

Abschlussbericht

Einsatz von Haemate[®] HS bei Patienten mit schweren Blutungskomplikationen bei Herzklappenersatz wegen Aortenstenose

HAVAS-Studie

**(Haemate[®] HS in patients with severe bleeding undergoing
valve replacement due to aortic stenosis)**

Protokoll-Code: BI8021_5101

EudraCT-Nummer: 2006-005296-18

I. Synopsis

Sponsor	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1 40225 Düsseldorf vertreten durch den Leiter der klinischen Prüfung (LKP)
Leiter der klinischen Prüfung (LKP)	Prof. Dr. med. P. Feindt Klinik für Thorax- für Kardiovaskuläre Chirurgie Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf Tel.: +49 211 81- 18879 Fax: +49 211 81- 18333 Email: peter.feindt@uni-duesseldorf.de
Titel der Studie:	Einsatz von Haemate [®] HS bei Patienten mit schweren Blutungskomplikationen bei Herzklappenersatz wegen Aortenstenose
Bezeichnung der Prüfmedikation:	Haemate [®] HS 500/1000 IU (VWF/F VIII:C -Konzentrat)
Prüfärzte:	Prof. Dr. med. Peter Feindt PD Dr. med. Udo Boeken
Prüfzentrum:	Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Zeitplan:	Einschluss erster Patient: 01.09.2007 Abschluss letzter Patient: 31.07.2009
Phase:	II
Ziel:	Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Haemate [®] HS bei Patienten mit schweren Blutungskomplikationen bei Herzklappenersatz wegen Aortenstenose

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

1. Intra- und postoperativer (von OP-Beginn (Hautschnitt) bis 48h +/- 2 Std. nach Gabe von Haemate® HS)
Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten,
Thrombozytenkonzentraten und Frischplasmen gemäß
definiertem Transfusionstrigger*

Sekundäre Endpunkte:

1. Häufigkeit einer Rethorakotomie
2. intraoperative Einschätzung des Therapieerfolgs nach Haemate® HS/Placebo durch Operateur (Klassifizierung des Erfolgs in „besser“, „unverändert“ und „schlechter“)
3. Überlebensrate (perioperativ, stationäre Mortalität, 90-Tage-Mortalität)
4. Verweildauer auf der Intensivstation
5. Analyse hämostaseologischer Gerinnungsparameter zur Bestimmung der Wirksamkeit von Haemate® HS
6. Erfassung Sicherheitsparameter:
 - a) unerwünschte Ereignisse
 - b) Virussicherheit

*** Definition der Transfusionstrigger**

Um eine Analyse des primären Zielkriteriums zu gewährleisten, werden die folgenden Transfusionstrigger definiert, nach deren Unterschreiten intra- und postoperativ transfundiert wird:

- Erythrozytenkonzentrate: Blutung (in der Regel mit Unterschreitung eines
Hk <30 % prä-/post-EKZ, während EKZ <20 % über 48 h +/- 2 Std.
nach Gabe von Haemate® HS/Placebo).
- Frischplasmen: Blutung (in der Regel bei ACT >140 sec) über 48 h +/-
2 Std. nach Gabe von Haemate® HS/Placebo
- Thrombozytenkonzentrate: Blutung und Thrombozytenzahl <60.000/µl
über 48 h +/- 2 Std. nach Gabe von Haemate® HS/Placebo
- Antithrombin: bei fehlender bzw. unzureichender Heparinwirkung
Gabe von AT ca. 2000 IE (Formel siehe Packungsbeilage) nur
intraoperativ.
- Füllvolumen der HLM nach Standard:
 - 1500 ml Ringer-Laktat
 - 500 ml HAES 6%

Volumensubstitution durch Anästhesie variabel ca. 500-1000 ml NaCl 0.9%,
andere kolloidale oder nicht kolloidale Lösungen zur Volumensubstitution wie z.
B. HAES 6%, andere HAES Lösungen, FFP und Albuminlösungen sind nicht
erlaubt.

Variablen

Evaluierung des primären Endpunktes:

1. Anzahl intra- und postoperativer (von OP-Beginn (Hautschnitt) bis 48 h+/- 2 Std. nach Gabe von Haemate® HS) Transfusionen (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, Frischplasmen) gemäß definiertem Transfusionstrigger (s. 4.15.4)

Evaluierung der sekundären Endpunkte:

1. Drainagevolumina Bilanz :
 - a) nach Sternumverschluss >20ml/5 min über 60 min
 - b) postoperativ >200ml/h bis zur Entfernung der Drainage
2. Einschätzung des Therapieerfolgs nach Haemate® HS /Placebo durch visuelle Beurteilung des Operationssitus (Blutungsneigung gebessert, unverändert, verschlechtert) und subjektive Kriterien unmittelbar vor Verschluss des Sternums (Substitutionsbedarf)
3. Mortalität (perioperativ, stationäre Mortalität, 28-, 56-, 90-Tage-Mortalität)
4. postoperative Verweildauer (Tage) auf der Intensivstation
5. Analyse hämostaseologischer Gerinnungsparameter:
 - a) vor und nach Gabe von Haemate®HS/Placebo:
präoperativ (Baseline, Tag -3 bis -1) und intraoperativ vor (ZP 1) und 1 Std. nach (ZP 2) Gabe von Haemate®HS/Placebo, s. 2
 - b) Erfassung des Einflusses von Haemate®HS auf Hämostaseparameter im zeitlichen Verlauf (am Tag des kardiochirurgischen Eingriffs, Tag 0, ZP1-ZP7 und postoperativ) genaue Zeitpunkte s. Tabelle 2 und Abschnitt 4.8.2

