

Bestimmung der epidermalen und dermalen Hautdicke unter Behandlung mit Pimecrolimus 1 % Creme (Elidel® 1 % Creme), Hydrocortisonacetat 1 % Creme (Hydrogalen® Creme), Betamethasonvalerat 0,1 % Creme (Betagalen® Creme), Methylprednisolonaceponat 0,1 % Creme (Advantan® Creme), Dermatop® Basiscreme und ohne Behandlung mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) und 20-MHz-Ultraschall.

-OCT-proaktiv-Studie-

Ergebnisbericht gemäß AMG §42b Absatz 2

Datum der Fassung: 02. April 2020

EudraCT-Nr.: 2011-004953-17

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

Sponsor	Technische Universität Dresden Vertreten durch den Kanzler Helmholzstr. 10 01069 Dresden
Produkte	Elidel [®] 1 % Creme, Hydrogalen [®] Creme, Betagalen [®] Creme, Advantan [®] Creme, Dermatop [®] Basiscreme
Aktive Substanzen	Pimecrolimus 1 % (Elidel [®] 1 % Creme), Hydrocortisonacetat 1 % (Hydrogalen [®] Creme), Betamethasonvalerat 0,1 % (Betagalen [®] Creme), Methylprednisolonaceponat 0,1 % (Advantan [®] Creme)
Titel der Studie:	Bestimmung der epidermalen und dermalen Hautdicke unter Behandlung mit Pimecrolimus 1 % Creme (Elidel [®] 1 % Creme), Hydrocortisonacetat 1 % Creme (Hydrogalen [®] Creme), Betamethasonvalerat 0,1 % Creme (Betagalen [®] Creme), Methylprednisolonaceponat 0,1 % Creme (Advantan [®] Creme), Dermatop [®] Basiscreme und ohne Behandlung mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) und 20-MHz-Ultraschall. Version 4.0; keine Amendments
Investigatoren:	Dr. med. Roland Aschoff, MBA (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 Dr. med. Ulrike Proske Klinik und Poliklinik für Dermatologie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Tel.: 0351 458-3159

OCT-proaktiv-Studie

	<p>Fax.: 0351 458-5739</p> <p>E-Mail: Ulrike.Proske@uniklinikum-dresden.de</p>
Studienzentrum:	<p>Klinik und Poliklinik für Dermatologie</p> <p>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden</p> <p>an der Technischen Universität Dresden</p> <p>Fetscherstr. 74, 01307 Dresden</p>
Publikation	Promotionsarbeit Fr. Awena Schach, Universitätsklinikum Dresden
Indikation:	hautgesunde, männliche und weibliche Probanden
Datum der Genehmigung der klinischen Prüfung:	30.01.2012
Studienperiode:	<p>Studienzeitraum: 9 Monate</p> <p>pro Patient: 16 Wochen</p> <p>first patient in: 03. Januar 2013</p> <p>last patient out: 11. Juni 2013</p>
Phase der klinischen Prüfung:	IV
Primäres Ziel der Studie:	Bestimmung der epidermalen und dermalen Hautdicke unter Behandlung mit Pimecrolimus 1 % Creme (Elidel® 1 % Creme), Hydrocortisonacetat 1 % Creme (Hydrogalen® Creme), Betamethasonvalerat 0,1 % Creme (Betagalen® Creme), Methylprednisolonaceponat 0,1 % Creme (Advantan® Creme), Dermatop® Basiscreme und ohne Behandlung mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) und 20-MHz-Ultraschall.
Sekundäre Ziele der Studie:	<ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Dermisdicke mittels 20-MHz-Ultraschall, - Bestimmung der Atrophie und Teleangiektasien mittels Dermaphot®, - Bestimmung der Hautfeuchtigkeit mittels Corneometer, - Bestimmung der Hautfeuchtigkeitsabgabe mittels Tewameter.
Methode:	<p>Screening</p> <p>Der Einschluss der Probanden in die Studie erfolgt während der Screening-Untersuchung. Sie beinhaltet die Aufklärung und das Einholen der Einverständniserklärung der Probanden durch den Studienarzt (Dermatologe), die Erhebung der demographischen Daten (Geburtsjahr, Geschlecht), die Anamnese sowie eine</p>

