

Abschlussbericht

Evaluation des präventiven Effekts von Pentoxifyllin und Ursodeoxycholsäure auf die lokale strahleninduzierte Hepatotoxizität nach Brachytherapie von Lebermetastasen anhand einer prospektiv randomisierten Studie.

ELDORADO II (Amendment zur Studie ELDORADO)

Bezeichnung der Prüfpräparate:

Pentoxiphyllin 400 mg
Ursodeoxycholsäure 250 mg

Indikation:

Prävention der strahleninduzierten Leberdysfunktion nach Brachytherapie.

Phase der klinischen Prüfung: II

EudraCT-Nummer: 2008-002985-70

Registrierung: NCT01149304

BfArM Vorlage: 4034879

Version/Datum der Fassung: V1.1/29.05.2020

Status der Fassung: Final

Prüfer

Dr. Robert Damm
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Sponsor

Otto-von-Guericke-Universität
Medizinische Fakultät
Leipziger Str. 44
39120

Autoren des Abschlussberichtes

Dr. Robert Damm / Prof. Dr. Siegfried Kropf
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin / Institut für Biometrie und Med. Informatik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Studienbeginn: 10.12.2013
Studienabschluss: 21.09.2017

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


Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter

09.06.20
Datum

Prüfer


Dr. med. R. Damm

5.6.20
Datum

Synopsis

Sponsor: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät	
Prüfpräparat: Trental, Ursofalk	
Wirkstoff: Pentoxiphyllin, Ursodeoxycholsäure	
Titel der Studie: Evaluation des präventiven Effekts von Pentoxifyllin und Ursodeoxycholsäure auf die lokale strahleninduzierte Hepatotoxizität nach Brachytherapie von Lebermetastasen anhand einer prospektiv randomisierten Studie.	
Leiter der klinischen Prüfung: Dr. med. R. Damm	
Studienzentren: Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg	
Publikation: Voruntersuchung <u>ELDORADO</u> : DOI 10.1371/journal.pone.0112731 Aktuelle Untersuchung <u>ELDORADO II</u> : ausstehend.	
first patient in: 04.03.2014 last patient out: 15.06.2017	Phase: II
Studienziel: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fortsetzung der Studie ELDORADO</u> unter Auslassung eines von drei Prüfpräparaten (Enoxaparin/Clexane) und Änderung der Medikationsdauer (3 Monate statt 6 Wochen). • Evaluierung einer Kombinationstherapie von Pentoxiphyllin und Ursodeoxycholsäure hinsichtlich der Prävention einer radiogenen Leberfunktionseinschränkung nach Brachytherapie von Lebermalignomen (<u>Erhöhung der Strahlentoleranz gesundes Lebergewebes durch medikamentösen Einfluß</u>). 	
Methoden: Nicht-verblindete, randomisierte Studie. Gruppe A: Medikamentengabe. Gruppe B: Keine Medikamentengabe.	
Fallzahl: <u>36 Patienten mit initialem Studieneinschluß (Informed Consent/Patienten-Nr.).</u> Statistisch geplant: 30 Patienten (Gruppe A: 15 Patienten; Gruppe B: 15 Patienten) Fallzahlerhöhung: 36 Patienten (Gruppe A: 18 Patienten; Gruppe B: 18 Patienten) Vollständige Daten: 32 Patienten (Gruppe A: 16 Patienten; Gruppe B: 16 Patienten) Per-Protocol-Behandlung: 24 Patienten (Gruppe A: 8 Patienten; Gruppe B: 16 Patienten)	
Diagnose und Haupteinschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Ein- oder mehrzeitige, interstitielle Brachytherapie der Leber • Alter 18 – 85 Jahre, ECOG-Performance 0/1 • Grunderkrankung mit Lebermetastasen: Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, Sarkom, Bronchialkarzinom, Urothelkarzinom, neuroendokrine Karzinome 	
Prüfpräparate (Dosierung, Art der Anwendung): Pentoxiphyllin 400 mg (oral, 3x täglich) Ursodeoxycholsäure 250 mg (oral, 3x täglich)	
Batch-Nummern: siehe Kapitel 4.3.1.1	

Sponsor: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Prüfpräparat: Trental, Ursofalk

Wirkstoff: Pentoxiphyllin, Ursodeoxycholsäure

Dauer der Behandlung: 3 Monate

Wirksamkeitsbeurteilung: Die primäre Hypothese des präventiven Effekts auf eine strahleninduzierte Leberfunktionseinschränkung kann anhand des einseitigen Zwei-Stichproben t-Tests mit einem Niveau von 0,025 nicht bestätigt werden. Es liegt im Gegensatz zur Vorstudie ELDORADO keine nachweisbare Wirksamkeit vor.

Sicherheitsbeurteilung:

Medikation begonnen: 17 Patienten, hiervon 1 Patient Teilnahme zurückgezogen (5,9%)

Medikation nach Studienprotokoll eingenommen: 8 Patienten (47,1%)

Medikation reduziert: 2 Patienten (11,8%)

Medikation abgesetzt: 7 Patienten (41,2%), hiervon 1 Patient Teilnahme zurückgezogen (5,9%)

Unerwünschten Wirkungen mit Bezug zu der Prüfmedikation: 12 Patienten (70,6%)

Gesamtanzahl unerwünschter Wirkungen mit Bezug zu der Prüfmedikation: 22, hier 3 bei einem Patient mit zurückgezogener Teilnahme.

Die unerwünschten Wirkungen der Prüfmedikation traten bei der Bewertung sämtlich im wahrscheinlichen bis sicheren Zusammenhang mit der Prüfsubstanz Pentoxiphyllin (Trental) auf und führten in o.g. Häufigkeit zur Dosisreduktion und/oder Abbruch der Prüfmedikation.

Statistische Methodik:

Die Mittelwerts-Differenz und die Standardabweichungen der Vorstudie ELDORADO wurden als Planungsgrundlage für eine Zwei-Stichproben-t-Test (Welch-Variante) genutzt. Weitere Vorgaben waren ein einseitiger Test zum Niveau 0,025 und eine Power von 80%.

Endpunkt war die Isodose (in Gray/Gy), bis zu welcher eine radiogene Leberfunktionseinschränkung nach Brachytherapy zu beobachten war.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Im Vergleich zur Vorstudie ELDORADO erfolgte eine Änderung der Prüfmedikation:

- Auslassen von Enoxaparin/Clexane
- Verlängerung des Einnahmezeitraumes von Pentoxiphyllin/Trental und Ursodeoxycholsäure/Ursofalk von 6 Wochen auf 3 Monate

Eine Wirksamkeit (Erhöhung der Strahlentoleranz gesunden Lebergewebes) konnte nicht nachgewiesen werden. Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob hierfür das Auslassen des dritten Prüfpräparats (Enoxaparin/Clexane) aus der Vorstudie ELDORADO und/oder die Incompliance bei der Medikamenteneinnahme verbunden mit der reduzierten Stichprobe der Per-Protocol-Population verantwortlich ist.

Wirksamkeit: Der Nachweis einer Wirksamkeit konnte im Gegensatz zur Vorstudie ELDORADO nicht erbracht werden.

Verträglichkeit: Es traten 22 unerwünschte Wirkungen in der Medikamentengruppe durch das Prüfpräparat Pentoxiphyllin/Trental auf (9/17 Patienten mit initialer Einnahme der Prüfpräparate). Die Studienmedikation wurde nur bei etwa der Hälfte der Patientenzahl nach Protokoll eingenommen (8/17 Patienten).

Sponsor: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät
Prüfpräparat: Trental, Ursofalk
Wirkstoff: Pentoxiphyllin, Ursodeoxycholsäure
Schlussfolgerungen: Eine präventive Medikation zur Einschränkung der radiogenen Leberfunktionseinschränkung bzw. Erhöhung der Strahlentoleranz gesunden Lebergewebes nach Brachytherapie von Lebermalignomen unter Einschluß des Wirkstoffs Pentoxiphyllin bzw. des Präparates Trental kann nicht empfohlen werden.

