

Zusammenfassung des Abschlussberichtes

Evaluierung der Wertigkeit der Fluoreszenzdiagnostik mit Metvix® und dem Fluoreszenzdiagnostiksystem Dyaderm zur präoperativen Beurteilung der seitlichen Tumorausdehnung bei Basalzellkarzinomen

(FD-BZK)

Bezeichnung der Prüfprodukte: Metvix®/ Fluoreszenzdiagnostiksystem Dyaderm

Indikation: präoperativen Beurteilung der seitlichen Tumorausdehnung bei Basalzellkarzinomen

Phase der klinischen Prüfung: III

EudraCT-Nummer: 2007-004790-25

Register-Nummer: 4033484

Datum der Fassung: [20.08.2012]

Status der Fassung: [Endversion]

Leiter der klinischen Prüfung
Dr. med. Tino Wetzig
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Klinik für Dermatologie, Allergologie und
Venerologie
Philipp-Rosenthal-Str. 23-25
04103 Leipzig

Sponsor
Universität Leipzig
Ritterstraße 26, 04109 Leipzig

Autor des Abschlussberichtes
PD Dr. med. habil. Tino Wetzig
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Philipp-Rosenthal-Str. 23-25
04103 Leipzig
[Tel.0341/ 9718600/ Fax 0341/ 9718609]

Studienbeginn: 3.1.2008
Studienabschluss: 31.08.2008

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor/Bevollmächtigter
Sponsors des

Universität Leipzig
Ritterstraße 26, 04109 Leipzig
Bevollmächtigter für die Vertretung

20.8.2012

Sponsors nach außen:

PD Dr. med. habil. Tino Wetzig

Leiter der Klinischen Prüfung/
Hauptprüfer

Wetzig, Tino, PD Dr. med. habil.

20.8..2012

Biometriker

Wetzig, Tino, PD Dr. med. habil.

20.8.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Titel der Studie	5
2	Art des Vorhabens	5
3	Sponsor/ Sponsorbevollmächtigter	5
4	Leiter der klinischen Prüfung	5
5	Studienzentren inkl. Hauptprüfer	5
6	Veröffentlichung der Studie (Referenz)	6
7	Studienzeitraum	6
8	Studienziele	6
9	Endpunkte der Studie	7
10	Designaspekte/ Methodik	7
11	Gesamtzahl Patienten	7
12	Einschlusskriterien	7
13	Ausschlusskriterien	7
14	Prüfprodukt(e)/ -medikation(en) ggf. inkl. Referenzmedikation	8
15	Behandlungsdauer und -regime	8
16	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	9
17	Zusammenfassung	Ergebnisse
	10	
17.1	Ergebnisse Wirksamkeit	10
17.2	Ergebnisse Sicherheit	10
18	Schlussfolgerung	

1 Titel der Studie

Evaluierung der Wertigkeit der Fluoreszenzdiagnostik mit Metvix® und dem Fluoreszenzdiagnostiksystem Dyaderm zur präoperativen Beurteilung der seitlichen Tumorausdehnung bei Basalzellkarzinomen

2 Art des Vorhabens

Klinische Prüfung nach Arzneimittelgesetz der Phase III.

3 Sponsor/ Sponsorbevollmächtigter

Universität Leipzig
Ritterstraße 26, 04109 Leipzig
Bevollmächtigter für die Vertretung des
Sponsors nach außen:

PD Dr. med. habil. Tino Wetzig
Universität Leipzig
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Philipp-Rosenthal-Str. 23-25
04103 Leipzig
Telefon: 0341-9718715
Telefax: 0341-9718609
E-Mail: wett@medizin.uni-leipzig.de

4 Leiter der klinischen Prüfung

PD Dr. med. habil. Tino Wetzig
Universität Leipzig
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Philipp-Rosenthal-Str. 23-25
04103 Leipzig
Telefon: 0341-9718715
Telefax: 0341-9718609
E-Mail: wett@medizin.uni-leipzig.de

5 Studienzentren inkl. Hauptprüfer

PD Dr. med. habil. Tino Wetzig
Universität Leipzig
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Philipp-Rosenthal-Str. 23-25
04103 Leipzig
Telefon: 0341-9718715
Telefax: 0341-9718609
E-Mail: wett@medizin.uni-leipzig.de

6 Veröffentlichung der Studie (Referenz)

Wetzig T, Kendler M, Maschke J, Paasch U, Simon JC. No clinical benefit of preoperative fluorescence diagnosis of basal cell carcinoma localized in the H-zone of the face. Br J Dermatol. 2010 Jun;162(6):1370-6.