6. Sicherheitsparameter:

- a) Unerwünschte Ereignisse bis Tag 10, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Monat 3
- b) Virussicherheit präoperativ (Baseline, Tag -3 bis -1) und Monat 3

Methodik: Prospektive, zweiarmige, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie

Patientenzahl: 40 auswertbare Patienten (20 Patienten je Arm)

Indikation: Intraoperative Blutungsneigung während des Aortenklappenersatzes bei Patienten mit isolierter valvulärer Aortenstenose oder kombiniertem Aortenvitium mit führender Stenose

Einschlusskriterien:

- Patienten mit Aortenstenose bzw. kombiniertem Vitium mit führender Stenose mit intraoperativer Blutung beim Aortenklappenersatz (durchschnittlicher Gradient von ≥ 50 mmHg)

- Alter ≥ 18 Jahre
- Kaukasier
- Schriftliche Einverständniserklärung

Alle Patienten, die 10 min nach Abnahme von der Herz-Lungen-Maschine (HLM) /Protamingabe vor Verschluss des Sternums folgendes Kriterium erfüllen:

- Der Chirurg entscheidet subjektiv, dass der Patient eine „ausgeprägte“ Blutungsneigung hat, die nicht chirurgisch bedingt ist. Eine Klassifizierung in „normal“, „mäßig“ und „ausgeprägt“ wird vom Chirurgen durchgeführt. Das Votum „ausgeprägt“ führt zur Aufnahme des Patienten in die Studie.

Ausschlusskriterien

- Teilnahme an anderen interventionellen Prüfungen, die mit der vorliegenden Prüfung interferieren könnten.
- Hereditäre hämorrhagische Diathesen in der Anamnese
- Unmöglichkeit der schriftlichen Einverständniserklärung
- Aktive Endokarditis
- Zusätzliche koronare Herzkrankheit
- Einnahme folgender Medikamente bis 14 Tage vor dem kardiochirurgischen Eingriff: (Vergl. Abschnitt 4.14)
 - andere VWF-haltige Konzentrate
 - FVIII, FIX-Konzentrat (rekombinant, plasmatisch)
 - Fibrinogenkonzentrat
 - FEIBA®
 - HAES 6% (Ausnahme: HLM Priming)
 - PPSB-Konzentrat
 - Novo Seven
 - Heparin größer low dose (Prophylaxe)
 - Rheopro®
 - ASS, Clopidogrel ausserhalb der Routine
 - Marcumar außerhalb der Routine
 - Fibrinolytische Medikamente (t-PA etc.)
 - AT, Protein C, aktiviertes Protein C
(Ausnahme: Transfusionstrigger für AT, siehe 4.15.4, falls unerwarteterweise präoperativ indiziert)
- Hereditäre Thrombozytopathie
- Schwangerschaft, auch falls diese erst im Rahmen der Studie auftritt

- Unverträglichkeit gegenüber Haemate® HS
- Thrombophilie in der Anamnese
- bekannte Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion
- bekannte HIV-Infektion
- bekannte Unverträglichkeit gegenüber Standardmedikation (z.B. Heparin)
- kardiologische Notoperation innerhalb der letzten 7 Tage
- Chemotherapie
- Gewicht < 50 kg und > 110 kg

Prüfsubstanz	Haemate® HS 500/1000 I.E. (VWF/FVIII:C -Konzentrat)
Dosierung	nach Körpergewicht (KG): <ul style="list-style-type: none">- 1.500 I.E. vWF:RCo für Patienten mit einem KG von 50-59 kg- 2.000 I.E. vWF:RCo für Patienten mit einem KG von 60-69 kg- 2.500 I.E. vWF:RCo für Patienten mit einem KG von 70-89 kg- 3.000 I.E. vWF:RCo für Patienten mit einem KG von 90-110 kg
Therapie	Intraoperative Infusion, Zeitpunkt siehe Einschlusskriterien.
Vergleichstherapie	Placebo 0,9% NaCl-Lösung Volumenangabe entsprechend Volumen Verum (Tabelle 5 Dosierschema s. Abschnitt 4.11)
Therapie	intraoperative Infusion, Zeitpunkt siehe Einschlusskriterien
Intraoperativer Volumenersatz	standardmäßig mit NaCl 0.9% durchgeführt, andere Volumenersatzmittel (z.B. HAES 6%, FFP) kommen nicht zum Einsatz HAES 6% zum Primen der HLM ist in einem Volumen von 500 ml zugelassen.