1. Inhaltsverzeichnis

2. Ethik.....	8
2.1 Unabhängige Ethikkommission (IEC) oder Institutional Review Board (IRB)	8
2.2 Durchführung der Studie unter ethischen Gesichtspunkten	8
2.3 Patienteninformation und – einwilligung	8
3. Administrative Struktur	9
3.1 Verantwortliche.....	9
4. Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis	11
5. Einleitung	11
5.1 Primäres Ziel	12
5.2 Sekundäres Ziel.....	12
6. Studienplan	12
6.1 Allgemeiner Studienplan / Studiendesign	12
6.2 Diskussion des Studiendesigns einschließlich Wahl der Kontrollgruppen	14
6.2.1 Einschlusskriterien.....	14
6.2.2 Ausschlusskriterien.....	14
6.2.3 Ausschluss aus der Datenanalyse (Per-Protocol-Analyse)	15
6.3 Prüfprodukte.....	15
6.3.1 Prüfprodukte	15
6.3.1.1 Batch-Nummern.....	15
6.3.2 Methode der Zuordnung zu den Prüfprodukten.....	16
6.3.3 Dosisfindung.....	16
6.3.4 Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden Patienten.....	16
6.3.5 Verblindung	16
6.3.6 Frühere Therapie und Begleittherapie.....	16
6.3.7 Compliance.....	16
6.4 Zielgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit	16
6.4.1 Messung der Zielgrößen zu Wirksamkeit und Sicherheit, sowie Flow-chart	16

6.4.2	Eignung der Zielgrößen	17
6.4.3	Primäre und sekundäre Zielgrößen.....	17
6.4.4	Serumspiegelbestimmung der Studienmedikation	17
6.5	Sicherung der Datenqualität	17
6.5.1	Statistischer Analyseplan und Fallzahl.....	17
6.6	Änderungen hinsichtlich Studiendurchführung und geplanter Analysemethoden	18
7.	Studienpopulation.....	18
7.1	Patienten in der Studie	18
7.2	Abweichungen vom Prüfplan	19
8.	Wirksamkeitsbeurteilung	19
8.1	Analysierte Patientenkollektive	19
8.2	Demographische und andere Baseline-Charakteristika	19
8.3	Beurteilung der Compliance	19
8.4	Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse und tabellarische Darstellung individueller Patientendaten	19
8.4.1	Wirksamkeitsanalyse	19
8.4.2	Statistische Methoden	20
8.4.2.1	Kontrolle von Kovariablen	20
8.4.2.2	Umgang mit Drop Outs und fehlenden Werten	20
8.4.2.3	Zwischenanalysen und Datenmonitoring	20
8.4.2.4	Multiple Vergleiche	20
8.4.2.5	„Per Protocol“ Analyse	20
8.4.2.6	Äquivalenztests mit aktiven Kontrollen.....	21
8.4.2.7	Untersuchung von Subgruppen	21
8.4.3	Zusammenhang zwischen Dosis / Konzentration und Wirkung	21
8.4.4	Intervention-Intervention- und Intervention-Krankheit-Interaktionen	21
8.4.5	Fazit der Wirksamkeitsanalyse	21
9.	Sicherheitsanalyse	22
9.1	Ausmaß der Exposition.....	22
9.2	Unerwünschte Ereignisse	22
9.2.1	Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse.....	22
9.2.2	Darstellung der Unerwünschten Ereignisse	22
9.2.3	Analyse der Unerwünschten Ereignisse.....	23
9.2.4	Auflistung Unerwünschter Ereignisse nach Patienten	24
9.3	Todesfälle, andere Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und andere signifikante unerwünschte Vorfälle.....	25

9.3.1	Auflistung der Todesfälle, anderen Schweren Unerwünschten Ereignisse und anderen signifikanten unerwünschten Vorfälle.....	25
9.3.1.1	Todesfälle.....	25
9.3.1.2	Andere SUE.....	25
9.3.1.3	Andere bedeutsame UE.....	25
9.3.2	Analyse und Diskussion der Todesfälle, anderer SUE und anderer bedeutsamer UE	25
9.4	Evaluation Klinischer Laborwerte.....	26
9.4.1	Evaluation der einzelnen Laborparameter	26
9.4.1.1	Individuelle klinisch signifikante Auffälligkeiten	26
9.5	Vitalzeichen, körperliche Befunde und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen	27
9.6	Fazit der Sicherheitsanalyse.....	27
10.	Diskussion und Allgemeines Fazit.....	27
11.	Allgemeine Literatur	28

2. Ethik

2.1 Unabhängige Ethikkommission (IEC) oder Institutional Review Board (IRB)

Zuständige Ethikkommission:

Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Zeichen der Ethikkommission:

13/09

Genehmigungsablauf:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein Amendment der Vorstudie ELDORADO. Aufgrund des Rückzugs der Einwilligung durch einige Patienten wurde im Verlauf der Studienrekrutierung weiterhin eine Erhöhung der Fallzahl von 30 auf 36 Patienten beantragt.

Positives Votum zur Erststudie ELDORADO: 23.04.2009.

Positives Votum zum Amendment ELDORADO II: 10.12.2013.

Positives Votum zu einer Fallzahlerhöhung: 29.11.2016.

2.2 Durchführung der Studie unter ethischen Gesichtspunkten

Die Studie wurde nach den Vorgaben der nationalen Gesetze (AMG, GCP-V), den Anforderungen der ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6 vom Juni 1996 und der CPMP/ICH/135/95 vom September 1997 und der Deklaration von Helsinki (Version Sommerset West 1996) durchgeführt.

Gemäß den Anforderungen des AMG hatte der Sponsor für alle Patienten, die ihre Einwilligung zur klinischen Prüfung abgegeben hatten, eine Probandenversicherung bis zum 31.12.2017 (LPLV 15.06.2017) abgeschlossen:

Ecclesia Miltenberger Hospital GmbH (HDI Gerling)

Klingenbergstr. 4

32758 Detmold

Probandenversicherung Nr. 57 010330 03010

Anmeldenummer 2602 2008 02

Akte 2330 99 2602 / 1500

2.3 Patienteninformation und – einwilligung

Potentielle Studienteilnehmer wurde nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in einem persönlichen Gespräch mit einem Prüfarzt einen Tag vor der geplanten Brachytherapie der Leber zur Behandlung eines Lebermalignoms hinsichtlich der Studienteilnahme informiert und befragt. Grundlage des Gesprächs stellte die Patienteninformation dar.

Anschließend erhielten die potentiellen Studienteilnehmer eine Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden bezüglich der Studienteilnahme.

3. Administrative Struktur

3.1 Verantwortliche

Sponsor (gemäß AMG)	<p>Medizinische Fakultät Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p> <p>Dekan Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter herrmann-josef.rothkoetter@med.ovgu.de</p>
Studienleitung:	<p>Dr. med. R. Damm Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg robert.damm@med.ovgu.de</p> <p><u>10.12.2013 bis 31.03.2017</u> Prof. Dr. med. J. Ricke Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg jens.ricke@med.uni-muenchen.de</p>
Projektmanagement:	<p>Fr. Dr. rer. nat. A. Wiede Koordinierungszentrum Klinische Studien (KKS) Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg antje.wiede@med.ovgu.de</p>
Biometrie:	<p>Prof. Dr. med. S. Kropf Institut für Biometrie und Medizinische Informatik Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg siegfried.kropf@med.ovgu.de</p>
Monitoring:	<p>Fr. Dipl.-Sporting. S. Fender Koordinierungszentrum Klinische Studien (KKS) Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg sandra.fender@med.ovgu.de</p>
Arzneimittel:	<p>Fr. Dr. rer. nat. Denise Kramer Zentralapotheke Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg denise.kramer@med.ovgu.de</p>