7 Studienzeitraum

Datum des Ersteintrages: 3.1.2008

Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten: 31.8.2008

8 Studienziele

Die Fluoreszenzdiagnostik (FD) ist ein neuartiges Verfahren zur in-vivo-Diagnostik von dysplastischen Geweben und oberflächlichen Tumoren. Ähnlich wie bei der photodynamischen Therapie wird ein Fotosensibilisator oder dessen Prodrug, der sich vornehmlich in Tumorzellen und nur gering im gesunden Gewebe anreichert, lokal appliziert. Durch die Bestrahlung mit Licht wird das in der Folge gebildete Porphyrin angeregt, und die mit dem Licht aufgenommene Energie wird zum Teil als Fluoreszenzlicht wieder abgegeben. Das emittierte Fluoreszenzlicht kann optisch detektiert werden. Mit diesem Verfahren können der Tumor und klinisch nicht sichtbare seitliche Tumorausläufer lokalisiert werden. Als Photosensibilisator wird endogenes Protoporphyrin IX (Pp IX) verwendet. Pp IX entsteht nach topischer Gabe von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) oder seinem Ester (Metvix, Galderma) im Rahmen der Hämbiosynthese. Nach dem Auftragen der Metvix Creme wird das inkubierte Hautareal für einen Zeitraum von drei Stunden mit einer lichtdichten Folie okklusiv abgedeckt. So wird ein Ausbleichen von bereits gebildeten Protoporphyrin IX-Molekülen verhindert. Nach Entfernung der Folie kann das gebildete Pp IX mittels blauen Lichtes zur Fluoreszenz angeregt werden.

Erste Pilotstudien in der Dermatologie zeigen, dass die FD mittels 5-ALA-induzierter Porphyrine ein nützliches Hilfsmittel zur Markierung oberflächlicher epithelialer Hauttumoren sein kann. In der hier vorliegenden klinischen Prüfung wollen wir untersuchen, ob die fluoreszenzgestützte Resektion möglicherweise die Präzision der Exzision erhöhen und somit Nachexzisionen unnötig machen könnte.

In der klinischen Praxis konnte sich die FD bisher nicht durchsetzen, da es immer notwendig war, den Behandlungsraum vollständig abzudunkeln, um das schwache Fluoreszenzlicht erkennen zu können. Durch das Fluoreszenzdiagnostiksystem Dyaderm der Firma BIOCAM sind jetzt erstmals Fluoreszenzuntersuchungen bei Tageslicht möglich. Das System ist in der Lage, mit Hilfe von sehr kurzen und intensiven Lichtblitzen den Farbstoff zur Fluoreszenz anzuregen, sowie native Farbbilder und entsprechende Fluoreszenzbilder der untersuchten Tumoren zu generieren. Farbbild und Fluoreszenzbild können dann deckungsgleich überlagert und somit ein Abbild des Tumors erstellt werden. Anhand der bildgebenden Diagnostik wird in einer direkt anschließenden Operation unter Lokalanästhesie die Läsion entfernt und die Schnittränder werden histologisch untersucht.

Im Rahmen der Studie sollten die Tumorgrenzen des Farbbildes sowie des Fluoreszenzbildes mit den histologischen Tumorgrenzen korreliert werden. Weiterhin sollte geklärt werden, inwiefern die Fluoreszenzdiagnostik mit Metvix® und Dyaderm eine bessere Abschätzung der Tumorausbreitung beim Basalzellkarzinom gegenüber der rein klinischen Abschätzung erlaubt.

9 Endpunkte der Studie

9.1 Primäres Ziel

Mit Hilfe der Studie sollte der klinische Nutzen der Fluoreszenzdiagnostik mit Metvix und Dyaderm zur Diagnose der seitlichen Tumorausdehnung beim Basalzellkarzinom bestimmt werden.

9.2 Sekundäre Ziele

im Rahmen der Studie sollte bestimmt werden, ob die Tumorresektion auf Basis der Fluoreszenzdiagnostik verglichen mit der rein optischen Bildgebung zu einer geringeren Anzahl an notwendigen Nachexzisionen führt.