OCT-proaktiv-Studie

	<p>körperliche Untersuchung. Bei Frauen im gebärfähigen Alter (bis zwei Jahre postmenopausal) wird ein Schwangerschaftstest (Bestimmung des Beta-HCG) im Urin durchgeführt.</p> <p>Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt die Aufnahme der Probanden in die Studie.</p> <p>Es werden vier Testfelder festgelegt: ein Testfeld befindet sich auf dem rechten, ein weiteres auf dem linken Unterarm volarseitig. Die Testfelder sollten am proximalen Ende, etwa auf dem zweiten Drittel des Unterarmes liegen. Zwei weitere Testfelder liegen auf dem rechten bzw. linken Handrücken zwischen Os metacarpale I und II. Per Schablone werden die Testfelder für den Probanden reproduzierbar markiert.</p> <p>Visite 1 (d 0)</p> <p>Die Visite 1 erfolgt innerhalb von sieben Tagen nach der Screening-Untersuchung. Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien erfolgt die erste Messung der hautphysiologischen Parameter (OCT, Ultraschall, Transepidermaler Wasserverlust, Corneometrie).</p> <p>Anschließend erhält jeder Proband entsprechend aufsteigender Randomisierungsnummer seine Studienmedikation. Die erste Auftragung der Studienmedikation erfolgt vor Ort durch die Studienschwester, die weiteren Auftragungen werden durch den Probanden fortgeführt.</p> <p>Visite 2 (d 7), Visite 3 (d 28), Visite 4 (d 56), Visite 5 (d 84) und Visite 6 (d 112)</p> <p>Zu diesen Visiten erfolgen die Überprüfung der Ausschlusskriterien und die erneute Messung der hautphysiologischen Parameter. Sollte ein Kriterium zum Ausschluss der Studie führen, so wird die Teilnahme an der Studie beendet und die Abschlussdokumentation vorgenommen. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wird im CRF dokumentiert.</p> <p>Zur Visite 5, am Tag 84 wird die Studienmedikation nicht mehr aufgetragen. Der Proband muss seine Medikation abgeben. Bei Frauen im gebärfähigen Alter (bis zwei Jahre postmenopausal) wird zu diesem Zeitpunkt auch ein erneuter Schwangerschaftstest (Bestimmung des Beta-HCG) im Urin durchgeführt.</p> <p>Mit Visite 6 endet die Studie. Visite 6 ist gleichzeitig Abschlussdokumentation.</p>
Anzahl der Patienten:	geplant: 30, analysiert: 30
Studiendesign:	einfachblinde, evaluator blinded, placebokontrollierte, randomisierte, monozentrische, klinische Prüfung

OCT-proaktiv-Studie

<p>Studienpopulation; E-/A-Kriterien:</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none">- Alter 18 Jahre bis 55 Jahre,- hautgesunde Probanden,- normale alterstypische Haut,- Hauttyp I-III nach Fitzpatrick,- schriftliches Einverständnis des Probanden. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none">- Schwangerschaft oder Stillzeit,- 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.- Äußerliche oder systemische Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der Studie mit Medikamenten (zum Beispiel Retinoide, Glukokortikosteroide, Calcineurininhibitoren, Teer), die vermutlich oder bekannterweise einen Effekt auf Hautdicke oder Bildung von Teleangiectasien haben,- Intensive natürliche oder künstliche UV-Lichttherapie (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®, Hydrogalen® Creme, Betagalen® Creme, Advantan® Creme, oder Dermatop® Basiscreme,- Erkrankungen, die einer Anwendung mit Elidel®, Betagalen® Creme, Ecural® Fettcreme, Hydrogalen® Creme oder Dermatop® Basiscreme entgegenstehen,- Impfungen sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden oder 14 Tage nach Absetzen einer Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren,
---	--