Autoren Abschlussbericht:	<p>Dr. med. R. Damm Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p> <p>Prof. Dr. med. S. Kropf Institut für Biometrie und Medizinische Informatik Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p>
Datenauswertung und Datenzusammenstellung für die statistische Analyse	<p>Prof. Dr. med. S. Kropf Institut für Biometrie und Medizinische Informatik Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p> <p>Dr. med. R. Damm Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p> <p>J. Rabczak Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg joanna.rabczak@med.ovgu.de</p> <p>Dr. rer. nat. M. Walke Klinik für Strahlentherapie Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg mathias.walke@med.ovgu.de</p>
Prüfer / Study Nurses	<p><u>Alle Prüfer/Study Nurses:</u> Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg</p> <p>Dr. med. R. Damm A. Zinke</p> <p><u>10.12.2013 bis 31.03.2017</u> Prof. Dr. med. J. Ricke Dr. med. M. Seidensticker Dr. med. R. Seidensticker Chr. Bessler</p> <p><u>10.12.2013 bis 24.10.2016</u> K. Bär</p> <p><u>10.12.2013 bis 21.09.2017</u> Dr. med. R. Damm A. Zinke</p> <p><u>23.05.2017 – 21.09.2017:</u> Dr. med. J. Jürgens</p>

4. Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis

UE	unerwünschtes Ereignis (adverse event/AE)
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
EK	Ethikkommission
GCP	Good Clinical Practice
GCP-V	GCP-Verordnung
ICH	International Council of Harmonisation
MPG	Medizinproduktegesetz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event/SAE)
SAR	schwerwiegende Nebenwirkung (serious adverse reaction)
SUSAR	Unerwartete, schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung (suspected unexpected serious adverse reaction)

5. Einleitung

Für Patienten mit Lebermetastasen, die weder chirurgisch noch chemotherapeutisch erfolgreich behandelt werden können, bedeutet die lokoregionäre Anwendung radioaktiver Strahlungstherapien ein vielversprechendes Verfahren.

Bei chirurgisch nicht resektablen Lebermetastasen werden in den letzten Jahren neben systemischen und lokalen Chemotherapien zunehmend auch minimal-invasive Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation, die perkutane Radiofrequenzablation oder die CT- oder MR-gestützte HDR-Brachytherapie angewendet.

Bei der CT- oder MR-gestützten Brachytherapie werden Bestrahlungskatheter unter Kontrolle der Bildgebung perkutan in die Lebermetastasen eingebracht. Durch die konstante Position der Bestrahlungskatheter im Tumervolumen hat die Atembewegung der Patienten keinen Effekt auf die Bestrahlung. Anschließend wird ein dreidimensionaler Bestrahlungsplan erstellt und die Bestrahlung mit einer Iridium192-Quelle durchgeführt. Im Gegensatz zu den thermoablativen Verfahren ist durch die Brachytherapie ein suffizienter Energieeintrag auch bei Tumorgrößen von >4cm möglich. Zudem ist die Bestrahlungstherapie unabhängig von eventuellen Kühlungseffekten großer benachbarter Gefäße durchführbar.

Das direkt an den bestrahlten Tumor angrenzende Leberparenchym zeigt in Follow-up-Untersuchungen mittels Kernspintomographie unter Verwendung von hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln eine strahleninduzierte Funktionsstörung, die histopathologisch der RILD (Radiation Induced Liver Disease) entspricht.

Bei der interstitiellen Brachytherapie ist der Strahlenschaden der Leber lediglich lokal umschrieben und der Untergang des betreffenden Lebergewebes hat nur in Grenzfällen (z.B. bei nur geringem Lebervolumen, nach vorangegangenen Leberteilresektionen, multifokalen Behandlungen oder extrem großen Tumervolumina) eine klinische Relevanz. Eine bedeutende klinische Wichtigkeit erlangt das Ausmaß des Strahlenschadens jedoch im Rahmen der perkutanen Leberbestrahlung sowie bei der Radioembolisation von Lebermalignomen und in der myeloablativen Therapie vor Knochenmarkstransplantation da hier aufgrund des relativ großen bestrahlten Lebervolumens die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Leberfunktionsstörung (RILD, VOD) recht hoch ist.

Ziel der hier vorgestellten Studie war der Nachweis der Vermeidung und/oder Herabsetzung der endothelialen Schädigung durch die Gabe von Pentoxifyllin und Ursodeoxycholsäure.

Die Erfahrungen mit der CT- und MR-gestützten interstitiellen HDR-Brachytherapie ermöglichen die Determinierung der lokalen Strahlenschädigung in Kontroll-MRT-Untersuchungen mit hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln, da eine verminderte Kontrastmittelaufnahme im ehemaligen Bestrahlungsgebiet einer beeinträchtigten Hepatozytenfunktion entspricht. Durch die Fusion der Dosimetrie-Datensätze mit den MRT-Kontrolluntersuchungen sind wir in der Lage die Schwellendosis für kleine Lebertumoren zu bestimmen und eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung zu erstellen. Im Rahmen der vorgestellten Studie soll der Einfluss von Ursodeoxycholsäure und Pentoxifyllin auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung evaluiert werden. Durch die kumulative Gabe der Medikamente soll ein maximaler, therapierelevanter Effekt erzeugt werden.

Ziel der randomisierten, prospektiven Studie war der Vergleich des Ausmaßes des strahlenbedingten Leberzelluntergangs bei Patienten nach lokaler Strahlentherapie von Lebermetastasen, die postinterventionell mit Pentoxifyllin und Ursodeoxycholsäure behandelt wurden im Gegensatz zu Patienten, die diese Medikamente postinterventionell nicht erhalten haben.

5.1 Primäres Ziel

Im ersten Teil der Studie wurde ein relevanter Effekt nach 6 Wochen für eine Kombination aus Pentoxifyllin, Ursodeoxycholsäure und zusätzlich Enoxaparin demonstriert, der sich nach Absetzen der Medikamente rückläufig zeigte.

Für die jetzige Fragestellung wurden nur Pentoxifyllin und Ursodeoxycholsäure, jedoch für 3 Monate appliziert. Zudem wurden nun auch Patienten mit Lebermetastasen anderer Entitäten als dem kolorektalen Karzinom eingeschlossen.

Ziel war der Nachweis einer Wirksamkeit von zwei Medikamenten gegenüber Standardbehandlung ohne Medikamente sowie der Nachweis, dass eine längere Applikationszeit von 3 Monaten auch länger die Strahlenschädigung verringert.

5.2 Sekundäres Ziel

Untersuchung des Zusammenhangs der Leberschädigung, dargestellt durch MRT mit Gd-EOB-DTPA (Primovist) und leber- sowie entzündungsspezifische Laborparameter.

Evaluation der Lebensqualität durch den Vergleich beider Gruppen unter Verwendung des EQ-5D-Fragebogens sowie der ECOG-Klassifikation.

Erfassung der Sicherheit der kombinierten Gabe von Pentoxifyllin und Ursodeoxycholsäure nach HDR-Brachytherapie.

6. Studienplan

6.1 Allgemeiner Studienplan / Studiendesign

ELDORADO II ist eine nationale, monozentrische, unverblindete, zweiarmige, randomisierte, prospektive, Klinische Prüfung der Phase-II und unterliegt dem AMG.

In deren Rahmen wurden 36 Studienteilnehmer mit Lebermetastasen behandelt, die aus klinischer Indikation eine Hochdosis-Brachytherapie erhalten haben.

Das Primärziel besteht in der Untersuchung, ob eine kombinierte Gabe von Pentoxifyllin und Ursodeoxycholsäure einen protektiven Effekt auf das Leberparenchym nach Hochdosis-Brachytherapie hat.

Alle Patienten erhalten eine CT/MRT-gestützte Hochdosis-Brachytherapie von Lebermetastasen unter Verwendung von Iridium-192.

Die Nachsorge besteht aus MRT-Kontrollen des Abdomens mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Primovist (Gd-EOB-DTPA) nach 3 Tagen, 6 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten. Gleichzeitig erfolgen Blutentnahmen und Befragungen zur Lebensqualität.