10 Designaspekte/ Methodik

10.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine offene, einarmige, monozentrische Pilotstudie.

11 Gesamtzahl Patienten

Die Studie wurde monozentrisch in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Leipzig AöR durchgeführt. Im Rahmen des adaptiven Studiendesigns konnten maximal 30 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es wurden insgesamt 26 Patienten gescreent und in die Studie eingeschlossen.

12 Einschlusskriterien

- Basalzellkarzinom klinisch sicher oder histologisch gesichert
- Tumorgroße 0,5 bis 1,5 cm
- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung des Patienten liegt vor

13 Ausschlusskriterien

- Andere Tumoren
- Basalzellkarzinom, pigmentierter Subtyp; sklerodermiformer Subtyp
- Patienten mit Porphyrie
- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil in Metvix®, einem anderen Cremebestandteil oder Erdnussöl
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft (Compliance)
- Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit

- Fertile weibliche Patienten (< 2 Jahre nach der letzten Menstruation) ohne angemessene kontrazeptive Maßnahmen (Implantate, Injektionen, orale Kontrazeptiva, intrauterine devices – Spiralen etc., vasktomierter Partner) während der Teilnahme an der Studie (Studienteilnehmerinnen, die eine hormonelle Methode der Kontrazeption nutzen, müssen über mögliche Einflüsse der Prüfpräparate auf die Kontrazeption informiert werden).
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen Therapiestudien

14 Prüfprodukt(e)/ -medikation(en) ggf. inkl. Referenzmedikation

Es handelt sich bei dieser klinischen Studie um eine Diagnostikstudie, bei der ein für die Therapie des Basalzellkarzinoms zugelassenes Medikament verwendet wird. Eine Prüfmusterkennzeichnung ist nach §42 AMG und §5 GCP-V nicht notwendig. Entsprechend §5 Absatz 8 GCP-V werden den Prüfmustern ggf. Begleitdokumente beigelegt, die den Schutz der Studienteilnehmer, die Rückverfolgbarkeit, die Identifizierung des Arzneimittels und der klinischen Prüfung ermöglichen und eine ordnungsgemäße Anwendung des Arzneimittels gewährleisten.

Für die Studie wurde für jeden Patienten eine Tube Metvix® à 2 g zur topischen Anwendung durch die Firma Galderma bereitgestellt. Die Belieferung erfolgte über die Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Leipzig AÖR auf Anforderung. Lagerung und Transport erfolgten bei Kühlschranktemperatur entsprechend der Herstellerempfehlungen.

1 g Metvix® 160 mg/g Creme enthalten:

- Methyl(5-amino-4-oxopentanoat) 160 mg (als Hydrochlorid)

- Weitere

Bestandteile:

Emulgierendes Glycerolmonostearat, Cetylstearylalkohol, Macrogolstearat 2000, Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat), Natriumedetat, Glycerol, weißes Vaseline, Cholesterin, Isopropylmyristat, Erdnussöl, Mandelöl, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, gereinigtes Wasser.

15 Behandlungsdauer und -regime

Präoperativ erfolgte die Beurteilung der OP-Fähigkeit der Patienten. Im Anschluss wurde eine ca. 1 mm dicke Schicht Metvix® auf die vorbereitete Läsionsstelle und im Umfang von 5-10 mm auf die umgebende nichtbetroffene Haut aufgetragen und 3 Stunden mit einem okklusiven Verband (Tegaderm®) lichtdicht abgedeckt. Danach wurde der Verband entfernt und der Läsionsbereich mit Kochsalzlösung gereinigt.

Nachfolgend wurde sofort mit der Fluoreszenzdiagnostik begonnen. Dabei wurden simultane Farbbild- und Fluoreszenzbildaufnahmen unter standardisierten Bedingungen mit dem Fluoreszenzdiagnostiksystem Dyaderm angefertigt und elektronisch gespeichert.

Anschließend wurde der klinische Tumorrand am Patienten mit einem schwarzen Farbstift markiert und erneute Farbbild- und Fluoreszenzbildaufnahmen angefertigt um den Entscheidungsprozess zu dokumentieren.

Im Anschluss definierte der Arzt am Computer unter Verwendung des Rotfluoreszenzbildes und des Bildes mit PPIX-Filter erneut die Tumorgrenzen und übertrug sie mit einem roten Farbstift auf den Patienten.

