 – 60 Jahre - Atopische Dermatitis (Hanifin Rajka Kriterien) - Ekzemfreie Haut der Stirn - Schriftliche Einwilligung des Probanden <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft oder Stillzeit - Fehlende oder unsichere Kontrazeption für Probanden im gebärfähigen Alter. - Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe) ▪ postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie) ▪ regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote < 1% pro Jahr (z.B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterine Device – IUD) ▪ sexuelle Enthaltsamkeit ▪ Vasektomie des Partners - genetischer Defekt der epidermalen Barriere (z. B. Netherton-Syndrom) - Atrophie oder Teleangiectasien an den Untersuchungsarealen

	<ul style="list-style-type: none"> - Chronische systemische Behandlung mit Glukokortikosteroiden innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn - schwere atopische Dermatitis (IGA \geq 4) - Intensive natürliche oder künstliche UV-Lichttherapie unter Einbeziehung der Untersuchungsareale (z.B. UVB, UVA, PUVA) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Studie und / oder während der Studie - Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien - Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Studie - Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Elidel® oder Hydrogalen® Creme - Erkrankungen, die einer Anwendung mit Elidel®, Betagalen® Creme, Ecural® Fettcreme, Hydrogalen® Creme oder Dermatop® Basiscreme entgegenstehen - Schwere systemische Erkrankungen bzw. Anwendung von Immunsuppressiva - Mangelnde oder zweifelhafte Kooperationsfähigkeit oder Kooperationsbereitschaft - Anderweitige Gründe, welche gemäß Prüfarzt eine Teilnahme an der Studie ausschließen - Impfungen sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden oder 14 Tage, bei Lebendimpfstoff 28 Tage, nach Absetzen einer Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren. - regionale Enteritis, Colitis ulcerosa oder bekannte antibiotikaassoziierte Kolitis, - Mangelnde oder zweifelhafte Kooperationsfähigkeit oder Kooperationsbereitschaft, - Anderweitige Gründe, welche gemäß Prüfer eine Teilnahme an der Studie ausschließen.
Testprodukt entsprechend Zulassung:	<p>Pimecrolimus 1 % Creme (Elidel® 1% Creme)</p> <p>Hydrocortisonacetat 1% Creme (Hydrogalen® Creme)</p> <p>Dosis: 0,1g pro Anwendung der jeweiligen Cremes.</p> <p>Hersteller-Nr: HE005/2006/24-5482.11-01</p> <p>Chargen-Nummer: 122007</p>
Behandlungsdauer und Art der Anwendung	4 Wochen 2-mal täglich topisch (äusserlich auf die Haut der Stirn)
Referenztherapie:	Halbseitenvergleich
Wirksamkeitskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> - Epidermisdicke (OCT) - Dermisdicke (Ultraschall)

	- Bestimmung der Atrophie und Teleangiektasien mittels Dermaphot
Sicherheitskriterien:	Klinische Kontrollen Erfassung von AE's , SAEs und drop outs
Statistik:	Die analyse basierte auf der Intent-to-Treat-Population, zu der alle randomisierten Probanden gehörten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mindestens eine Post-Baselinebeurteilung. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Veränderung der epidermalen Dicke zwischen Tag 0 und Tag 28 im HCT- oder PIM-behandelten Bereich. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Behandlung mit HCT die epidermale Dicke im Durchschnitt um 20% mit einer Standardabweichung von $\pm 20\%$ verringern würde, während die mit PIM behandelten Bereiche nicht zu einer Verringerung der epidermalen Dicke führen würden. Die Berechnung der Stichprobengröße ergab, dass für eine Studie mit 5% Signifikanzniveau und 98% Power insgesamt 19 Patienten erforderlich sind. Der gepaarte t-Test wurde zur Beantwortung der Veränderung der epidermalen Dicke über den 4-wöchigen Behandlungszeitraum verwendet. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der dermalen Dicke und der Dermaphot®-Score für Atrophie und Teleangiektasie. Die Daten wurden mit STATA 10 für Windows (StataCorp, College Station, Texas, USA) analysiert.
Ergebnisse:	20 Probanden (11 weiblich, 9 männlich) im Alter von 21 bis 57 Jahren (Mittelwert 32,4 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen und schlossen die 8-wöchige Studie ab. Während der Behandlung nahm die Epidermisdicke in beiden Testarealen zunächst ab. Diese Abnahme war an den mit HCT-behandelten Stellen stärker ausgeprägt und erreichte eine statistische Signifikanz nach 2 Wochen. An den mit PIM behandelten Stellen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Verdünnung der Epidermis. Nach 4 Wochen zeigte sich eine Verdünnung der Epidermis auf der HCT-Seite um 6,1% ($p=0,010$) bzw. 2,8% ($p=0.1059$) an der PIM behandelten Seite. Nach Beendigung der Behandlung erhöhte sich die Epidermisdicke rasch. Die mit Ultraschall gemessene Hautdicke und der Dermaphot-Summenscore als auch der Score für Atrophie und Teleangiektasien blieben unverändert.