Innerhalb der Studie erhalten in 1:1 Randomisation die Patienten die Prüfpräparate oder die Standardtherapie ohne protektive Medikation.

Nach Abschluss der Nachsorge werden MRT-Volumendaten der Leberläsion erfasst und mit dem Bestrahlungsplan anhand der korrespondierenden Isodose verglichen.

Die Blutproben werden auf leber- und entzündungsspezifische Werte analysiert.

Vorstudie ELDORADO	Aktuelle Studie ELDORADO II
Medikation und Applikationszeitraum (Gruppe A - Medikamentengruppe)	
Enoxaparin 40 mg (1x täglich) Pentoxiphyllin 400 mg (3x täglich) Urodeoxycholsäure 250 mg (3x täglich) Gabe über 6 Wochen	Pentoxiphyllin 400 mg (3x täglich) Urodeoxycholsäure 250 mg (3x täglich) Gabe über 3 Monate
Fallzahlplanung	
Parallelgruppendesign mit Interimsanalyse anhand des Pocock-Verfahrens und Welch-Test Gruppe A, Medikamentengruppe N=22 (N=11) Gruppe B, Kontrollgruppe N=22 (N=11)	Parallelgruppendesign ohne Interimsanalyse anhand des Welch-Tests Gruppe A, Medikamentengruppe N = 15 Gruppe B, Kontrollgruppe N = 15 Erhöhung der Fallzahl per Ethikvotum nach Dropouts Gruppe A, Medikamentengruppe N = 18 Gruppe B, Kontrollgruppe N = 18
Einschlusskriterien (Auszug)	
Einzeitige, interstitielle Brachytherapie Alter 18 – 80 Jahre Grunderkrankung mit Lebermetastasen: Kolorektales Karzinom	Ein- oder mehrzeitige, interstitielle Brachytherapie Alter 18 – 85 Jahre, ECOG-Performance 0/1 Grunderkrankung mit Lebermetastasen: Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, Sarkom, Bronchialkarzinom Urothelkarzinom, neuroendokrine Karzinome
Ausschlusskriterien (Auszug)	

Vorherige Bestrahlungstherapie der Leber Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60ml/min)	Bestrahlung in der Leber bis 6 Monate vor Brachytherapie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 45 ml/min) Patienten mit oraler Antikoagulation (Coumarine)
Nachsorge	
MRT-Verlaufskontrolle nach Therapie: 3 Tage 6 Wochen 3 Monate 6 Monate Studienspezifische Laborparameter, Kryokonservierung von Proben zur späteren Analyse	MRT-Verlaufskontrolle nach Therapie: 6 Wochen 3 Monate 6 Monate Kryokonservierung von Proben zur späteren Analyse
Studienausschluss für Gruppe A (Auszug)	
Unregelmäßige Medikation: mehr als einen Tag pro Woche in mindestens 2 Wochen des Applikationszeitraumes Schwerere Nebenwirkungen (CTCAE 4.02: Grad °II oder höher)	Unregelmäßige Medikation: mehr als 7 Tage innerhalb des Applikationszeitraumes Schwerere Nebenwirkungen (CTCAE 4.02: Grad °II oder höher)

6.2 Diskussion des Studiendesigns einschließlich Wahl der Kontrollgruppen

6.2.1 Einschlusskriterien

- Alter 18 – 80
- ECOG 0/1
- weibliche Patienten postmenopausal oder sterilisiert
- Lebermetastasen zur interstitiellen Brachytherapie
- Nicht-zirrhatische Leber
- Lebenserwartung größer 6 Monate
- Einwilligung und Befähigung zu allen Studienmaßnahmen
- Freiwillige, informierte Einwilligung

6.2.2 Ausschlusskriterien

- Schwangere, stillende und gebärfähige Frauen
- Leberzirrhose
- Hepatitis B/C
- Klinisch instabile Patienten
- Unkooperative Patienten
- Vorherige Studienteilnahme
- Teilnahme an einer anderen, therapeutischen Studie
- Kontraindikation gegen MRT
- Kontraindikation gegen leberspezifisches Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA/Primovist) oder gegen Pentoxiphyllin/Trental oder Ursodeoxycholsäure/Ursolfalk

- Bestrahlung der Leber bis 6 Monate vor Studieneinschluss
- Enge Beziehung zur Prüfstelle oder einem Prüfarzt
- Schwere, koronare Herzerkrankung
- Autoimmunerkrankungen
- Akute, bakterielle Endokarditis
- Nierenfunktionseinschränkung mit einer GFR nach CKD-EPI < 45 ml/min
- Medikation mit Cumarinen/Vitamin-K-Antagonisten

6.2.3 Ausschluss aus der Datenanalyse (Per-Protocol-Analyse)

- Follow-Up < 3 Monate
- Progression der Lebermetastasen im Behandlungsbereich innerhalb von 3 Monaten
- Unterbrechung der Studienmedikation

Patienten mit dem Ausschluss aus der Per-Protocol-Analyse unterliegen der Intention-to-treat-Analyse.

6.3 Prüfprodukte

6.3.1 Prüfprodukte

Der Einsatz der Prüfpräparate erfolgte unverblindet in der zugelassenen Darreichungsform:

Pentoxifyllin (Trental)

- ab dem Tag nach der Brachytherapie
- 3 x 400mg/d für 3 Monate
- per oraler Applikation

Ursodeoxycholsäure

- ab dem Tag nach der Brachytherapie
- 3 x 250mg/d für 3 Wochen
- per oraler Applikation

Die Bestellung, Lagerung und ggf. Entsorgung unverbrauchter Medikamente erfolgte über die Zentralapotheke des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R., Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg. Lagerung, Abgabe an die Patienten und ggf. Rückgaben sind im Drug Accountability Log dokumentiert.

6.3.1.1 Batch-Nummern

Trental (Charge)	Verfall	Ursofalk (Charge)	Verfall
L807	08/2016	13J11010A	10/2018
L813	12/2016	14I18034A	09/2019
D006	05/2017	14/K14043A	11/2019
D014	08/2017		
D031	10/2017		
E889	05/2018		
N927	12/2018		
N071	04/2019		

6.3.2 Methode der Zuordnung zu den Prüfprodukten

Die Randomisierung erfolgte durch das Institut für Biometrie und medizinische Informatik:

Prof. Dr. med. S. Kropf
Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Es erfolgte eine permutierte Blockrandomisierung mit Mersenne Twister im Programm RITA Version 1.24.

6.3.3 Dosisfindung

Die Dosierung der Studienpräparate wurde identisch zur Vorstudie ELDORADO gewählt. Entsprechend der Studienergebnisse (Seidensticker et al., PLoS One. 2014 Nov 13;9(11):e112731. doi: 10.1371/journal.pone.0112731. eCollection 2014.) wurde der Applikationszeitraum von 6 Wochen auf 3 Monate ausgedehnt.

6.3.4 Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden Patienten

Die Medikamenteneinnahme erfolgte entsprechend den Empfehlungen in der Fachinformation. Die Dosierung wurde anhand der Vorstudie ELDORADO (siehe 4.3.3 Dosisfindung) festgelegt.

6.3.5 Verblindung

Der primäre Endpunkt war die Isodose der Strahlenschädigung bzw. Strahlentoleranz des gesunden Leberparenchyms. Da hierbei kein für den Studienteilnehmer oder Prüfarzt subjektiv zu beeinflussender Parameter vorliegt, erfolgte keine Verblindung.

6.3.6 Frühere Therapie und Begleittherapie

Entsprechend der Fachinformationen und Ausschlusskriterien der Studie wird nicht von einer Beeinflussung der Prüfpräparate durch eine zugelassene, medikamentöse Begleittherapie ausgegangen.

6.3.7 Compliance

Die Compliance wurde durch mündliche Befragung geprüft und ggf. zurückgegebene Medikamente dokumentiert.

