

Ergebnisbericht

Pilotstudie zur Optimierung des Einsatzes und zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit des intraoperativen kontrastverstärkten 3D-Ultraschalls mit SonoVue® in der Tumordarstellung intrakranieller Tumore

offene, monozentrische, einarmige Pilotstudie

3D-iUS-NCH

Bezeichnung des Prüfpräparates: SonoVue® (Schwefelhexafluorid)

Indikation: Intrakranielle Tumore

Phase der klinischen Prüfung: IIb

EudraCT-Nummer: 2010-022057-42

Register-Nummer: DRKS00000769

Datum der Fassung: 19.12.2014

Status der Fassung: final 1.0

Bevollmächtigter des Sponsors / Prüfer und

Autor des Ergebnisberichts

Dr. med. Dirk Lindner

Klinik für Neurochirurgie

Liebigstraße 20

04103 Leipzig

Sponsor

Universität Leipzig

Ritterstraße 26, 04109 Leipzig

Ergebnisse der Sicherheit

Dr.-Ing. Annegret Franke

Dr. Marizel Schwarzkopf

ZKS Leipzig - KKS

Studienbeginn: 04.04.2011

Studienabschluss: 23.12.2013

Unterschriften

Die Unterzeichnenden 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.

Bevollmächtigter des Sponsors /
Prüfer und Autor des
Ergebnisberichts



Dr. med. Dirk Lindner

19. 12. 2014

Datum

Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendetes Prüfpräparat	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studententabelle	4
5	Studententitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfzentrum	4
8	Publikationen/Vorträge	4
9	Studienzeitraum (in Jahren)	4
10	Entwicklungsphase	5
11	Studienziele	5
12	Methodik	5
13	Gesamtzahl Studienteilnehmer	5
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	5
15	Informationen über Testprüfpräparate	6
16	Dauer der Anwendung	6
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	6
18	Evaluationskriterien	6
18.1	Wirksamkeit	6
18.2	Sicherheit	7
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	7
20	Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen	7
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit (Auswirkung des Kontrastmittels)	7
20.2	Ergebnisse Sicherheit	11
20.3	Schlussfolgerung	11
21	Anhänge	13
21.1	Liste Prüfer/Prüfzentren	13
21.2	Wesentliche Charakteristika der Studiepopulation	13

1 Name des Sponsors

Universität Leipzig
 Ritterstr. 26
 04109 Leipzig
 Bevollmächtigter des Sponsors: OA Dr. med. Dirk Lindner
 Klinik für Neurochirurgie
 Liebigstraße 20
 04103 Leipzig

2 Verwendetes Prüfpräparat	3 Verwendete Wirkstoffe
SonoVue®	Schwefelhexafluorid

4 Individuelle Studientabelle

Nicht zutreffend

5 Studientitel

Pilotstudie zur Optimierung des Einsatzes und zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit des intraoperativen kontrastverstärkten 3D-Ultraschalls mit SonoVue® in der Tumordarstellung intrakranieller Tumore.
 Prüfplan Version 1.0 / 20.01.2011 und Amendment 01 vom 05.02.2013 (Verlängerung der Studiendauer und Anpassung der verwendeten SonoVue® Dosis).

6 Prüfer	7 Prüfzentrum
Dr. med. Dirk Lindner	Klinik für Neurochirurgie Liebigstraße 20 04103 Leipzig

8 Publikationen/Vorträge

Chalopin C, Oeltze S, Preim B, Müns A, Meixensberger J, Lindner D: Method for the Evaluation of US Perfusion for Brain Tumor Surgery, Proceedings of CURAC 2013, 198-202.

Arlt F, Chalopin C, Müns A, Meixensberger J, Lindner D: Intraoperative resection control with contrast enhanced 3D-ultrasound – first results in patients with glioblastoma, 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) 2013, DOI 10.3205/13dgnc330

Knoop N, Chalopin C, Arlt F, Meixensberger J, Lindner D. Intraoperative contrast enhanced ultrasound perfusion analysis in brain tumors. Research Festival 2013, ISBN: 9 783981 076097

D. Lindner, F. Arlt, A. Müns, T. Neumuth, J. Meixensberger, C. Chalopin. Intraoperative use of 3D – CEUS in brain tumor resection. Int J CARS. 2014; 9 (Suppl 1)

Arlt F, Chalopin C, Müns A, Meixensberger J, Lindner D: Intraoperative resection control with contrast enhanced 3D-ultrasound in patients with glioblastoma multiforme. r65. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) 2014,

9 Studienzeitraum (in Jahren)

Ersteinschluss war am 04.04.2011 und die letzte Visite des zuletzt eingeschlossenen Studienteilnehmers war 23.12.2013. Die geplanten 100 Patienten wurden in diesem Zeitraum rekrutiert.

10 Entwicklungsphase

Die Phase der klinischen Prüfung ist IIb. Das Kontrastmittel SonoVue® ist zur Anwendung in zerebralen Arterien zugelassen (Doppler im Makrogefäßsystem). Neu ist die intraoperative Anwendung von SonoVue®.

11 Studienziele

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Präzision in der Darstellung von Tumorgrenzen mit intraoperativem kontrastverstärkten 3D Ultraschall mit SonoVue® und prä- sowie postoperativer MRT als Goldstandard zur Navigations- und Resektionskontrolle.

Sie verfolgte eine methodenorientierte Fragestellung in einarmigem Design und diente nicht dem Therapievergleich zweier alternativer Therapieansätze.

Mittels der sekundären Ziele sollten folgende Fragen untersucht werden:

- (1) Wird die Darstellung intrakranieller Tumoren im 3D-Ultraschall durch die Anwendung von SonoVue® verbessert? Gibt es prä- und postoperativ evtl. differentielle Unterschiede im erwarteten Zugewinn an Darstellungsqualität?
- (2) Kann durch den SonoVue® kontrastverstärkten 3D-Ultraschall die intraoperative Brainshift im Bereich des Tumors in Beziehung zu angrenzenden Arealen/Gefäßen dargestellt werden?
- (3) Wie variiert die Aussagekraft des kontrastverstärkten 3D-Ultraschalls mit SonoVue® in der Tumorresektion bei verschiedenen Tumorentitäten?

Für die Beantwortung dieser methodenorientierten Studienfragestellungen müssen die MRT- und 3D-Ultraschall-Bilder prä und post OP ausgewertet/segmentiert und statistisch analysiert werden.

Die zur Bildauswertung vorgesehenen Prozesse erwiesen sich als aufwendig und so langwierig, dass bis zum Verfassen dieses Ergebnisberichtes die Bilddaten noch nicht komplett vorlagen und somit nicht in Gänze statistisch analysiert werden konnten.

Von jedem Patienten (mit OP) wären gemäß Studiendesign theoretisch je 3 Bildvergleiche vor und nach Resektion möglich; d.h. dass bei 100 eingeschlossenen Patienten max. 600 Datensätze hinsichtlich ihrer Darstellungsqualität analysierbar wären. Tatsächlich lagen bei DB-Schließung am 26.11.2014 343 Datensätze mit 1-6 segmentierten Bildern und vergleichenden Kenngrößen zu Bildunterschieden für 67 Patienten vor.