Statistische
Methoden:

Randomisierung: Blöcke variabler Länge, Verwendung von
Randomisierungs-Kuverts im OP

Zwischenauswertung:

- nicht vorgesehen wg. kleiner Fallzahl der Pilotstudie

Auswertung der Zielvariablen:

- primäre Zielvariable (Transfusionsbedarf)
 - a) Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben
 - b) explorativ über statistische Modellierung einer multifaktoriellen Analyse
- sekundäre Zielvariablen
 - a) deskriptive Auswertung
 - b) graphische Auswertung

II. Studienverlauf

Für die HAVAS-Studie wurden 17 Patienten gescreent, 8 Patienten gaben ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie. Kein Patient entwickelte intraoperativ eine ausgeprägte Blutungsneigung, somit wurde kein Patient in die Studie eingeschlossen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die gescreenten Patienten (grau unterlegt = Einverständnis gegeben).

Tabelle 1: Patientenscreening HAVAS-Studie

Nr. Scr./Einw.	Geschlecht/ Geb.Jahr	Datum der Aufklärung, ggf. Einverständnis	Zustimmung ja / nein	Gründe für Ablehnung	Bemerkungen
1/1	männlich 1951	06.03.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss; keine Verabreichung von Blutprodukten
2/2	männlich 1936	12.03.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss; keine Verabreichung von Blutprodukten
3		29.04.2008	nein	Kein Grund angegeben	
4/3	männlich 1930	30.04.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss; keine Verabreichung von Blutprodukten
5		03.06.2008	nein	Keine konkreten Gründe (Alter, Überforderung)	
6		25.06.2008	nein	Keine ausreichenden Sprachkenntnisse	
7/4	weiblich 1930	26.06.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss; 4 EKs peri-OP (27.06.)
8		17.07.2008			keine Aufklärung erfolgt, hohes Alter des Patienten, beginnende

					Demenz
9		17.07.2008	nein	Keine konkreten Gründe (Alter, Überforderung)	
10		28.07.2008	nein	Keine konkreten Gründe (Alter, Überforderung)	
11		05.08.2008	nein	will nicht noch mehr Medikamente nehmen, will keine Testperson sein	
12/5	weiblich 1925	11.08.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss; 3 EKs peri-OP (12.08.), 2 GFP am 13.08., 2 EKs am 14.08.
13		27.08.2008	nein	keine Zustimmung des Vormundes	
14/6	weiblich 1938	09.09.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss; 2 EKs , 2 GFP peri-OP (10.09.)
15		23.09.2008	nein	zu viele Blutproben	
16/7	weiblich 1924	25.09.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss; 3 EKs peri-OP (26.09.)
17/8	weiblich 1936	16.10.2008	ja		intra-OP keine Blutung, kein Einschluss

III. Gründe für Abbruch

Aufgrund einerseits zu strikter Ausschlusskriterien (grundsätzlicher Ausschluss von KHK-Patienten) und zu grober und schwer objektivierbarer Einschlusskriterien (präoperativ keine Erfassung einer Blutungsneigung, Einschätzung des Chirurgen), konnte nach dem aktuellen Protokoll kein Patient in die HAVAS-Studie eingeschlossen werden. Hauptproblem war, dass keiner der gescreenten Patienten ausgeprägt blutete, die relevante Patientenklientel offenbar verfehlt wurde. Um die Studie fortzuführen, sollte ein Studienprotokoll-Amendment erstellt sowie zuvor eine Machbarkeitsstudie durchgeführt werden. Bei der Vorbereitung hierfür zeigte sich, dass die bei der initialen Planung der Studie veranschlagten Kosten diese Änderungen nicht mehr abdecken würden. Eine Nachfinanzierung war nicht möglich. Erschwert wurde die Umsetzung der Planung weiterhin durch personelle Wechsel, vor allem zweimal in der Position des LKP. Alle Beteiligten sind sich einig, dass die Fortführung der

Studie einen zu hohen finanziellen und organisatorischen Aufwand bedeuten würde, obwohl die Fragestellung weiterhin als relevant betrachtet wird.

IV. Rechtfertigung des Abbruchs, Auswirkung auf ethische Anforderungen und die wissenschaftliche Fragestellung.


Von ethischer Seite besteht kein Problem darin, die Studie abubrechen, da kein Patient eingeschlossen wurde, somit auch kein Patient Studienmedikation erhalten hat und nach Studienabbruch weiter medizinisch versorgt werden müsste. Demzufolge wurden auch keine Daten erhoben, der Abbruch wirkt sich also auch nicht auf die Auswertung erhobener Daten oder die Nutzen-Risiken-Bewertung des bereits zugelassenen Medikaments aus.

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

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vertreten durch den Leiter der Klinischen
Prüfung (LKP)




Prof. Dr. med. P. Feindt




Ort, Datum

Prof. Dr. med. P. Feindt

Leiter der Klinischen Prüfung
Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



Prof. Dr. med. P. Feindt



Ort, Datum