6.4 Zielgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit

6.4.1 Messung der Zielgrößen zu Wirksamkeit und Sicherheit, sowie Flow-chart

Wirksamkeit:

Die Zielgröße war die Isodose der Strahlenschädigung bzw. Strahlentoleranz des gesunden Leberparenchyms im MRT der Leber mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA/Primovist). Hierzu erfolgte eine Bildfusion der Bestrahlungsplanung mit dem MRT in der Nachsorge und eine Bestimmung der Isodosen anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen sowie an 3 Punktmessungen. Der Mittelwert der Punktmessungen wurde mit der Messung im Dosis-Volumen-Histogramm gemittelt und somit die korrespondierende Isodose der Strahlenschädigung determiniert.

Sicherheit:

Die Patienten wurden zu jeder Visite nach unerwünschten Wirkungen befragt. Ferner bestand die Möglichkeit zur telefonischen Übermittlung an das Studienbüro der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin. Unerwünschte Wirkungen wurden dann im AE-Log dokumentiert.

6.4.2 Eignung der Zielgrößen

Die Eignung der Zielgrößen ist in der Vorstudie ELDORADO beschrieben (Seidensticker et al., PLoS One. 2014 Nov 13;9(11):e112731. doi: 10.1371/journal.pone.0112731. eCollection 2014.).

6.4.3 Primäre und sekundäre Zielgrößen

Die primäre Zielgröße ist die Isodose der Bestrahlungsplanung zur Brachytherapie der Leber, die geschädigtes Lebergewebe in der hepatozytenspezifischen MRT der Leber umschreibt und damit gleichbedeutend für die absolute Strahlentoleranz des Leberparenchyms steht. Der Wert zur Woche 6 nach Brachytherapie ist die primäre Zielgröße, die Untersuchungen zu den Visiten nach 3 bzw. 6 Monaten sind sekundäre Zielgrößen.

Weitere sekundäre Zielgrößen waren die Bilirubinwerte und Angaben zur Lebensqualität (EQ-5D) zu den gleichen Zeitpunkten.

6.4.4 Serumspiegelbestimmung der Studienmedikation

Eine Messung der Prüfpräparate im Blutserum ist nicht möglich.

6.5 Sicherung der Datenqualität

Es wurde sichergestellt, dass alle Teilnehmer im Prüfzentrum über eine aktuelle Schulung in GCP verfügen. Das Monitoring erfolgte regelmäßig durch die klinische Studienzentrale (KKS) der Medizinischen Fakultät.

Das Labor unterlag regelmäßigen Ringzertifizierungen.

6.5.1 Statistischer Analyseplan und Fallzahl

Geplant wurde eine zweiarmige randomisierte Studie zum Vergleich eines Kombinationspräparates zur Verhinderung von Strahlenschäden gegen eine Kontrollgruppe, welche die Bestrahlungen ohne medikamentöse Begleittherapie erhält. Primäre Zielgröße war die Ausdehnung des Strahlenschadens, gemessen als Isodose in Gy nach 6 Wochen. Primäre Analyse sollte die Per-Protokoll-Analyse sein. Eine Interimsanalyse war nicht geplant.

Basis der Planung waren die Ergebnisse der ELDORADO-Grundstudie. Hier wurden in der Per-Protokoll-Analyse bei nicht ganz identischen Ein-/Ausschlussbedingungen und einer etwas modifizierten Medikation (ein Prüfpräparat) für den obigen primären Endpunkt folgende Werte ermittelt (Angabe als Mittelwert +/- Standardabweichung):

Kontrollgruppe: 14,636 +/- 4,0145

Medikationsgruppe: 19,064 +/- 3,3521

Mit der neuen Medikationsform wurden vergleichbare Ergebnisse zur alten Medikation erwartet. Die Mittelwerts-Differenz und die Standardabweichungen wurden als Planungsgrundlage für einen Zwei-Stichproben-t-Test (Welch-Variante) genutzt. Weitere Vorgaben waren ein einseitiger Test zum Niveau 0.025 und eine Power von 80% (Programm nQuery + nTerim 2.0).

Das führt zu Mindest-Stichprobenumfängen von 13 Patienten je Gruppe. Mit einer Reserve für 10% Drop-out-Fälle (Protokollverletzungen) sind dann je Gruppe 15 Patienten nötig. Insgesamt waren also 30 Patienten einzuschließen.

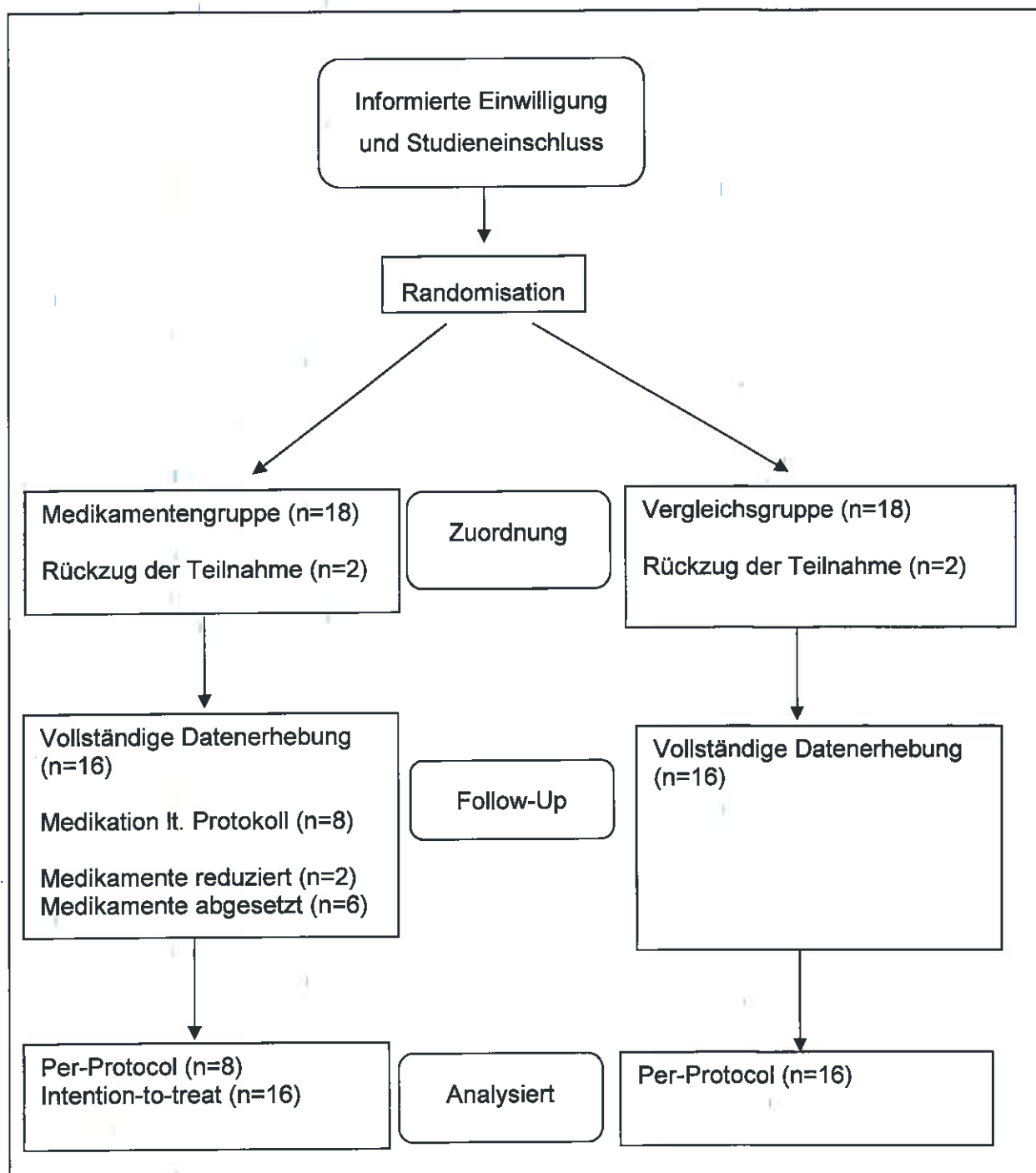
Aufgrund des Rückzugs der Teilnahme einiger Prüfungsteilnehmer erfolgte mit Votum der Ethikkommission die Erweiterung der Fallzahl auf 36 Studienteilnehmer.