Deshalb fokussiert dieser Bericht auf die Sicherheitsdaten der intraoperativen Anwendung von SonoVue® (Datensatz der DB-Schließung vom 26.11.2014) und berichtet ergänzend Ergebnisse aus dem DFG-Zwischenbericht von Februar 2013 (basierend auf einem DB-Snapshot vom 15.01.2013), dem eine Teilpopulation von eingeschlossenen 79 Patienten vorlag, in der Bildanalysen von 50 Patienten primär auswertbar waren.

Die Endergebnisse der methodenorientierten Studienfragestellung werden nach Vorliegen der komplett ausgewerteten Bilddaten als Publikation veröffentlicht.

12 Methodik

Es handelt sich um eine offene, monozentrische, einarmige Studie mit methodenorientierter Fragestellung.

13 Gesamtzahl Studienteilnehmer

Eine Fallzahl von 100 Patientinnen war geplant und wurde auch erreicht. Die Studienpopulation wird in den Tab. des Abs. 21.2 näher charakterisiert.

14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Schriftliche Einwilligung des Patienten

- Alter \geq 18 Jahre
- Patienten mit gesicherter intrakranieller Raumforderung mit geplanter Operation und erwarteter Echogenität
- In der MRT Verdacht auf eine der u.g. Tumorentität:
 - I. Astrozytäre Tumore
 - II. Oligodendrogliale Tumoren, Mischgliome
 - III. Ependymale Tumoren
 - IV. Choroidalplexustumoren
 - V. Pinealisparenchymentumoren
 - VI. Embryonale Tumoren
 - VII. Meningeale Tumoren
 - VIII. Lymphome
 - IX. Tumoren der Sellaregion
 - X. Metastasen

15 Informationen über Testprüfpräparate

Dosis: Zweimalige Anwendung von 4.8 mL (216 micro gram) SonoVue® (Schwefelhexafluorid)

Art der Verabreichung: intravenös

16 Dauer der Anwendung

Während der Tumoroperation als Kontrastmittel für 3D-Ultraschall.

17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Es wurden keine Vergleichsprüfpräparate angewendet.

18 Evaluationskriterien

18.1 Wirksamkeit

In dieser methodenorientierten Untersuchung wurde das Arzneimittel SonoVue® intraoperativ als Ultraschallkontrastmittel für 3D-Ultraschall bei allen eingeschlossenen Patienten angewendet. Es wurde untersucht, wie SonoVue® die Darstellung von Tumorgrenzen beeinflusst.

Bilddatenanalysen

Vorrangig wurden Auswertungsparameter gewählt, die eine Quantifizierung beobachteter Abweichungen zwischen je 2 Bildern ermöglichen.

Nach Übereinanderlegen beider Bilddatensätze wurden folgende Abstände und Indizes zur Charakterisierung von Abweichungen zwischen *je zwei bildlichen Darstellungen* herangezogen, welche software-basiert beim Bilddatenvergleich gewonnen und im CRF dokumentiert:

- der Dice Similarity Index (DSI; Wertebereich [0;1], mit "1" bei vollständiger Überlagerung),
- die Hausdorff-Distanz (H; als Maximum der Abstände A-B resp. B-A s. Bildverarbeitungssoftware) in [mm],
- die Abstände A-B resp. B-A selbst (welche die nach innen bzw. nach außen auftretenden Abweichungen im ermittelten Tumolvolumen zwischen 2 zu vergleichenden Bildern, z.B. 3D-MRT und 3D-US mit USKM, getrennt repräsentieren),
- der mittleren Abstand über alle Oberflächenpunkte,
- der innere und äußere Abstand (welche der minimalen resp. maximalen Abweichung zwischen 2 zu vergleichenden Tumorbildern entsprechen),
- der Abstand zwischen den Zentren der dargestellten Tumoren
- die Brainshift (Translation, in [mm]).

Außerdem wurden die ermittelten Tumorumfänge [in mm³] aus jedem Bild ermittelt.

Beurteilung der histologischen Befunde

Die Quantifizierung vorhandener Tumorreste gemäß den Biopsie-Ergebnissen erfolgte über den Anteil positiver Proben pro Lokalisation.

Beurteilung der postoperativen MRT durch Neuroradiologen zu ggf. vorhandenem Tumorrest bzw. anderen postoperativen Veränderungen

Die Beurteilung erfolgte hinsichtlich der Anteile vollständig resezierter Tumore und Tumorrest.

18.2 Sicherheit

Häufigkeit (schwerwiegenden) unerwünschten Reaktionen

Für die Bewertung der Sicherheit des 3D-Ultraschalls mit Kontrastmittel sollte der Anteil an (S)ARs analysiert werden sowie darüber hinaus alle aufgetretenen (S)AEs.

Alle AEs wurden vom Zeitpunkt der Applikation von SonoVue® bis zur Entlassung erfasst. Die Erfassung von SAEs beschränkten sich auf den Zeitpunkt zwischen der Applikation von SonoVue® bis zur postoperativen MRT Untersuchung (≤48 Stunden pOP).

Die AEs wurden auf dem vorgesehenen Dokumentationsbogen (CRF-Seite AE) mit folgenden Angaben dokumentiert: Bezeichnung/ Beschreibung des AE, Datum, Beginn und Ende, Maßnahmen, Schweregrad, Kausalität, erwartet/unerwartet, Ausgang.

Folgende Symptome bedurften lt. Prüfplan keiner Dokumentation als AE:

- leichte Kopfschmerzen
- lokale Rötung und geringe lokale Schmerzen nach Injektion.

19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Alle Auswertungsparameter wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik dargestellt. Befundbewertungen werden als Raten mit 95%-Konfidenzintervallen berichtet.

20 Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen

20.1 Ergebnisse Wirksamkeit (Auswirkung des Kontrastmittels)

Ergebnisse aus den segmentierten Bilddaten

Die nachfolgend berichteten Ergebnisse zu den Bilddatenauswertungen beruhen wesentlich auf Zitaten des DFG-Zwischenbericht von 2013 und basieren auf der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Patientensubgruppe von n=50 mit vollständigen Bilddaten.

Tab.1: Vollständige Studienpatienten mit Histologie

Patienten	Histologie
Glioblastoma multiforme (WHO IV)	48
Anaplastisches Astrozytom (WHO III)	6
Niedrigmalignes Astrozytom (WHO II)	4
Oligodendrogliom (WHO II)	2
Pilozytisches Astrozytom (WHO I)	1
Metastasen	33
Meningeom	5
Abszess	1
$\Sigma = 100$	

Für die Auswertung sind bisher 50 Patienten vollständig segmentiert mit Datensätzen vor Tumorresektion sowie einer Resektionskontrolle nach Tumorentfernung. Die zweite Hälfte der

Patienten wird derzeit zeitaufwendig ausgewertet. D.h. die beurteilbaren Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Studienpatienten mit vollständig segmentierten Datensätzen, Histologie und TumorgroÙe /Tabelle 3 DFG-Zwischenbericht

Patienten	Histologie	TumorgroÙe (3D MRT präOP) in ml
Glioblastoma multiforme (WHO IV)	21	39,3 (1,2 - 242,9)
Anaplastisches Astrozytom (WHO III)	2	13,6 (2,5 - 24,7)
Astrozytom (Mischgliom)(WHO II)	2	13,9 (0,2 – 28,7)
Oligodendrogliom (WHO II)	2	6,7 (1,5-11,9)
Metastasen	18	17,8 (1,3- 69,8)
Meningeom	3	9,7 (7,5 – 13,1)

1, Qualitativ

„Glioblastome:

