

Ergebnisbericht

Die Bedeutung der Inflammationslast („inflammatory/pathogen burden“) für das kardiale Altern

Zweiarmige, kontrollierte, randomisierte, parallele, offene, monozentrische Phase-II- Studie
an herzgesunden, älteren Probanden

Anti-CardAgeing

Bezeichnung des Prüfpräparates:

Fluvastatin

Indikation:

It. Fachinformation: Dyslipidämie und Sekundärprävention bei KHK

Phase der klinischen Prüfung:

Phase II

EudraCT-Nummer:

2007-003003-12

Register-Nummer:

NCT01045512

Datum der Fassung: 19.05.2017

Status der Fassung: *Version 01Final*

Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. med. Ursula Müller-Werdan
Geriatrie Charité, Campus Benjamin
Franklin, Hindenburgdamm 30,
12203 Berlin
u. Evangelisches Geriatriezentrum,
Reinickendorfer Str. 61, 13347 Berlin

Sponsor

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
06097 Halle (Saale)

Autor des Ergebnisberichtes

Dr. med. Sebastian Nuding
KIM III, UKH, Ernst-Grube-Straße 40
T: +49 345 557 5294; Fax +49-345 557 905294

Studienbeginn: 19.10.2009 (first patient in)

Studienabschluss/-abbruch: 21.07.2014 (last patient out)

(Daten von Einschluss des 1. Patienten bis vorzeitigem Abbruch oder regulärem Abschluss)

Unterschriften

(Falls mehrere Prüfer unterschreiben sollen, dann ggf. weitere Unterschriftenseiten kreieren. Im Extremfall für jeden Prüfer eine eigene Seite erstellen)

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.

Prof. Dr. med. U. Müller-Werdan
Bevollmächtigter des Sponsors



15.06.2017

Name, Titel

Datum

Prof. Dr. med. U. Müller-Werdan,
Leiter der Klinischen Prüfung

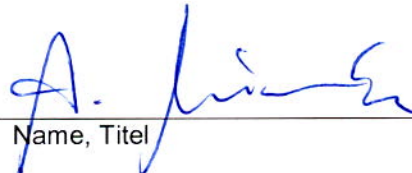


15.06.2017

Name, Titel

Datum

apl. Prof. Dr. A. Wienke,
Biometriker



12.7.2017

Name, Titel

Datum

Dr. med. S. Nuding
Autor des Ergebnisberichtes/
Prüfer



29.6.17

Name, Titel

Datum

Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studientabelle	4
5	Studientitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfstellen	
	Fehler! Textmarke nicht definiert.	
8	Publikationen	4
9	Studienzeitraum (in Jahren)	4
10	Entwicklungsphase	4
11	Studienziele	5
12	Methodik	5
13	Gesamtzahl Patienten	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	6
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	6
20	Zusammenfassung/Schlussfolgerungen	8
	20.1 Ergebnisse Wirksamkeit	8
	20.2 Ergebnisse Sicherheit	9
	20.3 Schlussfolgerung	9
21	Anhänge	9
	21.1 Liste Prüfer/Prüfstellen	9
	21.2 CONSORT Flow Diagramm	10

1 Name des Sponsors

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
<i>Bezeichnung Prüfpräparat</i>	<i>Name Wirkstoff</i>
<i>Locol</i>	<i>Fluvastatin</i>

4 Individuelle Studientabelle

Nicht zutreffend

5 Studientitel

Die Bedeutung der Inflammationslast („inflammatory/pathogen burden“) für das kardiale Altern. Prüfplan Version Final 2 vom 02.12.2008

6 Prüfer	7 Prüfstellen
Prof. Dr. med. Ursula Müller-Werdan	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Medizinische Fakultät Universitätsklinikum Halle (Saale) Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Ernst-Grube-Straße 40 06120 Halle (Saale) seit 2015 Geriatric Charité - Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin u. Evangelisches Geriatriczentrum, Reinickendorfer Str. 61, 13347 Berlin
Dr. med. Sebastian Nuding	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Medizinische Fakultät Universitätsklinikum Halle (Saale) Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Ernst-Grube-Straße 40 06120 Halle (Saale)
Dr. med. Carmen Röder	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Medizinische Fakultät Universitätsklinikum Halle (Saale) Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Ernst-Grube-Straße 40 06120 Halle (Saale)

8 Publikationen

Keine.

9 Studienzeitraum (in Jahren)

2009-2014 (Studienabbruch wegen geringer Rekrutierung)

10 Entwicklungsphase

Phase der klinischen Prüfung: Phase II (Prüfpräparat bereits für andere Indikationen zugelassen).