OCT-proaktiv-Studie

	<ul style="list-style-type: none"> - Mangelnde oder zweifelhafte Kooperationsfähigkeit oder Kooperationsbereitschaft, - Bei Ablehnung der Einwilligungserklärung und dem Nicht-Unterzeichnen der Datenschutzerklärung wird der Proband nicht in die klinische Studie eingeschlossen, - Anderweitige Gründe, welche gemäß Prüfarzt eine Teilnahme an der Studie ausschließen.
Testprodukt entsprechend Zulassung und Batch Numbers:	Pimecrolimus 1 % Creme (Elidel® 1 % Creme) (PIM) (Charge: 07P2012), Hydrocortisonacetat 1 % Creme (Hydrogalen® Creme) (HC) (Charge: 07H2012), Betamethasonvalerat 0,1 % Creme (Betagalen® Creme) (BMV) (Charge: 07B2012), Methylprednisolonaceponat 0,1 % Creme (Advantan® Creme) (MPA) (Charge: 07M2012), Dermatop® Basiscreme) (DBC) (Charge: 07D2012)
Behandlungsdauer und Dosis:	Dosis: 0,1g je Testprodukt pro Tag topisch (äusserlich auf die Haut) Dauer: 12 Wochen topische Behandlung, 4 Wochen Nachbeobachtung
Referenztherapie:	Dermatop Basiscreme und Placebe (keine Behandlung)
Wirksamkeitskriterien:	epidermalen und dermalen Hautdicke
Sicherheitskriterien:	Klinische Kontrollen Erfassung von AE's , SAEs und drop outs
Statistik:	<p>Auswerteprinzip ist die Intend-to-Treat-Analyse. In dieses Auswertekollektiv gehen alle Studienteilnehmer ein, die mindestens einmal die Studienmedikation angewendet haben. Die statistische Analyse dieses Kollektivs entscheidet über die Aussage statistisch signifikant bzw. statistisch nicht signifikant. Ausgewertet wird ebenfalls die Per Protocol-Population. Das sind diejenigen Studienteilnehmer, für die keine schweren Protokollverletzungen vorliegen.</p> <p>Als Testverfahren für die Hauptzielgröße wurde der gepaarte t-Test gewählt. Die erfolgte für die einzelnen Präparate und die Placebogruppe jeweils an Unterarm (UA) und Handrücken (HR).</p> <p>Auch für die Nebenzielvariablen (Dermisdicke und hautphysiologische Parameter zum Zeitpunkt V1 versus V2, V3, V4, V5 und V6) wurde der gepaarte t-Test angewendet. Die Ergebnisse der Dermaphot wurden aufgrund der fehlenden Normalverteilung mittels Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben ausgewertet. Dieser Test ist ein parameterfreier Test, analog zum t-Test für verbundene Stichproben.</p>
Ergebnisse:	Bei der Unterarm-Epidermisdickenmessung mittels OCT fiel in der BMV-Gruppe eine signifikante epidermale Hautverdünnung zwischen den Hauptvariablen V1 und V5 auf ($p = 0,017 (< 5 \%)$). Nach Absetzen von BMV stieg die Epidermisdicke wieder auf den