Nur bei drei Patienten der insgesamt 21 Patienten war die Darstellbarkeit des Glioblastoms hinsichtlich Tumor und Abgrenzung zum umliegenden Gewebe deutlich eingeschränkt. Zwei Patienten waren sowohl hinsichtlich B-Mode als auch CEUS ohne sichere Tumordarstellung, der dritte Patient wurde mit einer Sektorsonde untersucht. Im B-Mode präsentierten sich die Glioblastome im Wesentlichen hyperechogen mit hypo- und isoechogenen Anteilen. Eine scharfe Abgrenzung zwischen Tumor und Ödem gelang nur durch den CEUS Mode. Dadurch war die Darstellung und Segmentierung in **52,4%** der Tumoren besser als im B-Bild. Die Kontrastaufnahme im Tumor war häufig sogar stärker als im MRT mit Kontrastmittel, Nekrosen werden konsequent hypoechogen dargestellt. Die Darstellung ähnelte mehr dem MRT präoperativ. Die Dynamik der Untersuchung, insbesondere die Anflutung zeigt deutlich eine Abgrenzung zwischen Tumor und angrenzenden GefäÙen, die Abflutung ist qualitativ ohne Bedeutung. Durch die relativ charakteristische Anflutung im Tumorrand lässt sich der V.a. Glioblastom durch 3D-CEUS erhärten. Durch die Akquisition der Mittelwerte im Ultraschall sind die 3D Rekonstruktionen im Kontrastverhalten etwas weicher als die originären 2D Daten. Die 3D-CEUS Aufnahmen sind auf den Tumor optimiert, Details tiefer nicht mehr abgrenzbar.“

„Metastasen

Neben den Glioblastomen wurden 18 Patienten mit Metastasen segmentiert. Metastasen lasen sich scheinbar im präoperativen MRT sehr gut abgrenzen und bei Nachweis einer Kapsel normalerweise auch sehr gut entfernen. Intraoperativ ist es aber oft wichtig, aktuelle Ultraschallbilder zu erhalten, da Metastasen in ihrer Lage im Verlauf der Präparation stark veränderlich sein können. Im B-Mode stellen sich die Metastasen im Wesentlichen homogen hyperechogen, zystische Komponenten eher hypoechogen dar. Starke zystische Komponenten können zu erschwerten Abgrenzung wegen der Schallverstärkung führen. Genau in diesen Fällen ist der CEUS hilfreich, um die Abgrenzung Tumor/umgebendes Gewebe treffen zu können. Das perifokale Ödem ist meist besser zart hyperechogen im B-Mode nachweisbar. Bei entsprechender Shift ist die 3D Zuordnung in der Tiefe ab 4cm sehr hilfreich. 2 Patienten zeigten keine sichere KM Aufnahme, einmal wurde dabei die Sektorsonde benutzt. In 89% war der 3D-CEUS dem 3D-Mode in der Tumordarstellung vergleichbar oder besser, in 44,4% wurde die Abgrenzbarkeit und Darstellung durch CEUS verbessert (Linearschallköpfe, da oft oberflächlich). Besonders die dorsale Schallverstärkung lässt sich im CEUS sehr gut verhindern.“

Zu den übrigen Histologien (Oligodendrogliome, anaplastische Astrozytome und Meningeome) kann aufgrund der geringen Fallzahlen und dem eher exemplarischen Charakter der Analysen vorerst keine Aussage zu einer potentiell verbesserten Darstellbarkeit getroffen werden.

2. Quantitativ

„Beurteilung von 3D B Mode, 3D CEUS und präoperativem MRT transdural vor Tumorresektion“

In die quantitative Beurteilung wurden die Patienten mit einer Darstellung des Tumors 3D-CEUS versus 3D B-Mode aufgenommen, die die Einstufung B¹ oder A² erreicht haben. Wenn die Kontrastdarstellung zu schlecht war (C³-Gruppe), ist aus unserer Sicht eine quantitativ akkurate Segmentierung und Beurteilung nicht möglich.

Der Fokus wurde auf Glioblastome (n=16) und Metastasen (n= 16) ... gelegt (Tabelle 3).

Tab. 3: Bildvergleiche anhand der charakterisierenden Kenngrößen bei Glioblastomen und Metastasen (präoperativ) /Tabelle 6 DFG-Zwischenbericht

	GBM	Metastasen
Patienten	n=16 (10xA, 6 x B)	N=16 (8 x A, 8 x B)
Mittlerer Dice Similarity Index (DSI; %)	DSI _{MR,CEUS} = 72,9 ± 15,5 DSI _{MR,US} = 73,8 ± 11,5 10 Pat. mit DSI _{MR,CEUS} > DSI _{MR,US} 6 Pat. mit DSI _{MR,CEUS} < DSI _{MR,US}	DSI _{MR,CEUS} = 76,3 ± 12,6 DSI _{MR,US} = 74,5 ± 15,9 9 Pat. mit DSI _{MR,CEUS} > DSI _{MR,US} 7 Pat. mit DSI _{MR,CEUS} < DSI _{MR,US}
Mittlerer Hausdorff-Abstand (H; mm)	H _{MR,CEUS} = 9,3 ± 4,0 H _{MR,US} = 9,6 ± 4,2	H _{MR,CEUS} = 7,5 ± 4,7 H _{MR,US} = 8,5 ± 6,3
Mittlerer Tumorabstand (d; mm)	d _{MR,CEUS} = 2,2 ± 1,5 d _{MR,US} = 2,2 ± 1,2	d _{MR,CEUS} = 1,7 ± 0,7 d _{MR,US} = 2,1 ± 1,6
Mittlere Tumorgröße im MRT (S; ml oder cm ³)	30,2 ± 23,1 (Min: 1,2 Max: 73,5)	19,4 ± 16,9 (Min: 1,3 Max: 69,8)
Mittlere Tumorgröße im 3D-CEUS (S; ml oder cm ³)	25,5 ± 21,2 (Min: 0,8 Max: 62,7) 5 Pat. mit S _{CEUS} > S _{MR} 11 Pat. mit S _{CEUS} < S _{MR} Im Durchschnitt ist S _{CEUS} 15,6% kleiner als S _{MR}	19,8 ± 14,7 (Min: 0,3 Max: 53,2) 9 Pat. mit S _{CEUS} > S _{MR} 7 Pat. mit S _{CEUS} < S _{MR} Im Durchschnitt ist S _{CEUS} 5,9% größer als S _{MR}
Mittlere Tumorgröße im 3D B-Mode (S; ml oder cm ³)	24,2 ± 17,3 (Min: 0,6 Max: 55,7) 5 Pat. mit S _{CEUS} > S _{MR} 11 Pat. mit S _{CEUS} < S _{MR} Im Durchschnitt ist S _{US} 17,2% kleiner als S _{MR}	16,6 ± 12,9 (Min: 0,4 Max: 52,1) 6 Pat. mit S _{CEUS} > S _{MR} 10 Pat. mit S _{CEUS} < S _{MR} Im Durchschnitt ist S _{US} 8,4% kleiner als S _{MR}

Bei den 16 Glioblastomen wurde im 3D-CEUS vor der Resektion bei 5 Patienten der Tumor größer und bei 11 Patienten kleiner als im präoperativen MRT dargestellt. Im Durchschnitt war S_{CEUS} 15,6% kleiner als S_{MR}...