11 Studienziele

Kurze Beschreibung der Studienziele, der Fragestellung und der Hypothesen (siehe Prüfplan), ggf. auch Amendments beachten

Primäres Ziel der Studie:

- Nachweis eines verminderten Abfalls der Herzfrequenz-variabilität („HRV“) durch Senkung der Inflammationslast (SDNN aus 20-Minuten-EKG)

Sekundäre Ziele der Studie:

- Lebensqualität nach zwei Jahren gemessen als subjektive Bewertung des Gesundheitszustandes (Selbsteinschätzung, self-rated-health)
- Vergleich der Inflammationsmarker zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe
- "Major Adverse Cardiac Events" (MACE) bestehend aus Tod, nicht letalem Herzinfarkt und kardiovaskulär bedingter Krankenhauseinweisung
- Vergleich der Inflammationsmarker zwischen geimpften und ungeimpften Probanden
- Vergleich der HRV zwischen geimpften und nichtgeimpften Probanden
- Nachweis eines verminderten Abfalls der HRV durch Senkung der Inflammationslast (SDNN aus 24-Stunden-EKG)

12 Methodik

Studiendesign:

Prospektive, zweiarmige, offene, kontrollierte (Kontrollgruppe ohne Intervention), randomisierte (Brief-Randomisierung), parallele, monozentrische Phase-II- Studie.

Etablierung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees (3 Spezialisten der Fachrichtung Sportwissenschaften, Biometrie und Innere Medizin), die nicht an der Planung der Studie beteiligt sind. Verfahrensregeln sind in einer SOP niedergelegt.

13 Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer

Geplante Fallzahl:	400
gescreente Prüfungsteilnehmer	1156
eingeschlossene Prüfungsteilnehmer	96
randomisierte Prüfungsteilnehmer	96
Drop-outs; s. auch statist. Bericht	1

Siehe CONSORT-Flussdiagramm unter 21.2

14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Alter 60 - 75 Jahren
- < als dreimal pro Woche gezielte körperliche Bewegung
- schriftliche Einwilligungserklärung des Probanden

Ausschlusskriterien

- relevante, behandlungsbedürftige Herzerkrankungen
- Behandlung mit β -Blockern
- Behandlung mit Statinen
- Gabe von Immunsuppressiva
- Gabe anti-inflammatorischer Medikamente
- hämatologische Grunderkrankungen
- Alkoholabusus, Drogenmissbrauch
- Diabetes mellitus
- Teilnahme an einer Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen Bestandteil des Arzneimittels

- Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte persistierende Erhöhung der Transaminasen im Serum sowie Cholestase
- Bestehende Myopathie
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Fehlen einer aktuellen augenärztlichen Untersuchung in den letzten 12 Monate vor potentielltem Studieneinschluss
- Bekannte Linsentrübung

15 Informationen über Testprüfpräparate

Dosis: 1x40-80mg Steigerung nach Kontrolle auf Nebenwirkungen

Art der Verabreichung: p.o.

Chargennummern: Medikation ist Handelsware der hauseigenen Universitäts-Apotheke gewesen.

16 Dauer der Anwendung

Individuell 2 Jahre

17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Nicht zutreffend

18 Evaluationskriterien

18.1 Wirksamkeit

Vergleich der Herzfrequenzvariabilität mit zweiseitigem t-Test und p-Wert. Effektmaß: Mittlere SDNN aus dem 20-MinutenEKG

18.2 Sicherheit

Erfassung von Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis Studienende (individuell 4 Wochen nach Visite 6, d.h. 2 Jahre +4 Wochen) von folgenden Parametern:

- Unerwünschte Ereignisse (AE)
 - Terminologie nach CTCAE
 - Schweregrad nach MedDRA Kodierungssystem
 - Zeitlicher Verlauf
 - Ergriffene Maßnahmen
 - Ausgang
 - Kausalität mit der studienspezifischen Maßnahme
 - Erfüllung von SAE-Kriterien
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)
 - Meldung an den Sponsor innerhalb von 24h mit folgenden Minimalangaben:
 - Nummer des Prüfzentrums • Probandennummer, Randomisierungsnummer, Geburtsdatum, Geschlecht • Berichtsart (Report Type) • Beschreibung des SAE in medizinischer Terminologie • Verdacht auf Zusammenhang mit der Studienbehandlung (Assesment of causality) • Name, Adresse, Telefonnummer des Prüfarztes (Investigator)
- Nebenwirkungen (AR)
- Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAR)
- Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen (SUSAR)
- Unerwartete Nebenwirkungen