6.6 Änderungen hinsichtlich Studiendurchführung und geplanter Analysemethoden

Es erfolgte keine Änderung der Durchführung und keine Änderung der Analysemethode.

7. Studienpopulation

7.1 Patienten in der Studie



7.2 Abweichungen vom Prüfplan

Alle Abweichungen vom Prüfplan sind als „note-to-file“ im ISF hinterlegt.

8. Wirksamkeitsbeurteilung

8.1 Analyisierte Patientenkollektive

Die primäre Analyse betrifft das Per-Protocol-Kollektiv (PP) der Studie mit 8 Patienten im Medikationsarm (Gruppe A) sowie 16 Patienten im Vergleichsarm (Gruppe B). Weiterhin erfolgt eine Analyse des Intention-to-treat-Kollektivs (ITT) mit 16 Patienten im Medikationsarm (Gruppe A) sowie 16 Patienten im Vergleichsarm (Gruppe B).

Bei 4 Patienten lag eine Zurücknahme der Studienteilnahme vor und es konnten keine Daten zur Auswertung erhoben werden.

8.2 Demographische und andere Baseline-Charakteristika

Demographische Daten umfassen Alter und Geschlecht der Patienten, es erfolgte eine deskriptive Auswertung.

Es nahmen insgesamt 16 Männer und 16 Frauen teil, in den beiden Gruppen befanden sich jeweils 8 Frauen und 8 Männer. Das mittlere Alter betrug 64,0 Jahre, die Altersspanne reichte von 47 bis 84 Jahren.

Die behandelten Tumorentitäten der Lebermetastasen umfassten:

Lymphangiosarkom	n=1
Kolorektales Karzinom	n=23
Magenkarzinom	n=2
Neuroendokriner Tumor	n=1
Mammakarzinom	n=4
Cholangiokarzinom	n=1

8.3 Beurteilung der Compliance

Es erfolgte eine mündliche Befragung der Patienten zu den Visiten. Eine andere Form der Kontrolle (z.B. laborchemisch) war technisch nicht möglich. Die resultierenden Patientenzahlen sind in Abschnitt 5.1 angegeben.

8.4 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse und tabellarische Darstellung individueller Patientendaten

8.4.1 Wirksamkeitsanalyse

Per-Protocol

Isodosen des Strahlenschadens im Leberparenchym („Strahlentoleranz“).

Mittelwerte \pm Standardabweichung.

t-Test für unabhängige Stichproben, einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025.

Aufgrund einzelner fehlender Werte zu den verschiedenen Visiten schwanken die Stichprobenumfänge leicht.

Zeitpunkt	Gruppe A (n, $\bar{x} \pm s$)	Gruppe B (n, $\bar{x} \pm s$)	p-Wert	Signifikanz
*6 Wochen	n=7, 13,8 \pm 5,6 Gy	n=15, 14,5 \pm 5,6 Gy	0,760	nein
3 Monate	n=6, 17,8 \pm 4,2 Gy	n=14, 16,8 \pm 5,8 Gy	0,686	nein
6 Monate	n=4, 21,0 \pm 4,7 Gy	n=10, 20,2 \pm 5,5 Gy	0,827	nein

*** primärer Endpunkt bzw. primäre Hypothese**

Intention-to-Treat

Isodosen des Strahlenschadens im Leberparenchym („Strahlentoleranz“).

Mittelwerte \pm Standardabweichung.

t-Test für unabhängige Stichproben, einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025.

Zeitpunkt	Gruppe A (n, $\bar{x} \pm s$)	Gruppe B (n, $\bar{x} \pm s$)	p-Wert	Signifikanz
6 Wochen	n=13, 14,5 \pm 5,4 Gy	n=15, 14,5 \pm 5,6 Gy	0,979	nein
3 Monate	n=12, 17,0 \pm 4,1 Gy	n=14, 16,8 \pm 5,8 Gy	0,913	nein
6 Monate	n=8, 20,5 \pm 3,4 Gy	n=10, 20,2 \pm 5,5 Gy	0,886	nein

8.4.2 Statistische Methoden

Der Vergleich der ermittelten Isodosen (primärer Endpunkt) bezüglich der Strahlentoleranz des Leberparenchyms erfolgte mittels Student's t-Test für unabhängige Stichproben. Bei einer einseitigen Betrachtung wurde ein Signifikanzniveau von 0,025 definiert. Eine Sensitivitätsanalyse erfolgte mit dem nichtparametrischen U-Test nach Mann und Whitney. Sie erbrachte keine abweichenden Beurteilungen vom t-Test.

Bei den sekundären Endpunkten erfolgte die Analyse stetiger Größen (Laborwerte) ebenfalls mittels t-Test für unabhängige Stichproben (zwischen den Gruppen) bzw. abhängige Stichproben (Zeitverlauf). Ordinale Größen (Einschätzungen zur Lebensqualität) wurden mittels U-Test analysiert. Kategoriale Daten (Auftreten und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen) wurden aufgrund des geringen Stichprobenumfangs mit dem exakten Test nach Fisher ausgewertet. Bei den sekundären Endpunkten erfolgte eine zweiseitige Betrachtung mit dem Signifikanzniveau 0,05.

8.4.2.1 Kontrolle von Kovariablen

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs wurden keine Kovariablen untersucht.

8.4.2.2 Umgang mit Drop Outs und fehlenden Werten

Bei 4 von 30 Patienten der initialen Fallzahlplanung wurden keine Daten erhoben, da die Studienteilnehmer im Verlauf ihre Teilnahme zurückgezogen haben. Aufgrund dieses Umstandes erfolgte eine Fallzahlerhöhung von 30 auf 36 Patienten nach positivem Votum der zuständigen Ethikkommission.

Bei den übrigen Teilnehmern war das Fehlen eines Meßzeitpunktes (MRT der Leber nach 6 Wochen oder 3 Monaten) in der Analyse zulässig und der Studienteilnehmer wurde nur zum jeweiligen Meßzeitpunkt aus der primären Analyse ausgeschlossen.

Fehlende Angaben bei den sekundären Endpunkten waren grundsätzlich zulässig.

8.4.2.3 Zwischenanalysen und Datenmonitoring

Die Studie wurde ohne Zwischenanalyse geplant.

8.4.2.4 Multiple Vergleiche

Da bei der Analyse kein multiples Testen angewendet wird, war keine Korrektur für das Signifikanzniveau erforderlich.

8.4.2.5 „Per Protocol“ Analyse

Es erfolgte primär eine Per-Protocol-Analyse. Die Intention-to-treat-Analyse wurde gleichsam durchgeführt und ist im Kapitel 6.4.1 aufgeführt.

8.4.2.6 Äquivalenztests mit aktiven Kontrollen

Nicht zutreffend.

8.4.2.7 Untersuchung von Subgruppen

Die größte Subgruppe der Analyse stellen die Patienten mit kolorektalem Karzinom dar (n=23). Da in der Vorstudie ELDORADO nur solche Patienten untersucht worden, erfolgt auch eine Auswertung dieser Subgruppe in der aktuellen Studie ELDORADO II:

Per-Protocol

Isodosen des Strahlenschadens im Leberparenchym („Strahlentoleranz“).

Mittelwerte \pm Standardabweichung.

t-Test für unabhängige Stichproben, einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025.

Aufgrund einzelner fehlender Werte zu den verschiedenen Visiten schwanken die Stichprobenumfänge leicht.