	<p>Ausgangswert an (V6 dE = 68,76 μm). In der Nebenvariable zwischen V1 und V4 war ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p = 0,029$). Bei allen anderen Topika wie MPA, HC, PIM und DBC sowie bei der Placebogruppe, sind keine signifikanten Epidermisdickenveränderungen aufgetreten. Bei der Handrücken-Epidermisdickenmessung mittels OCT trat bei den mit BMV behandelten Probanden eine Reduktion der mittleren Epidermisdicke auf. Die Epidermisdicke sank signifikant von dE = 85,05 μm bei V1 auf dE = 79,47 μm bei V5 (- 6,56 %). Die Signifikanz betrug $p = 0,025$. Nach Absetzen von Betagalen® erholte sich die Haut wieder ad integrum (V6 dE = 83,25 μm. Unter Applikation der anderen Topika (MPA, HC, PIM und DBC) sowie bei der Placebogruppe traten keine signifikanten Epidermisdickenreduktionen auf.</p> <p>In den mittels Dermaphot® aufgenommenen Bildern des Unterarmes und Handrückens konnten in keiner der sechs Gruppen signifikante Unterschiede zwischen V1 und den darauffolgenden Visiten festgestellt werden.</p> <p>In der Hauptzielvariablen V1 vs. V5 waren alle Werte für den transepidermalen Wasserverlust, die am UA mittels Tewameter® gemessen wurden, nicht signifikant verändert.</p> <p>Am Unterarm konnte bei der Messung mittels Corneometer® in der DBC-Gruppe eine signifikante Abweichung bei der Hauptzielvariablen V1 vs. V5 beobachtet werden. Für die Pflegecreme DBC fiel ein signifikanter Anstieg der Hautfeuchtigkeit h von V1: $h = 32,42 \text{ au} \pm 7,81$ auf V5: $h = 36,07 \text{ au} \pm 7,93$ auf. Im t-Test für gepaarte Stichproben wurde ein $p = 0,029$ bei V1/V5 berechnet. Der Wert steigt im Verlauf von V1 zu V5 an. Nach Absetzen der Pflegecreme sinkt der Wert minimal (V6: $h = 35,48 \text{ au} \pm 8,40$). Für die restlichen Gruppen konnte in der Hauptzielvariablen keine Signifikanz festgestellt werden.</p> <p>Bei der BMV-Gruppe konnte eine signifikante Hautfeuchtigkeitsabnahme zum Visitenzeitpunkt V4 nachgewiesen werden. Der durchschnittliche Wert sank von ursprünglich zu Visite V1 gemessenen $h = 31,15 \text{ au}$ auf $h = 26,42 \text{ au}$ zum Visitenzeitpunkt V4. Die Signifikanz beträgt $p = 0,047$. Zum Visitenzeitpunkt V5 ist der Wert wieder auf $h = 33,00 \text{ au}$ angestiegen.</p> <p>Ebenso wie am Unterarm konnte in der Hauptzielvariablen V1 vs. V5 unter der Behandlung mit DBC eine signifikante Hautfeuchtigkeits-Zunahme festgestellt werden. Zu V1 betrug $h = 25,86 \text{ au}$ und zu V5 $h = 31,56 \text{ au}$. Es konnte ein Signifikanzniveau von V1/V5 $p = 0,016$ berechnet werden. Die mittlere Hautfeuchtigkeit stieg kontinuierlich an. Auch nach Absetzen der reinen Pflegecreme stieg die Hautfeuchtigkeit weiter auf V6 $h = 33,20 \text{ au}$ mit einer Signifikanz von V1/V6 $p = 0,011$. Für die restlichen Gruppen konnte in der Hauptzielvariablen keine Signifikanz festgestellt werden.</p>
--	--

<p>AE/SAE:</p>	<p>Bei insgesamt 22 Probanden konnten AE verzeichnet werden, bei 8 Probanden traten keinerlei AE ein. AEs waren in 16 Fällen Kopfschmerzen, 9 grippale Infekte und 4 Rhinitis-Erkrankungen. Des Weiteren wurden folgende Adverse Events notiert: Herpes labialis (n = 2), Dentaleingriff (n = 2), Magen-Darm-Infekt (n = 1), Follikulitis außerhalb des Applikationsareals (n = 1), Operation Hallux rigidus (n = 1), ambulante Schulteroperation (n = 1), Vitamin-B12-Mangel (n = 1), Menstruationsschmerz (n = 1), Hypertone Krise (n = 1), Husten (n = 1), Perlèche (n = 1) und Calcaneodynie (n = 1). Es konnte keine Relation zwischen AE und Studienmedikation festgestellt werden (not related). Von den insgesamt 43 AE standen 42 in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (42 „unrelated“ cases). Bei einem Fall an grippalem Infekt wurden die Kausalität und der Bezug der Erkrankung zur Studienmedikation als unwahrscheinlich eingestuft (1 „unlikely“ case). Nach Entblindung stellte sich heraus, dass dieser Proband der Placebogruppe angehörte. Die Attribution ist daher als unbedeutend einzustufen. Kein AE war demnach auf die Studienmedikation zurück zu führen. Die Intensität der einzelnen AE verlief wie folgt: 23 verliefen mild, 19 mäßig und eine AE verlief schwer, stand aber in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (Wurzelresektion und Zystenbehandlung).</p> <p>Während der gesamten Studie waren an den Auftragungsstellen keine bakteriellen oder viralen Infektionen, lokale Irritationen oder Unverträglichkeitsreaktionen zu vermerken. Als Folge der seltenen und milden AE musste keine Studiendosis verändert, kein Proband musste hospitalisiert oder aus der Studie ausgeschlossen werden. Als Maßnahmen wurden lediglich Begleitmedikationen eingenommen, welche jedoch keine Relevanz für die Studie besaßen</p> <p>Es traten keine SAE's während der Studie auf.</p>
<p>Zusammenfassung:</p>	<p>Hintergrund: Die intermittierende, zweimal wöchentliche Erhaltungstherapie mit topischen Glukokortikoiden (TGC) und topischen Calcineurininhibitoren (TCI) führt zu einer Reduzierung der Schubfrequenz und Schubstärke der atopischen Dermatitis (AD).</p> <p>Fragestellung: Studien zum Sicherheitsprofil dieses intermittierenden Langzeittherapieregimes mit TGC und TCI stehen noch aus.</p> <p>Methode: Die intermittierende, zweimal wöchentliche Anwendung von Betamethason-valerat 0,1 % (BMV), Methylprednisolonaceponat 0,1 % (MPA), Hydrocortison 1 % (HC), Pimecrolimus 1 % (PIM) und Dermatop®-Basiscreme (DBC) wurde in einer 4-monatigen, einfach blinden, evaluator blinded, placebokontrollierten, randomisierten, monozentrischen Pilotstudie an 30 hautgesunden Probanden untersucht. Die dreimonatige Applikationsphase wurde abgeschlossen durch eine einmonatige Beobachtungsperiode, bei der keine Cremeanwendung erfolgte. Die</p>