Die 95%-Konfidenzintervalle für die Tumorgrößen (S) ergeben sich anhand der in der Tab. 3 ausgewiesenen Mittelwerte, Standardabweichungen und Fallzahlen bei GBM:

- gemäß MRT: 30,2 [17,9; 42,5] ml,
- gemäß 3D-CEUS: 25,2 [14,2; 36,8] ml und
- gemäß 3D B-Mode: 24,2 [15,0; 33,4] ml,

wobei alle Konfidenzintervalle deutlich überlappen. Quantitativ sind also keine wesentlichen Unterschiede zw B-Mode und CEUS feststellbar

¹ Einstufung B: Tumordarstellung und Umgebung sind im 3D B-Mode und 3D-CEUS ähnlich

² Einstufung A: durch die Kontrastanwendung wird die Bildqualität verbessert

³ Einstufung C: 3D-CEUS bildet den Tumor und die Umgebung schlechter ab

„Bei den 16 betrachteten **Metastasen** gehörten 8 zur Gruppe A und 8 zur Gruppe B. 9 Tumoren werden im S_{CEUS} größer dargestellt, 7 kleiner. Im Durchschnitt ist S_{CEUS} 5,9 % größer als S_{MR} ...“.

Die 95%-Konfidenzintervalle für die Tumorgrößen ergeben sich anhand der in der Tab. 3 ausgewiesenen Mittelwerte, Standardabweichungen und Fallzahlen bei Metastasen:

- gemäß MRT: 19,4 [10,4; 28,4] ml,
- gemäß 3D-CEUS: 19,8 [12,0; 27,6] ml und
- gemäß 3D B-Mode: 16,6 [9,7; 23,5] ml.

Auch diese Konfidenzintervalle zeigen starke Überlappungen, so dass die beobachteten Unterschiede eher deskriptiv zu bewerten sind.

„Biopsieergebnisse bei Glioblastomen (Metastasen wurden bei Komplettentfernung nur vereinzelt bioptiert)“

Bei 6 von 21 Patienten mit GBM wurde keine Biopsie durchgeführt. Gründe dafür waren:

1. Biopsie offen (ein Patient), intraoperativ Verschwellung (ein Patient), keine Km Aufnahme im 3D CEUS (zwei Patienten), eine OP innerhalb eloquenter Regionen und 1x sehr schlechte Bildqualität (bereits transdural, Patient 32). Die anderen 15 Patienten wurden mit jeweils drei Biopsien untersucht mit speziellem Fokus auf die Km Aufnehmenden Areale im 3D-CEUS.

Von den 45 Biopsien waren:

1. 27 Biopsien im SonoVue aufnehmenden Gewebe durchgeführt wurden (60%) und 18 im nicht KM aufnehmenden Gewebe (40%).

2. 12 Biopsien von den 27 Biopsien (44%) waren eindeutig Tumor positiv, weitere 11 Proben (41%) wiesen Infiltrationsgewebe nach. Zusammen waren damit 85% der histologischen Analysen von Sonovue aufnehmenden Gewebe positiv. Lediglich 4 Proben waren unauffällig. **Für die Untersuchung ergibt sich eine Sensitivität für Tumor und Infiltration bei GBM von 85%.**

3. 5 Biopsien von den 18 Biopsien wiesen bei fehlender USKM- Aufnahme im 3D-CEUS auch keinen Tumor nach (28%). Bei 10 Biopsien ohne KM Aufnahme wurde histologisch noch eine Infiltrationszone nachgewiesen. Lediglich drei Proben wiesen echtes Tumorgewebe nach. **Es besteht eine geringe Spezifität von 28%.**

Resektionskontrolle

In u. g. Tabelle 4 sind die geplanten Resektionsziele für alle 100 Patienten abgebildet. Bei 70 Patienten war anhand der MRT-Bilder vor OP eine Komplettresektion geplant, bei 26 anderen nicht, während die Angabe für 4 Patienten fehlte.

Tab. 4: Subjektiv vollständige Resektion lt. Operateur vor Resektionskontrolle

		Komplettresektion des Tumors geplant (lt. MRT prä OP /M1-2)			Total
		nein	ja	k. Ang.	
subj. vollst. Resektion	nein	21	10	0	31
	ja	5	59	3	67
	k. Ang.	0	1	1	2
Total		26	70	4	100

Zur Beurteilung liegen uns die Angaben zu den bekannten 50 Patienten (siehe Zwischenbericht DFG) vor.

In 7/13 Patienten mit Glioblastom war primär eine Komplettresektion geplant und das GBM wurde nach MRT Kriterien komplett entfernt (**54%**).

2 Patienten zeigten einen KM Aufnahme in der 3D-CEUS, die nicht nachreseziert wurde und im MRT postoperativ nicht nachvollziehbar war (15%).

Bei 6 von den 13 Patienten wurde keine Komplettresektion erreicht. 4 Patienten zeigten eine Aufnahme von Ultraschallkontrastmittel im Tumorbereich, zwei wurden nachreseziert und 2 Patienten zeigten keine KM Aufnahme intraoperativ aber postoperativ im MRT (15%).

In der postoperativen MRT wurde bei den Metastasen in nahezu 100% eine Komplettresektion erreicht (Segmentierung liegt noch nicht vor). Die weiteren Tumorentitäten sind wiederum zu klein für eine suffiziente Aussage.

20.2 Ergebnisse Sicherheit

Die sicherheitsrelevanten Ereignisse sind im jährlichen Sicherheitsbericht vom 04.08.2014 zusammengefasst (siehe Anhang). Sie entsprechen denen beim finalen Stand der Studiendokumentation nach DB-Schließung am 26.11.2014 für alle 100 eingeschlossenen Patienten, da seither keine dies bzgl. Ereignisse auftraten (wobei die im Prüfplan definierte Berichtspflicht für Ereignisse bereits vor dem DB-Snapshot zum letzten ASR abgelaufen war). Ergänzend zu den ASR-Informationen ist eine patientenbezogene Liste der aufgetretenen 45 AEs (bei 33 Patienten) im Anhang 21.2 beigefügt. Für keines dieser AE wurde ein Kausalzusammenhang mit SonoVue® für möglich erachtet.

Tab. 7: AE Severity (Code)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Mild	19	42,2	42,2	42,2
Moderate	12	26,7	26,7	68,9
Severe	11	24,4	24,4	93,3
Life threatening	1	2,2	2,2	95,6
Death related to AE	2	4,4	4,4	100,0
Total	45	100,0	100,0	

Während der gesamten Studienlaufzeit traten keine berichtspflichtigen SAE auf. Bei 14 AE war jedoch ein Kriterium für schwerwiegende Ereignisse erfüllt. Diese werden ebenfalls im Anhang 21.2 berichtet.

Es wurden 4 Todesfälle dokumentiert, zwei davon infolge einer Tumorprogression (P25 und P74). Patient 39 verstarb 5 Tage nach der KH-Entlassung (nach Studienende, s. ASR2) an einer postprozeduralen Blutung, Patient 86 5 Tage nach der OP aus unbekannter Ursache, wobei lt. Angabe der Angehörigen keine Autopsie vorgenommen wurde.