Um die durch klinische Inspektion und Fluoreszenzdiagnostik ermittelten Tumorgrenzen wurde ein 2 mm großer Sicherheitsring gelegt und mit einem schwarzen Farbstift markiert. Diese Markierung wurde als Exzisionsrand definiert, hierbei wurde bei 12:00 h eine Markierung des Exzisionsrandes vorgenommen, die später im Rahmen der OP auch als Einschnitt auf das OP-Präparat übertragen wurde. Zum Abschluss erfolgten wiederum Farbbild- und Fluoreszenzbildaufnahmen.

Der Tumor wurde anschließend in Lokalanästhesie exzidiert. Auf direkte Lichtbestrahlung mit einer OP-Leuchte wurde während der OP verzichtet, um das Ablaufen einer photodynamischen Reaktion zu verhindern. Stattdessen wurde das indirekte Licht der Raumbelichtung zur OP genutzt. Das OP-Präparat wurde bei 12.00 Uhr mit einem Einschnitt markiert (s. o.), um später eine Aussage über die Lokalisation von möglichen Tumorresten machen zu können. Nach der OP wurde die Wunde mit einem lichtdichten Verband versehen, um eine weitere photodynamische Reaktion zu vermeiden. Nach 24 Stunden wurde die Wunde inspiziert, mögliche lokale Nebenwirkungen und andere unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert.

Die Aufarbeitung der OP-Präparate erfolgte im Paraffinverfahren, wobei jeweils horizontale Schnitte angefertigt werden bis histologisch kein Tumor mehr nachweisbar ist. Waren in seitlichen oder basalen Schnitträndern noch Tumorzellen nachweisbar, erfolgten Nachexzisionen bis zur Tumorfreiheit.

Die histologischen Schnitte mit repräsentativer Tumorausdehnung wurden anschließend mit einem digitalen Mikroskop registriert. Die Tumorgrenzen wurden vom Histologen am histologischen Bild markiert und somit die horizontale Tumorausdehnung definiert. Da das OP-Präparat im Rahmen der Exzision bei 12:00 Uhr mit einem Einschnitt markiert wurde, ist eine eindeutige Orientierung und somit eine Überlagerung des histologischen Bildes mit dem klinischen und dem Fluoreszenzbild möglich.

Mit Hilfe der Software Photoshop der Firma Adobe ist es, durch die Generierung der sequentiellen Farb- und Fluoreszenzbildaufnahmen sowie der histologischen Bilder möglich, die mit den verschiedenen Methoden ermittelten Flächen der Tumorausdehnung zu bestimmen und miteinander ins Verhältnis zu setzen. Vor allem die computerbasierte Überlagerung der verschiedenen Bilder zeigt das Maß der Übereinstimmung zwischen den histologisch ermittelten und den klinischen bzw. fluoreszenz-detektierten Tumorrändern.

16 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Die Tumorflächen der FD des exzidierten Gewebeplockes und die Tumorflächen der histologischen Schnitte wurden mit der Bildverarbeitungssoftware Imagic ImageAccess (Imagic Bildverarbeitung AG, Schweiz) überlagert. Ob der komplette laterale Tumorrand erkannt wurde, wurde durch einen unabhängigen Untersucher bestimmt (Abbildung 13). Für die Auswertung der Daten wurde die Statistiksoftware Data Statistica 7.1 (StatSoft, Inc, USA) verwendet. Die Daten wurden als relative und absolute Größen dargestellt. Der zweiseitige Student t-Test für gepaarte und unabhängige Daten wurde verwendet, um Unterschiede zwischen FD und KD aufzudecken. Ein P-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Wir definierten die Sensitivität der FD als die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testresultats bei Patienten mit BZK (Erkennung des kompletten seitlichen Tumorrandes abgesichert durch die Überlagerung von FD und Histologie). Die Spezifität der FD wurde definiert als die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testresultates in BZK-freien Hautarealen (keine Fluoreszenz in histologisch tumorfreien Arealen außerhalb des Randes der Läsion).