Zeitpunkt	Gruppe A (n, $\bar{x} \pm s$)	Gruppe B (n, $\bar{x} \pm s$)	p-Wert	Signifikanz
*6 Wochen	n=5, 14,8 \pm 6,5 Gy	n=11, 15,0 \pm 4,1 Gy	0,963	nein
3 Monate	n=4, 19,8 \pm 3,6 Gy	n=11, 17,5 \pm 4,5 Gy	0,373	nein
6 Monate	n=2, 25,0 \pm 0,0 Gy	n=7, 21,2 \pm 5,4 Gy	0,111	nein

*** primärer Endpunkt bzw. primäre Hypothese**

Intention-to-Treat

Isodosen des Strahlenschadens im Leberparenchym („Strahlentoleranz“).

Mittelwerte \pm Standardabweichung.

t-Test für unabhängige Stichproben, einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025.

Zeitpunkt	Gruppe A (n, $\bar{x} \pm s$)	Gruppe B (n, $\bar{x} \pm s$)	p-Wert	Signifikanz
6 Wochen	n=9, 15,9 \pm 5,9 Gy	n=11, 15,0 \pm 4,1 Gy	0,691	nein
3 Monate	n=9, 17,6 \pm 4,4 Gy	n=11, 17,5 \pm 4,5 Gy	0,985	nein
6 Monate	n=5, 21,8 \pm 3,4 Gy	n=7, 21,2 \pm 5,4 Gy	0,825	nein

8.4.3 Zusammenhang zwischen Dosis / Konzentration und Wirkung

Neben der Per-Protocol-Analyse erfolgte auch eine Analyse unter Betrachtung der Compliance bei der Medikamenteneinnahme, die ebenfalls keinen Wirkungsnachweis bzw. eine Wirkungsbeziehung nachweisen konnte (siehe Abschnitt 6.4.1). Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ist dies auch nicht statistisch zu erwarten gewesen.

8.4.4 Intervention-Intervention- und Intervention-Krankheit-Interaktionen

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs konnte keine Interaktion zwischen Intervention und anderen Faktoren untersucht werden.

8.4.5 Fazit der Wirksamkeitsanalyse

Eine Wirksamkeit der Studienmedikation (Erhöhung der Strahlentoleranz gesunden Lebergewebes) konnte nicht nachgewiesen werden. Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob hierfür das Auslassen des dritten Prüfpräparats (Enoxaparin/Clexane) aus der Vorstudie ELDORADO und/oder die Incompliance bei der Medikamenteneinnahme verbunden mit der reduzierten Stichprobe der Per-Protocol-Population verantwortlich ist.

9. Sicherheitsanalyse

9.1 Ausmaß der Exposition

Die Studienmedikation wurde bei 17 Patienten initiiert. Ein Patient zog direkt nach der ersten Einnahme die Teilnahme an der Studie zurück und beendet gleichsam die Medikation.

Bei den übrigen 16 Patienten wurde in 2 Fällen die Medikation um die Einnahme von Pentoxiphyllin/Trental reduziert, in 6 Fällen wurde die Einnahme zum Teil auch auf Wunsch des Patienten vollständig eingestellt.

9.2 Unerwünschte Ereignisse

9.2.1 Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Es wurden insgesamt 22 unerwünschte Ereignisse bei 12 Patienten im Zusammenhang mit der Prüfmedikation dokumentiert und resultierten bei 8 Patienten in einer Incompliance bei der Einnahme. Ein Patient mit 3 unerwünschten Ereignissen zog die Teilnahme an der Studie zurück und wird in der folgenden Datenauswertung bei fehlendem Follow-Up nicht erfasst. Bei der Kontrollgruppe traten insgesamt 4 unerwünschte Wirkungen auf, die im Zusammenhang mit der strahlentherapeutischen Behandlung (Brachytherapie der Leber) standen. Die unerwünschten Wirkungen der Prüfmedikation traten bei der Bewertung sämtlich im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz Pentoxiphyllin (Trental) auf und führten in o.g. Häufigkeit zur Dosisreduktion und/oder Abbruch der Prüfmedikation.

9.2.2 Darstellung der Unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Wirkung bei Medikamentenexposition (n=17)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Kopfschmerzen	2	11,76%
Erbrechen	3	17,64%
Übelkeit	5	29,41%
Bauchschmerzen	6	35,29%
Blutung (Nasenblutung/Genitalblutung)	2	11,76%
Herzrasen	1	5,88%
Dysgeusie	1	5,88%
Durchfall	1	5,88%
Hand-Fuß-Syndrom	1	5,88%

9.2.3 Analyse der Unerwünschten Ereignisse

Da im Kontrollarm keine Medikamente angewendet worden und keine Verblindung stattfand, sind sämtliche unerwünschte Ereignisse in der Kontrollgruppe im Rahmen einer etwaigen Begleitmedikation oder als Nebenwirkung der Brachytherapie zu klassifizieren.

		Anzahl an unerwünschten Wirkungen pro Teilnehmer				
		0	1	2	3	Total
Gruppe	Medikationsgruppe	5	5	4	2	16
	Kontrollgruppe	12	4	0	0	16
Total		17	9	4	2	32

Unerwünschte Ereignisse waren unabhängig vom Zusammenhang mit der Prüfmedikation signifikant häufiger in der Medikationsgruppe (19) als in der Kontrollgruppe (4) in Fishers exaktem Test bei zweiseitiger Betrachtung ($p=0,021$).

		maximaler Schweregrad der unerwünschten Wirkung pro Teilnehmer				
		0	1	2	3	Total
Gruppe	Medikationsgruppe	5	4	6	1	16
	Kontrollgruppe	12	3	1	0	16
Total		17	7	7	1	32

Höhere Schweregrad der unerwünschten Wirkungen waren unabhängig vom Zusammenhang mit der Prüfmedikation signifikant häufiger in der Medikationsgruppe als in der Kontrollgruppe in Fishers exaktem Test bei zweiseitiger Betrachtung ($p=0,040$).



9.2.4 Auflistung Unerwünschter Ereignisse nach Patienten

Pat.Nr.	Unerwünschte Wirkungen	Maximaler Schweregrad (0-3)
A01	Nasenbluten	2
A02	Blutung Urogenital, Herzrasen	2
B01		
B02		
B03	Schmerzen beim Atmen	1
A03		
A04	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen	2
B04	Hautrötung	1
B05		
A05	Dysgeusie	1
A06		
B06		
A07	Erbrechen, Bauchschmerzen	2
B07		
A08	Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom	3
B08	lokale Schmerzen Einstichstelle	1
A09	Übelkeit	1
B09	Oberbauchschmerzen	2
A10	Übelkeit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen	1
A11		
B10		
B11		
A12	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	2
A13	Bauchschmerzen	1
B12		
B13		
A14	Bauchschmerzen, Übelkeit	2
B14		
B15		
A15		
A16		
B16		
B17		
B18		
A17		
A18	Bauchschmerzen	2

9.3 Todesfälle, andere Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und andere signifikante unerwünschte Vorfälle

Nicht zutreffend.

9.3.1 Auflistung der Todesfälle, anderen Schweren Unerwünschten Ereignisse und anderen signifikanten unerwünschten Vorfälle

Nicht zutreffend.

9.3.1.1 Todesfälle

Im Studienzeitraum traten keine Todesfälle auf.

9.3.1.2 Andere SUE

Nicht zutreffend.

9.3.1.3 Andere bedeutsame UE

Bedeutsam ist die Häufigkeit der aufgetretenen UE durch das Prüfpräparat Pentoxiphyllin/Trental.