20.3 Schlussfolgerung

Interpretation der Ergebnisse bei Glioblastomen

Durch die intraoperative Anwendung von 5-ALA (5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid) unter Fluoreszenz konnte bei malignen Glioblastomen in prospektiven Studien eine Verbesserung auf maximal 65% Komplettresektionen nachgewiesen werden. Die Anwendung

der Fluoreszenz ist seitdem als Standard etabliert worden und jedes neue Verfahren muss sich daran messen lassen. Nach den Ergebnissen der Zwischenauswertung zur Anwendung von 3D-CEUS konnten wir ohne Fokus auf diese Ergebnisse eine Komplettresektionsrate von 54% erreichen. Die Resektionsergebnisse sind damit mit den Resultaten von 5-ALA vergleichbar sein. Die Metastasen werden durch 3D CEUS sehr gut dargestellt, allerdings liegt die Resektionsrate auch ohne die Bildgebung bei fast 100% Komplettresektionen.

Die bisher vier untersuchten Astrozytome WHO II (inklusive Mischgliome) nahmen alle Kontrastmittel in unterschiedlicher Intensität im Tumor auf (anders als im MRT!). Die gute Visualisierung entspricht auch der exzellenten Resektionsrate von 75% GTR. Die Aussagekraft ist mit 4 Patienten eingeschränkt.

Folgende weitere Aspekte sprechen für die intraoperative Anwendung von 3D-CEUS:

1. Keine der wiederholt erfolgten Evaluationen von Sicherheitsdaten führte zu Sicherheitsbedenken irgendeiner Art beim Einsatz von SonoVue®. Daher kann von einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis beim Einsatz von SonoVue® bei Glioblastomen ausgegangen werden.
2. Intraoperativ ist der Einsatz von 2D und 3D-CEUS variabel, die Anwendung für das Auge gut nachvollziehbar.
3. Gleichzeitig betragen die Kosten einer zweimaligen Anwendung von ca. 160 Euro für SonoVue nur 8 Prozent gegenüber 2000 Euro für 5-ALA (Gliolan) bei einem Patienten. Die Nebenwirkungen sind extrem selten, die pharmakologische Ausscheidung ist nach spätestens einer Stunde abgeschlossen.

Die Endergebnisse der methodenorientierten Studienfragestellung werden nach Vorliegen der komplett ausgewerteten Bilddaten als Publikation veröffentlicht.

21 Anhänge

21.1 Liste Prüfer/Prüfzentren

OA Dr. D. Lindner (Mail: Dirk.Lindner@medizin.uni-leipzig.de);
 Universität Leipzig
 Klinik für Neurochirurgie
 Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
 Telefon: 0341-9717943
 Telefax: 0341-9717509

21.2 Wesentliche Charakteristika der Studiepoptulation

Tab. A1: Patientencharakteristika I

		Tu-Klassifikation (gemäß post-OP Histologie)							insg.
		k.Ang.	kein Tumor mehr identifizierbar	Glioblastoma multiforme	Meningeom	Astrozytom	Oligodendrogliom	Metastasen im Primum	
Alter beim 1. Kontakt (screening) / Jahre	N	N=1	N=1	N=48	N=5	N=11	N=2	N=32	N=100
	Median	79,0	65,0	61,0	64,0	41,0	61,5	59,0	60,0
	25%	79,0	65,0	54,0	46,5	32,0	61,0	49,0	50,3
	75%	79,0	65,0	74,8	72,5	53,0	.	69,0	69,0
	max	79,0	65,0	85,0	77,0	66,0	62,0	74,0	85,0
Zeit zw. Diagnose und Studieneinschluss /Wo	N	N=1	N=1	N=48	N=5	N=11	N=2	N=32	N=100
	N	N=1	N=1	N=48	N=4	N=10	N=2	N=32	N=98
	Median	1,0	4,0	1,0	,5	1,5	60,5	1,0	1,0
	25%	1,0	4,0	,3	,0	1,0	17,0	,0	,0
	75%	1,0	4,0	12,8	1,8	270,3	.	3,0	12,0
	max	1,0	4,0	257,0	2,0	630,0	104,0	122,0	630,0

Tab. A2: Patientencharakteristika II

		Tu-Klassifikation (gemäß post-OP Histologie)									insg.	
		k.Ang.	kein Tumor mehr identifizierbar	Glioblastoma multiforme		Meningeom	Astrozytom	Oligodendro-gliom	Metastasen im Primum		%	N
		N*	N*	%	N	N*	N*	N*	%	N		
Geschlecht	männlich	1		62,5%	30	3	6	2	62,5%	20	62,0%	62
	weiblich		1	37,5%	18	2	5		37,5%	12	38,0%	38
Raucher, screening	nein		1	93,8%	45	4	11	2	68,8%	22	85,0%	85
	ja	1		6,2%	3	1			31,2%	10	15,0%	15

*: keine %-Angabe, da Anzahl Patienten zu gering

Tab. A3: Patientencharakteristika III

		Tu-Klassifikation (gemäß post-OP Histologie)								insg.
		k.Ang.	kein Tumor mehr identifizierbar	Glioblastoma multiforme	Meningeom	Astrozytom	Oligodendro-gliom	Metastasen im Primum		
Anzahl neurolog. Symptome (max.17), Screening	N	N=1	N=1	N=48	N=4	N=11	N=2	N=32	N=99	
	Median	1	0	2	2	1	1	1	2	
	25%	1	0	1	2	0	0	1	1	
	75%	1	0	4	4	1	.	4	3	
	max	1	0	9	5	8	2	8	9	
Anzahl Begleiterkrankungen pro Patient	N	N=1	N=1	N=48	N=5	N=11	N=2	N=32	N=100	
	Median	3	1	2	1	1	3	2	2	
	25%	3	1	1	1	0	2	1	1	
	75%	3	1	3	3	2	.	3	3	
	max	3	1	6	4	4	3	4	6	
Anzahl Medikationen pro Patient (o.AE-Medik.) pro Patient	N	N=0	N=1	N=48	N=5	N=11	N=2	N=30	N=97	
	Median	.	5	2	2	1	3	2	2	
	25%	.	5	0	-1	0	2	0	1	
	75%	.	5	5	4	5	.	3	4	
	max	.	5	8	5	6	3	8	8	

Tab. A4: Concomitant diseases of patients (n=83)
Die nachfolgende Liste berichtet die pro Patient dokumentierten Erkrankungen.