OCT-proaktiv-Studie

	<p>Messungen erfolgten zu sechs verschiedenen Visiten (V1 bis V6). Die epidermale und dermale Hautdicke am rechten und linken Unterarm und Handrücken wurde mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und 22-MHz-Ultraschall (US) gemessen. Die klinischen Zeichen der Hautatrophie, Hauttransparenz und Teleangiektasien, wurden mittels Dermaphot® erhoben und gemäß eines modifizierten Frosch-Scores ausgewertet. Die hautphysiologischen Parameter wurden mittels Corneometer® und Tewameter® bewertet.</p> <p>Ergebnisse: Die intermittierende, zweimal wöchentliche Applikation von BMV führte nach 3 Monaten zu einer signifikanten epidermalen und nicht-signifikanten dermalen Hautdickenreduktion. Nach Absetzen der Creme regenerierte sich die epidermale und dermale Hautdicke ad integrum. Für HC, MPA, PIM und DBC und die Placebogruppe konnte keine signifikante epidermale oder dermale Hautdickenreduktion nachgewiesen werden. Im Frosch-Score konnte eine Erhöhung des Atrophie- und Teleangiektasiegrades unter der intermittierenden BMV-Applikation notiert werden. Für die restlichen Cremes konnte keine signifikante Scoreänderung notiert werden. Nach der einmonatigen Anwendungspause sanken die Scorewerte nicht wieder auf ihr Ausgangsniveau. Für die mittels Corneometer® und Tewameter® ermittelten Werte, konnten keine Signifikanzen ermittelt werden. Nach 3 Monaten intermittierender Langzeittherapie, konnten in der PIM-Gruppe stabile TEWL-Werte und ein vermehrter Hautfeuchtigkeitsgehalt gemessen werden. Unter DBC zeigte sich eine wachsende Hautfeuchtigkeit im Laufe der Studie. Auch nach dem Absetzen blieb dieser Wert stabil.</p> <p>Schlussfolgerung: Mit dieser Pilotstudie konnte das Sicherheitsprofil der intermittierenden, zweimal wöchentlichen Langzeitanwendung von niederpotenten TGC, neueren TGC und von TCI bestätigt werden. Aufgrund der Verbesserung der Hautbarriere stellt PIM in Hinblick auf das Risiko-Profil und safety die bessere Alternative zu HC und MPA dar. Eine intermittierende Erhaltungstherapie mit hochpotenten TGC der älteren Generation wie BMV führt zu einer Epidermis- und Dermisdickenabnahme. Diese Substanzklasse ist in der intermittierenden Langzeitapplikation nicht zu empfehlen</p>
Datum des Reports	02.04.2020