Tabellarische Ergebnisse:

Tabelle 1. Veränderung der Epidermisdicke an der Stirn (SD = Standardabweichung, PIM = Pimecrolimus, HCT = Hydrocortisonacetat; p-Wert im Verhältnis zur Baseline)

	PIM			HCT		
	Mittlere Epidermisdicke in Mikrometer	SD	p-Wert	Mittlere Epidermisdicke in Mikrometer	SD	p-Wert
Tag 0	72.55	13.74	n.a.	72.69	13.80	n.a.
Tag 7	72.16	16.05	0.6272	70.45	15.88	0.0550
Tag 14	71.04	15.60	0.1018	70.08	15.20	0.0269
Tag 21	70.33	16.19	0.1206	68.09	16.72	0.0074
Tag 28	70.53	15.54	0.1059	68.25	17.42	0.0100
Tag 35	71.32	10.79	0.6451	69.58	12.87	0.3092
Tag 56	73.62	13.91	0.3351	73.23	14.86	0.6072

Tabelle 2. Veränderung der Dermisdicke am Unterarm mittels 22Mhz-Ultraschall (SD = Standardabweichung, PIM = Pimecrolimus, HCT = Hydrocortisonacetat; p-Wert im Verhältnis zur Baseline)

	PIM			HCT		
	Mittlere Epidermisdicke in Mikrometer	SD	p-Wert	Mittlere Epidermisdicke in Mikrometer	SD	p-Wert
Tag 0	1606.7	322.29	n.a.	1587.5	292.91	n.a.
Tag 7	1592.15	319.76	0.6256	1597.75	308.19	0.7230
Tag 14	1610.26	317.76	0.5955	1614.32	271.63	0.7976
Tag 21	1577.39	358.29	0.3682	1522.63	282.95	0.2483
Tag 28	1564.11	361.20	0.2245	1569.95	335.65	0.6244
Tag 35	1634.75	284.37	0.4516	1599.4	298.96	0.7903
Tag 56	1577.4	328.91	0.4333	1623.45	316.38	0.3257

Tabelle 3: Modifizierter Frosch-Score (F) für Atrophie

Elidel

Visite	Mittelwert	Std-Abw	p-Wert*
Tag 0	0,1	0,31	n.A.
Tag 7	0,1	0,31	n.A.
Tag 14	0,1	0,31	n.A.
Tag 21	0,1	0,31	n.A.
Tag 28	0,1	0,31	n.A.
Tag 35	0,05	0,23	n.A.
Tag 56	0,1	0,31	n.A.

* 2-seitiger gepaarter T-Test, Nullhypothese: kein Unterschied im Mittelwert im Vergleich zu Baseline

Hydrokortison

Visite	Mittelwert	Std-Abw	p-Wert*
Tag 0	0,1	0,31	n.A.
Tag 7	0,1	0,31	n.A.
Tag 14	0,1	0,31	n.A.
Tag 21	0,1	0,31	n.A.
Tag 28	0,1	0,31	n.A.
Tag 35	0,05	0,23	n.A.
Tag 56	0,1	0,31	n.A.

* 2-seitiger gepaarter T-Test, Nullhypothese: kein Unterschied im Mittelwert im Vergleich zu Baseline

Tabelle 3: Modifizierter Frosch-Score (F) für Teleangiectasie

Elidel

Visite	Mittelwert	Std-Abw	p-Wert*
Tag 0	0,25	0,44	n.A.
Tag 7	0,25	0,55	1,000
Tag 14	0,3	0,47	0,3299
Tag 21	0,25	0,44	n.A.
Tag 28	0,25	0,44	n.A.
Tag 35	0,21	0,42	n.A.
Tag 56	0,25	0,44	n.A.

* 2-seitiger gepaarter T-Test, Nullhypothese: kein Unterschied im Mittelwert im Vergleich zu Baseline

Hydrokortison

Visite	Mittelwert	Std-Abw	p-Wert*
Tag 0	0,25	0,44	n.A.
Tag 7	0,25	0,44	n.A.
Tag 14	0,25	0,44	n.A.
Tag 21	0,25	0,44	n.A.
Tag 28	0,25	0,44	n.A.
Tag 35	0,21	0,42	n.A.
Tag 56	0,25	0,44	n.A.

* 2-seitiger gepaarter T-Test, Nullhypothese: kein Unterschied im Mittelwert im Vergleich zu Baseline

AE/SAE:	Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SAE) traten nicht auf. 17 Probanden berichteten über 35 unerwünschte Ereignisse, die alle mild waren und als nicht mit den Studienmedikamenten in Zusammenhang stehend bewertet wurden. Sie umfassten Kopfschmerzen (n=17), Nackenschmerzen (n=1), Magenschmerzen (n=1), Zahnschmerzen (n=1), grippeähnliche Symptome (n=4), Bronchitis (n=1), Herpes labialis (n=1), Asthma (n=1), allergische Bindehautentzündung (n=2), Rhinitis (n=1), Follikulitis (n=1), Unruhe (n=1), Durchfall (n=1), Hämatom (n=1) und Urtikaria (n=1). Es gab keine unerwünschten Ereignisse an den Behandlungsorten und keine Protokollverletzungen.
Zusammenfassung:	Die Studie zeigte, dass eine Behandlung mit einem milden topischen Glukokortikosteroid zu einer vorübergehenden Verdünnung der Epidermis an der Stirn führen kann. Eine Behandlung mit PIM zeigte keine signifikante Verdünnung der

	Epidermis. Somit deutet die Studie darauf hin, dass PIM für die Behandlung von Patienten mit atopischem Ekzem in empfindlichen Hautbereichen wie dem Gesicht sicherer sein könnte, insbesondere, wenn eine wiederholte Anwendung erforderlich ist.
Datum des Reports	09.12.2020