Pat-ID	Tu-Klassifikation (gemäß post-OP Histologie)	Anzahl Begleiter- krankungen pro Patient	Concomitant diseases (LLT), cumulative per patient
1	Glioblastoma multiforme	5	Hypertension arterial, COPD, Hypothyroidism, Diabetes mellitus, Symptomatic epilepsy
2	Glioblastoma multiforme	2	Hypertension, Symptomatic epilepsy
3	Metastasen im Primum	1	Breast carcinoma
4	Astrozytom	1	Symptomatic epilepsy
5	Metastasen im Primum	3	Hypertension arterial, Hyperlipoproteinaemia, Benign prostatic hyperplasia
6	Meningeom	1	Symptomatic epilepsy
7	Metastasen im Primum	2	Symptomatic epilepsy, Tobacco abuse
8	Metastasen im Primum	2	COPD, Hypertension arterial
10	Metastasen im Primum	2	Hypothyroidism, Hypertension arterial
11	Glioblastoma multiforme	1	Symptomatic epilepsy
12	Glioblastoma multiforme	2	Hypertension arterial, Hyperuricaemia
14	Metastasen im Primum	1	COPD
15	Glioblastoma multiforme	2	Type 2 diabetes mellitus, Hypercholesteremia
16	Glioblastoma multiforme	3	Diabetes mellitus, Hypertension arterial, Hypercholesteremia
17	Oligodendrogliom	2	Focal epilepsy, Hiatus hernia
18	Meningeom	1	Hypertension arterial
20	Glioblastoma multiforme	1	Symptomatic epilepsy
21	Oligodendrogliom	3	Hypertension arterial, Glaucoma, Arteriosclerosis
22	Glioblastoma multiforme	4	Symptomatic epilepsy, Hypertension arterial, Hyperlipidaemia, Aortic valve repair
23	Glioblastoma multiforme	4	Epilepsy, Hypertension arterial, Hyperuricaemia, Hyponatraemia
24	Metastasen im Primum	2	Symptomatic epilepsy, Bladder cancer
25	Glioblastoma multiforme	1	Type II diabetes mellitus
26	Metastasen im Primum	4	Type II diabetes mellitus, Hypertension arterial, Symptomatic epilepsy, Rectal carcinoma
27	Glioblastoma multiforme	1	Hypertension arterial
28	Astrozytom	4	Hypothyroidism, Hypertension arterial, Diabetes mellitus, Symptomatic epilepsy
29	Metastasen im Primum	1	Hypertension arterial
30	Metastasen im Primum	1	Hypertension arterial
31	Astrozytom	1	Symptomatic epilepsy
32	Glioblastoma multiforme	4	Polymyalgia rheumatica, Polyneuropathy, Hypertension arterial, Hypothyroidism
33	Metastasen im Primum	2	COPD, Hypertension arterial
34	Glioblastoma multiforme	1	Epilepsy
35	Glioblastoma multiforme	1	Epilepsy
36	Glioblastoma multiforme	1	Hypertension arterial
37	k.Ang.	3	COPD, Hypothyroidism, Shoulder pain
38	Glioblastoma multiforme	2	Hypertension arterial, Polyneuropathy
39	Metastasen im Primum	2	Hypothyroidism, COPD
40	Metastasen im Primum	2	Hypertension arterial, Hypertension arterial
41	Metastasen im Primum	2	Stomach discomfort, Aggression
43	Glioblastoma multiforme	1	Symptomatic epilepsy
44	Meningeom	2	Symptomatic epilepsy, Hypertension arterial
45	Metastasen im Primum	2	Symptomatic epilepsy, Hypertension arterial
46	Glioblastoma multiforme	4	Hypertension arterial, Type 2 diabetes mellitus, COPD, Angina pectoris
47	Glioblastoma multiforme	2	Hypertension arterial, Hashimoto`s disease
48	Metastasen im Primum	3	Prostate carcinoma, Hypertension, Hypothyroidism
50	Metastasen im Primum	3	Hypercholesteremia, Hypertension arterial, Atrial fibrillation
51	Glioblastoma multiforme	3	Symptomatic epilepsy, Head pain, Hypothyroidism
52	Metastasen im Primum	2	Bronchial carcinoma, Hypertension arterial
54	Metastasen im Primum	1	Symptomatic epilepsy
55	Glioblastoma multiforme	2	Epilepsy, Diabetes mellitus
56	Astrozytom	1	Epilepsy
57	Glioblastoma multiforme	4	Hyperuricaemia, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Sleep disorder
58	Metastasen im Primum	4	Hypothyroidism, Hypoparathyroidism, Focal epilepsy, Metastasis
59	Metastasen im Primum	3	Hypertension arterial, Epilepsy, Diabetes mellitus

Concomitant diseases of patients (LLT) Seite 2

Pat-ID	Tu-Klassifikation (gemäß post-OP Histologie)	Anzahl Begleiter- krankungen pro Patient	Concomitant diseases (LLT), cumulative per patient
61	Glioblastoma multiforme	6	Hypertension arterial, Parkinson`s disease, Angina pectoris, Cardiac failure, Hyperlipidaemia, Epilepsy
62	Astrozytom	1	Hypothyroidism
63	Astrozytom	2	Hypertension arterial, Epilepsy
68	Glioblastoma multiforme	2	Diabetes mellitus, Hypertension arterial
69	Glioblastoma multiforme	1	Hypertension arterial
70	Astrozytom	1	Symptomatic epilepsy
72	Glioblastoma multiforme	4	Hypertension arterial, Diabetes mellitus, Prostate carcinoma, Paroxysmal atrial fibrillation
73	Glioblastoma multiforme	2	Hypertension arterial, Glaucoma
74	Metastasen im Primum	2	Inflammation, Adipositas
75	Metastasen im Primum	3	Hyperuricaemia, Hypertension, Diabetes mellitus
76	Glioblastoma multiforme	2	Symptomatic epilepsy, Hypothyroidism
79	Glioblastoma multiforme	1	Hypothyroidism
80	Glioblastoma multiforme	1	Symptomatic epilepsy
81	Astrozytom	3	Symptomatic epilepsy, Glaucoma, Hypothyroidism
82	kein Tumor mehr identifizierbar	1	Hypertension arterial
83	Glioblastoma multiforme	1	Symptomatic epilepsy
84	Metastasen im Primum	3	Hypertension arterial, Diabetes mellitus, Bronchial carcinoma
85	Metastasen im Primum	2	Hypertension arterial, B-cell lymphoma
86	Metastasen im Primum	3	Epilepsy, Hypertensive heart disease, Goitre nodular
87	Glioblastoma multiforme	1	Symptomatic epilepsy
88	Glioblastoma multiforme	4	Hypertension arterial, Hyperuricaemia, Prostatic hyperplasia, Epilepsy
89	Glioblastoma multiforme	2	Hypertension arterial, Hypothyroidism
92	Glioblastoma multiforme	4	Triple vessel disease, Peripheral arterial occlusive disease, Hypertension arterial, Diabetes mellitus
93	Glioblastoma multiforme	3	Parkinson`s disease, Hypertension arterial, Chronic renal insufficiency
94	Glioblastoma multiforme	2	Hyperthyroidism, Hypertension arterial
95	Metastasen im Primum	1	Hypothyroidism
96	Glioblastoma multiforme	2	Hypertension arterial, Hypothyroidism
98	Glioblastoma multiforme	2	Hypothyroidism, Diabetes mellitus
99	Glioblastoma multiforme	1	Hypertension arterial
100	Meningeom	4	Hepatitis C, Coronary disease, Hypertension arterial, Epilepsy

17 Patienten waren ohne Begleiterkrankungen, 56 hatten eine Begleiterkrankung, 26 Patienten 2 bis max.5 und ein Patient wies > 5 Begleiterkrankungen auf.

Tab. A5: Anzahl Begleitmedikationen pro Patient (und korrespondierende Indikationen [LLT]; n=73)

Die nachfolgende Liste berichtet die pro Patient dokumentierten Medikationen wg. vorliegender Begleiterkrankungen.