17 Zusammenfassung Ergebnisse

17.1 Ergebnisse Wirksamkeit

26 Patienten, davon 12 Frauen und 14 Männer mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren (Altersverteilung 60 – 84 Jahre) mit 26 BZK, wurden in die Studie eingeschlossen. Wir beobachteten 22 BZK mit nodulärem Subtyp, 2 BZK vom infiltrativen Subtyp, 1 BZK mit mikronodulärem Subtyp und 1 BZK mit superfiziell multizentrischem Subtyp. Die meisten BZK waren an der Wange (8/26) und an der Nase (6/26) lokalisiert. Verbliebene Tumorreste im Bereich der Ränder fanden sich bei einem Fall. Tumorwachstum im basalen Randschnitt fand sich bei 3/26 Fällen.

Bei 24 von 26 Patienten konnte der Tumor mit der FD visualisiert werden. Die durchschnittliche Tumorfläche der FD war signifikant kleiner im Vergleich zur Tumorfläche, die mit der KD bestimmt wurde (79,9; 95% KI 76-125 mm² vs. 100,6; 95% KI 50 – 110 mm²; P < 0,012).

Der durchschnittliche FD/KD Quotient betrug $0,75 \pm 0,38$. Der durchschnittliche PpIX-Koeffizient (Wennberg-Koeffizient) betrug $1,48 \pm 0,52$. Bei 69,2% (18/26) der Patienten war der PpIX-Koeffizient > 1,4 und bei 30,8 % (8/26) der Fälle <1,4.

Durch die Überlagerung der FD des Exzisionspräparates und des histologischen Schnittes konnte bei 10 von 26 Fällen die vollständige Detektierung des seitlichen Schnittrandes nachgewiesen werden. Bei den anderen 16 Fällen wurden Tumorfibrillate außerhalb des Randes der FD nicht erkannt. Die Sensitivität der FD betrug somit 38,5 %.

Interessanterweise zeigten 3 Patienten in der FD eine größere Tumorfläche, als sie bei der KD vermutet worden war. In allen drei Fällen konnte in den durch die FD nachgewiesenen zusätzlichen Arealen keine Tumorzellinfiltrate nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde die FD in diesen 3 Fällen als falsch positive gewertet und unnötigerweise zu viel Gewebe exzidiert. Die Spezifität der FD betrug somit 88,4 %. Die zwei Patienten, die aufgrund des Fehlens von Tumorfibrillaten im Exzisionspräparat aus der Studie ausgeschlossen werden mussten, zeigten jedoch in der FD jeweils ein tumorverdächtiges Areal mit hoher Fluoreszenz (Daten nicht gezeigt).

17.2 Ergebnisse Sicherheit

Die Methode der FD wurde von den Patienten sehr gut toleriert. Bei 7,7 % (2/26) der Patienten beobachteten wir ein mildes Erythem, das ohne Behandlung nach 1 bis 2 Tagen verschwand.

18 Schlussfolgerung

Die wichtigste Eigenschaft einer nichtinvasiven Diagnostikmethode für BZK ist die Fähigkeit subklinische Tumorausläufer zu entdecken, die nicht allein durch klinische Inspektion erkannt werden können. Gelänge dies im ausreichenden Maße, könnten die Tumorränder präoperativ demarkiert werden und die Rate der inkompletten Exzisionen gesenkt werden. In unserer Studie ergab sich durch die FD bei 3/26 Patienten der Verdacht auf Tumorausläufer über die klinisch sichtbaren Tumorränder hinaus. In der histologischen Aufarbeitung der Exzisionspräparate konnten jedoch in diesen zusätzlich durch die FD markierten Arealen keine Tumorzellproliferate nachgewiesen werden. Aufgrund dieser falsch positiven Befunde

wurde bei 3 Patienten mehr gesundes Gewebe als notwendig entfernt. Die direkte Überlagerung von FD und histologischem Schnitt zeigte nur bei 38,5 % der Patienten die vollständige Markierung der seitlichen Tumorränder durch die FD.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie kann man schlussfolgern, dass die präoperative FD in Kombination mit der KD von BZK im Gesichtsbereich keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer alleinigen KD ergibt. Die FD ist nicht in der Lage, die subklinischen, fingerförmigen Tumorzellinfiltrate im Randbereich zu detektieren. Abgesehen von der mangelnden Sensitivität der Methode sind die Kosten der FD sehr hoch. Aus diesem Grund kann zum jetzigen Zeitpunkt die präoperative FD bei BZK im Gesichtsbereich nicht als Routinemethode empfohlen werden.