Unerwünschte Wirkung bei Medikamentenexposition (n=17)	relative Häufigkeit	laut Fachinformation
Kopfschmerzen	11,76%	1%-0,1%
Erbrechen	17,64%	1-10%
Übelkeit	29,41%	1-10%
Bauchschmerzen	35,29%	1-10%
Blutung (Nasenblutung/Genitalblutung)	11,76%	0,1%-0,001%
Herzrasen	5,88%	1%-0,1%
Dysgeusie	5,88%	nicht angegeben
Durchfall	5,88%	1-10%
Hand-Fuß-Syndrom	5,88%	1%-0,1%

9.3.2 Analyse und Diskussion der Todesfälle, anderer SUE und anderer bedeutsamer UE

Bei der Analyse der unerwünschten Medikamentenwirkungen viel auf, dass diese durchgehend durch den Wirkstoff Pentoxiphyllin bzw. das Präparat Trental zu erklären waren. In Hinblick auf die angegebenen Häufigkeiten in der Fachinformation scheint – sofern sich dies an der geringen Stichprobe – eine durchgehend vermehrte Häufigkeit in dem beobachteten Patientenkollektiv vorzulegen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Pentoxiphyllin/Trental betrifft die periphere, arterielle Verschlusskrankheit Stadium IIB sowie die durchblutungsbedingte Innenohrfunktionsstörung. Somit kann vermutet werden, dass die Anwendung bei Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung durch die Strahlentherapie einer bösartigen Lebererkrankung ein medizinisch sehr unterschiedliches Patientenkollektiv betrifft.

In der Literatur sind bislang nur modulatorische Effekte auf die Tumorkontrolle einer Strahlentherapie beschrieben und generell wird ein potentieller Nutzen in der Onkologie diskutiert (Golunski et al., Curr Pharm Biotechnol. 2018;19(3):206-216. doi: 10.2174/1389201019666180528084641.).

Dedizierte Berichte zu einer potentiell erhöhten Nebenwirkungshäufigkeit in einem onkologischen Patientenkollektiv liegen jedoch nicht vor.

9.4 Evaluation Klinischer Laborwerte

9.4.1 Evaluation der einzelnen Laborparameter

Als repräsentativer und robuster Laborwert für die Leberfunktion wurde das Bilirubin analysiert, die Zahlenwerte beziehen sich auf die SI-Einheit $\mu\text{mol/l}$.

		Bilirubin Baseline	Bilirubin 6 Wochen	Bilirubin 3 Monate
N	Valide	16	14	11
	Fehlend	0	2	5
Mittelwert		7,6	6,9	8,6
Median		6,8	6,4	6,3
Standardabweichung		3,2	2,4	6,5
Spannweite		12,5	8,2	21,8
Minimum		3,4	3,6	3,8
Maximum		15,9	11,8	25,6

a. Medikamentengruppe

		Bilirubin Baseline	Bilirubin 6 Wochen	Bilirubin 3 Monate
N	Valide	16	16	14
	Fehlend	0	0	2
Mittelwert		8,7	8,5	7,5
Median		8,4	7,4	7,4
Standardabweichung		4,1	4,1	3,2
Spannweite		15,5	14,1	11,0
Minimum		3,3	2,7	1,1
Maximum		18,8	16,8	12,1

a. Kontrollgruppe

Es bestand keine signifikante Änderung des Bilirubinwerte von Baseline zu 6 Wochen und von Baseline zu 3 Monate sowohl in der Medikamentengruppe ($p=0,163$; $p=0,782$) als auch in der Kontrollgruppe ($p=0,804$; $p=0,305$) im t-Test für verbundene Stichproben.

Zwischen den Gruppe bestand zu den 3 Zeitpunkten (Baseline, 6 Wochen, 3 Monate) ebenfalls kein signifikanter Unterschied im t-Test für unabhängige Stichproben ($p=0,409$; $p=0,215$; $p=0,608$).

9.4.1.1 Individuelle klinisch signifikante Auffälligkeiten

Nicht zutreffend.

9.5 Vitalzeichen, körperliche Befunde und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen

		EQ-5D Lebensqualität Baseline	EQ-5D Lebensqualität 6 Wochen	EQ-5D Lebensqualität 3 Monate	EQ-5D Lebensqualität 6 Monate
N	Valide	23	22	18	10
	Fehlend	13	14	18	26
Mittelwert		69,22	70,00	72,89	70,20
Median		70,00	72,50	80,00	70,50
Standardabweichung		16,632	18,148	18,075	13,669
Spannweite		55	70	65	40
Minimum		35	30	35	50
Maximum		90	100	100	90

Die Selbsteinschätzung zur Lebensqualität anhand der EQ-5D-Fragebogens zeigte zwischen der Medikamentengruppe und der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied im Mann-Whitney U-Test zu den 4 Meßzeitpunkten ($p=0,723$; $p=0,738$; $p=0,515$; $p=0,717$).

9.6 Fazit der Sicherheitsanalyse

Bei der subjektiven Lebensqualität als auch der laborchemischen Bestimmung der Leberfunktion anhand des Bilirubinwertes konnte kein Unterschied zwischen den Studiengruppen festgestellt werden.

In der Medikamentengruppe traten zahlreiche, unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Prüfsubstanz Pentoxiphyllin/Trental auf. Diese waren – sofern es sich bei der kleinen Stichprobe abschätzen lässt – häufiger aufgetreten als in der Fachinformation angegeben ist. Da es sich um eine Anwendung außerhalb der Zulassung des Medikaments handelt, kann eine erhöhte Suszeptibilität des untersuchten Patientenkollektivs (Tumorpatienten mit einer lokalen Strahlentherapie der Leber) in Hinblick auf die Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkungen vorliegen.

10. Diskussion und Allgemeines Fazit

Die primäre Hypothese der Studie ELDORADO II war, dass eine Kombinationstherapie aus Pentoxiphyllin/Trental und Ursodeoxycholsäure/Ursolfalk eine strahleninduzierte Leberschädigung bei der Brachytherapie von Lebertumoren vorbeugen und damit die Strahlentoleranz des gesunden Lebergewebes vorbeugen kann.

Grundlage der Hypothese und Fallzahlplanung war die Vorstudie ELDORADO, bei der ein Effekt durch eine Kombinationstherapie der genannten Präparate und zusätzlich Enoxaparin/Clexane eine nachweisbare Wirkung zeigen konnte.

Die primäre Hypothese muss in der Studie ELDORADO II abgelehnt werden, da der erwartete Effekt im aktuellen Patientenkollektiv nicht nachzuweisen war. Als Ursache kann einerseits die Auslassung des Medikaments Enoxaparin/Clexane zur Vorstudie und/oder die Incompliance bei der Medikamenteneinnahme durch häufige, unerwünschte Ereignisse diskutiert werden. Aufgrund der geringen Stichprobe ist eine statistische Ausarbeitung jedoch nicht möglich.

Zusammenfassend kann die Präparatekombination aus Pentoxiphyllin/Trental und Ursodeoxycholsäure/Ursolfalk für die Prävention einer strahleninduzierten Leberparenchymschädigung nicht empfohlen werden.

Weiterhin sollte Pentoxiphyllin/Trental bei Tumorpatienten mit Lebermetastasen und einer lokalen Strahlentherapie mit erhöhter Vorsicht eingesetzt werden.

11. Allgemeine Literatur

- [1] Declaration of Helsinki: Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki (Finland), June 1964. Last amendment by the 48th General Assembly, Somerset West (Rep. of South Africa) 1996
- [2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical Products for Human Use: ICH Harmonized Tripartite Guideline, "Guideline for Good Clinical Practice". Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 1 May 1996. www.ifpma.org/ich5e.html#GCP
- [3] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical Products for Human Use: ICH Harmonized Tripartite Guideline, "Clinical Data Safety Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting". Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 May 1994. www.ifpma.org/ich5e.html#Safety
- [4] Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS; March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: December 12, 2003
- [5] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) zuletzt geändert durch Artikel 30 des Gesetzes vom 26. März 2007 (BGBl. I S. 378).
- [6] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) vom 15. März 2006 (BGBl. I 3394).
- [7] Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. EMEA, London 19 September 2002 CPMP/EWP/908/99.
- [8] European Commission (2004.04): Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, revision 2