Pat-ID	Begleit medik. vorh., screening	Anzahl Medikationen pro Patient	Anzahl Medikationen pro Patient (o. AE-Medik.)	Medikationen pro Patient (o. AE-Medik.)	Indikationen für Medikationen (LLT) pro Patient
1	ja	7	7	Diaovan, Oxis Turbohaeler, Budenosid, Glibenglamid, Timox, Piracetam, L-Thyroxin	Hypertension arterial, COPD, COPD, Diabetes mellitus, Epilepsy, Agitation, Hypothyroidism
2	ja	4	3	Lisinopril, Orfiril, Mannitol	Hypertension arterial, Epilepsy, Brain swelling
4	k. Ang.	1	1	Orfiril	Symptomatic epilepsy
5	ja	5	5	Metoptolol, Ramipril, Torem, Simvatstatin, Doxazosin	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hyperlipidaemia, Hypertension arterial
6	ja	3	2	Orfiril, Finlespin	Symptomatic epilepsy, Symptomatic epilepsy
7	ja	1	1	Orfiril	Symptomatic epilepsy
8	ja	1	1	Symbicort	COPD
10	ja	3	3	Beloc zok mite, L-Thyrox, Tarceva	Hypertension arterial, Hypothyroidism, Bronchial carcinoma
11	ja	1	1	Lamotrigin	Symptomatic epilepsy
12	ja	5	5	Amlodipin, Bisoprolol, HCT, Allopurinol, Diovan	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hyperuricaemia, Hypertension arterial
14	ja	1	1	Oxisiturbhaeler	COPD
15	ja	3	3	InsulinPen, Lantus, Atrovastatin	Diabetes mellitus, Diabetes mellitus, Hypercholesteremia
16	ja	6	5	Ramipril, Metformin, Metorpolol, Simvastatin, Simvastatin	Hypertension arterial, Diabetes mellitus, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypercholesterolaemia
17	ja	2	2	Lamotrigin, Pantozol	Focal epilepsy, Hiatus hernia
18	ja	1	1	Bisohexal	Hypertension arterial
20	ja	2	1	Lamotrigin	Symptomatic epilepsy
21	ja	3	3	Valsartan, HCT, TimOphtal	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Glaucoma
22	ja	3	3	Keppra, Delix, Simvastatin	Epilepsy, Hypertension arterial, Hyperlipidaemia
23	ja	8	8	Orfiril, Amlodipin, Bisoprolol, HCT, Diovan, NaCl kapseln, Allopurinol, MCP	Epilepsy, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hyponatraemia, Hyperuricaemia, Nausea
24	ja	2	2	Apydan, Vesikur	Epilepsy, Bladder cancer
26	ja	4	4	maninil, Insulin, Delix, Orfiril	Diabetes, Diabetes, Hypertension arterial, Epilepsy
27	ja	1	1	Delix	Hypertension arterial
28	ja	5	5	L-thyrox, Bisohexal, Tromcardin comp, Metfrormin, Finlepsin	Hypothyroidism, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Diabetes mellitus, Epilepsy
29	ja	1	1	Pentalong	Hypertension arterial
30	ja	3	3	bisoprolol, Ibuprofen, Hydrocortison	Hypertension arterial, Postoperative pain, Addison`s disease
31	ja	1	1	Timonil	Symptomatic epilepsy
32	ja	5	5	Immun, Rasilez, L Thyrox, Torem, Tramal	Pain, Polyneuropathy, Hypothyroidism, Hypertension, Polyneuropathy
38	ja	2	1	Tavor	Agitation
40	ja	3	2	Enhexal, Triampur	Hypertension arterial, Hypertension arterial
41	ja	3	2	Espumisan, Dipiperon	Stomach discomfort, Aggression
43	ja	3	2	Keppra, zonegran	Epilepsy, Epilepsy
45	ja	2	2	ramipril, Keppra	Hypertension arterial, Epilepsy
46	ja	7	3	Bisohexal, ISDN, Foradil Inhalation	Hypertension arterial, Angina pectoris, COPD

Anzahl Begleitmedikationen pro Patient (und korrespondierende Indikationen [LLT])

Seite 2

Pat-ID	Begleit medik. vorh., screening	Anzahl Medikationen pro Patient	Anzahl Medikationen pro Patient (o.AE-Medik.)	Medikationen pro Patient (o. AE-Medik.)	Indikationen für Medikationen (LLT) pro Patient
47	ja	2	2	Bisohexal, L-Thyroxin	Hypertension arterial, Hashimoto`s disease
48	ja	3	3	Bisohexal, HCT, LThyroxin	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypothyroidism
50	ja	4	2	Bisohexal, HCT	Hypertension arterial, Hypertension arterial
51	ja	5	5	Orfiril, Celebrex, Novamin, Saroten, L-Thyrox	Epilepsy, Head pain, Head pain, Head pain, Hypothyroidism
52	ja	5	2	Valeron, Diovan	Bronchial carcinoma, Hypertension arterial
54	k. Ang.	1	1	orfiril	Epilepsy
55	ja	4	4	Apydan, Orfiril, Siofor, Actrapid	Epilepsy, Epilepsy, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus
56	ja	2	2	Orfiril, Cebinix	Epilepsy, Epilepsy
57	ja	6	6	Allopurinol, Amlodipin, Ramipril, HCT, Trefilor, Zopiclon	Hyperuricaemia, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Sleep disorder, Sleep disorder
58	ja	8	8	Orfiril, Novamin, Vitamin D3, Calcium, Valoron, L-Thyros, Kalinor, Dekristol	Epilepsy, Metastatic pain, Hypoparathyroidism, Hypoparathyroidism, Metastatic pain, Hypothyroidism, Hypokalemia, Hypovitaminosis
59	ja	4	4	delix, torem, orfiril, Lantus	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Epilepsy, Diabetes
61	k. Ang.	6	6	bisoprolol, Amlodipin, blopress, ropinirol, Simvastatin, orfiril	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Parkinson`s disease, Hyperlipidaemia, Epilepsy
62	k. Ang.	1	1	L-Thyrox	Hypothyroidism
63	nein	6	6	delix, Belok zok mite, Torem, Amlodipin, orfiril, Novamin	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Epilepsy, Head pain
68	ja	6	6	Amlodipin, Diovan, Nebilet, Citalopram, Januvia, Actrapid	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus
69	ja	4	4	Blopress, Metohexal, Clomipremid, Novamin	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Head pain
70	ja	2	2	Keppra, Vimpat	Epilepsy, Epilepsy
72	ja	8	8	Tilidin, Rasilez, Nifedipin, Cordarex, Glimepirid, Rhythmonorm, tamsulosin, Glavus	Pain, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Paroxysmal atrial fibrillation, Diabetes mellitus, Paroxysmal atrial fibrillation, Prostatic hyperplasia, Prostatic hyperplasia
73	ja	3	3	Delix, Timolol AT, Novamin	Hypertension arterial, Glaucoma, Pain
74	ja	7	6	Fluconazol, Ciprobay, Valoron, Novamin, Citalopram, Albumin	Inflammation, Inflammation, Pain, Pain, Depression, Albumin decreased
75	ja	4	4	Alloppurinol, telmisartan, HCT, Janumet	Hyperuricaemia, Hypertension, Hypertension, Diabetes mellitus
76	ja	6	4	orfiril, Keppra, L-Thyroxin, Celebrex	Epilepsy, Epilepsy, Hypothyroidism, Supportive care
79	ja	3	2	L-Thyrox, Paracetamol	Hypothyroidism, Pain
80	ja	2	2	orfiril, Ibuprofen	Epilepsy, Pain
81	ja	5	5	L-Thyrox, Apydan, Cosopt, Vexol, Travatan	Hypothyroidism, Symptomatic epilepsy, Glaucoma, Glaucoma, Glaucoma
82	ja	5	5	Metorpolol, meronem, Vancomycin, PenicillinV, Keppra	Hypertension arterial, Brain abscess, Brain abscess, Brain abscess, Epilepsy
83	ja	1	1	Orfiril	Epilepsy

Anzahl Begleitmedikationen pro Patient (und korrespondierende Indikationen [LLT])

Seite 3

84	ja	6	5	delix, Bisohexal, Maninil, Durogesic Pflaster, Oxis	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Diabetes mellitus, Tumour pain, Lung neoplasm
85	ja	2	2	Prednisolon, Amlodipin	B-cell lymphoma, Hypertension arterial
87	ja	1	1	Keppra	Epilepsy
88	ja	6	6	Candesartan, HCT, Bisoprolol, Simvastatin, Tamsulosin, Keppra	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Prostatic hyperplasia, Epilepsy
89	ja	2	2	L-Thyrox, Bisobeta	Hypothyroidism, Hypertension arterial
91	ja	2	2	Keppra, Novamin	Epilepsy, Head pain
92	ja	8	6	Amlodipin, Pentalong, Locol, Methohexal, Symbiocort, ASS	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Arterial occlusive disease, Coronary artery disease
93	ja	5	5	Torem, Allopurinol, Bisoprolol, Clarina, Duodort	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Parkinson`s disease, Parkinson`s disease
94	ja	2	2	Thiamazol, Bisoprolol	Hyperthyroidism, Hypertension arterial
96	ja	3	2	bisoprolol, L-Thyroxin	Hypertension arterial, Hypothyroidism
98	ja	3	3	l-Thyrox, Metformin, Actrapid	Hypothyroidism, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus
99	ja	3	3	Delix, HCT, valsartan	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial
100	ja	5	5	ramipril, Metorolol, Simvahexal, Keppra, Ranitic	Hypertension arterial, Hypertension arterial, Hypertension arterial, Epilepsy, Heartburn

Anzahl Patienten: 73

22 Patienten waren ohne Begleitmedikation, 34 hatten eine, 28 Patienten 2 bis max.5 und 11 Patient wies >5 Begleitmedikationen auf. Für 5 Patienten lagen entweder unvollständige oder inkonsistente Angaben vor.

Tab. A6: Patienten mit vorzeitigem Studienende (n=3 von 100)

Pat-ID	Einwilligungsdatum	OP-Datum	Datum der Untersuchung, post OP	Entlassungsdatum, Entlassung	Datum Studienende	Datum des Todes	LLT-Name	Grund f.vorzeit. Studienende
25	05-SEP-2011	06-SEP-2011	12-SEP-2011	21-SEP-2011	21-SEP-2011	21-SEP-2011	Cancer	Pat. verstorben
74	08-OCT-2012	09-OCT-2012	.	19-OCT-2012	19-OCT-2012	19-OCT-2012	Cancer	Pat. verstorben
86	28-MAY-2013	29-MAY-2013	03-JUN-2013	03-JUN-2013	03-JUN-2013	03-JUN-2013	Unknown	Pat. verstorben
							cause of death	

Tab. A7: Komplettresektion geplant (lt. MRT prä OP /M1-2) (gemäß post-OP Histologie)

	Tu-Klassifikation (gemäß post-OP Histologie)							Total	
	keine Angabe	kein Tumor mehr identifizierbar	Glioblastoma multiforme	Meningeom	Astrozytom	Oligodendrogliom	Metastasen im Primum		
Komplettresektion des Tumors geplant (lt. MRT prä OP /M1-2)	nein	0	0	17	0	6	1	2	26
	ja	0	1	30	4	5	1	29	70
	k.Ang.	1	0	1	1	0	0	1	4
Total		1	1	48	5	11	2	32	100

Bei 36 Patienten lagen die Tumore frontal, bei 18 parietal; alle übrigen Lokalisationen traten mit Häufigkeiten <10 auf.

Tab. A8: Berichtete AEs, kumulativ pro Patient (k=33 Ereignisse)

Pat-ID	Anzahl AEs p.pt. mit mögl. Zusammen- hang zur Studien- prozedur	Anzahl AEs p.pt. ohne Zusammen- hang zur Studien- prozedur	alle AEs (LLT) p.pt. waren ohne Zusammenhang zur Studienprozedur
2	0	2	Cerebrospinal fluid leakage, Urinary tract infection
6	0	1	Urinary infection
13	0	3	Urinary tract infection, SIADH, Hypertension arterial
16	0	1	Epilepsy
20	0	1	Quick's value decreased
23	0	1	Epileptic fit
25	0	2	Epilepsy, Pneumonia
32	0	1	Contusion of shoulder region
37	0	1	COPD exacerbation
38	0	1	Haemorrhage
40	0	1	Thrombosis leg
41	0	1	Focal epilepsy
43	0	1	Diverticulitis
46	0	2	Hypertension arterial, Surgical procedure repeated
50	0	1	Urinary tract infection
52	0	2	Delirium, Seizure
60	0	2	Urinary tract infection, Hyponatraemia
63	0	1	Hypertension
70	0	1	Postoperative haemorrhage
71	0	4	Brain oedema, Epilepsy, Hypertension arterial, Urinary tract infection
73	0	1	Postoperative haemorrhage
74	0	2	Seizure,
76	0	2	Hyponatraemia, Hypokalemia
77	0	1	Urinary tract infection
79	0	1	Bronchitis
84	0	1	Pneumonia
85	0	1	Brain swelling
86	0	1	
87	0	1	Radial nerve palsy
88	0	1	Vitreous haemorrhage
92	0	1	Gastric ulcer
95	0	1	Asystolia
96	0	1	Urinary tract infection

Tab. A10: Details zu serious AEs (ohne SAE-Berichtspflicht lt. Prüfplan) (k=14 Ereignisse)

Pat-ID	lfd. AE-Nr. (DB; autom. hochzäh- lend)	AE Ereignis	AE Startdate	AE Enddate	Serious event (Code)	reportable SAE	criteria for seriousness	Code causal relationship AE <-> IMP	AE Severity (Code)	AE Therapy (Code)	Outcome (Code)
023	1	epileptischer Anfall	08.09.2011	13.09.2011	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	Yes	Recovered/ Resolved
025	1	Epilepsie	10.09.2011	21.09.2011	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	Yes	Not Recovered/ Not Resolved
025	2	Pneumonie	10.09.2011	21.09.2011	Yes	No	death	Not Possible	Severe	Yes	Fatal
043	1	Gedeckt perforierte Sigmadivertikulitis	25.01.2012	25.02.2012	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	Yes	Recovered/ Resolved
046	2	Reoperation	03.02.2012	03.02.2012	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	Yes	Recovered/ Resolved
052	1	postoperatives delir	10.03.2012	03.04.2012	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Moderate	Yes	Recovered/ Resolved
070	1	postoperative Nachblutung	05.08.2012	05.08.2012	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	Yes	Recovered/ Resolved
071	1	Hirnödem	29.07.2012	22.08.2012	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Life threaten- ing	Yes	Recovered/ Resolved
071	2	Epilepsie	29.07.2012	.	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	Yes	Recovering/ Resolving
073	1	postoperative Nachblutung	05.10.2012	15.10.2012	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	No	Recovered/ Resolved
074	2	Pat verstorben, Fortschreitendes Tumorleiden	19.10.2012	.	Yes	No	death	Not Possible	Death related to AE	No	Fatal
084	1	Pneumonie	30.03.2013	06.04.2013	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Severe	Yes	Recovered/ Resolved
086	1	Patientin verstorben, Todesursache unklar, leiblos aufgefunden	03.06.2013	.	Yes	No	death	Not Possible	Death related to AE	No	Fatal
092	1	Magenzulzera	25.06.2013	.	Yes	No	hospitalisation	Not Possible	Moderate	Yes	Recovered/ Resolved