19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Zielgrößen

Hauptziel der Studie ist der Nachweis eines Unterschiedes in den SDNN-Werten (SDNN ermittelt aus 20 minütigem EKG-Streifen nach 20 minütigen Ruhephase des Probanden im Liegen) in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am Ende eines Behandlungsintervalls von 2 Jahren. Sekundäre Zielkriterien nach 1 und 2 Jahren auszuwerten sind: a) die Lebensqualität, gemessen als subjektive Bewertung des Gesundheitszustandes (Selbsteinschätzung SF 36), b) Absenkung von Inflammationsmarkern (IL-6, IL-10, BNP, hochsensitives CRP, sTNFR1/2) in der Interventionsgruppe, c) geringere Häufung von "Major Adverse Cardiac Events" (MACE) bestehend aus Tod, nicht letalem Herzinfarkt und kardiovaskulär bedingter Krankenhauseinweisung, d) niedrigere Inflammationsparameter (IL-6, IL-10, BNP, hochsensitives CRP, sTNF-R1/2) bei den geimpften Probanden, e) eine höhere HRV bei den geimpften Probanden und f) der verminderte Abfall der SDNN aus dem 24-Stunden-EKG in der Behandlungsgruppe.

Fallzahlschätzung

Die Annahmen zu den erwarteten Mittelwerten und Standardabweichungen der lnSDNNWerte der unbehandelten Kontroll-Gruppe sind unpublizierten Zwischenauswertungen der in Halle angesiedelten epidemiologischen CARLA-Studie („Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle“) entnommen: In der Kontrollgruppe würde sich nach 2 Jahren eine mittlere ln-transformierte SDNN (ln SDNN) von 3,5 ms, in der Kombinationsgruppe nach 2 Jahren Intervention eine mittlere lnSDNN von 3,7 ms ergeben, jeweils mit einer Standardabweichung von 0,55 ms. Dies entspricht einer um 22% höheren SDNN nach 2 Jahren. Ein t-Test zum 5%-Niveau (zweiseitig) wird diesen Unterschied mit 90%-iger Wahrscheinlichkeit entdecken. Insgesamt sollen 400 Probanden in diese Studie eingeschlossen werden. In der Fallzahlplanung ist ein moderater Drop-Out von ca. 20% (konstant über alle Gruppen) bereits berücksichtigt.

Auswertung

Definition von Auswertungskollektiven

Für die Auswertung wird eine "intention-to-treat" (ITT) und eine "per-protocol" (PP) Population definiert. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Probanden. Die PP-Population umfasst als Teil der ITT-Population solche Probanden, bei denen die Interventionsmaßnahmen laut Studienprotokoll durchgeführt und die primäre Zielgröße zur 2-Jahresuntersuchung gemessen werden konnten. Der konfirmatorische Nachweis des Studienziels basiert auf der ITT-Population, wobei bei fehlenden Werten des Zielparameters die LOCF-Methode ("last observation carried forward") verwendet wird.

Geplante Analysemethoden

Die Auswertung gliedert sich in die Beschreibung der Interventionsgruppe hinsichtlich wesentlicher prognostischer Faktoren, die konfirmatorische Auswertung des primären Endpunkts sowie weitere explorative Auswertungen hinsichtlich der sekundären Endpunkte. Es wird ein zweiseitiger t-Test zum Vergleich der Kontrollgruppe mit der Zweifachinterventionsgruppe nach „intention-to-treat“ durchgeführt (vgl. unten). Die Effekte in den sekundären Zielgrößen Belastbarkeit, subjektive Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes sowie die „major adverse cardiac events“ (MACE) werden mit geeigneten statistischen Maßzahlen beschrieben und ausgewertet. Baseline- und alle weiteren erhobenen Daten werden deskriptiv ausgewertet.

Zwischenauswertungen

Es sind keine Zwischenauswertungen geplant.

Endauswertung

Die Endauswertung erfolgt nach Abschluss des vierwöchigen Nachbeobachtungsintervalls des letzten in die Studie eingeschlossenen Probanden.

20 Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Im Rahmen dieser offenen, kontrollierten, zweiarmigen, prospektiven, monozentrischen, randomisierten Phase-II-Studie sollte der Frage nachgegangen werden, ob durch Senkung der Inflammationslast durch die anti-inflammatorischen Maßnahmen Verabreichung von Fluvastatin und regelmäßige gezielte körperliche Betätigung das kardiale Altern, abgebildet als Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität (ln SDNN), bei herzgesunden älteren Probanden verlangsamt werden kann. Primäre Zielgröße war der SDNN (ln-transformiert) aus 20-minütiger EKG-Aufzeichnung 2 Jahre nach Randomisation. Sekundäre Zielgrößen waren SDNN (ln-transformiert) aus dem 24-Stunden-EKG, Inflammationsmarker (IL-6, IL-10, BNP, sTNF-R1/2 und hochsensitives CRP), "Major Adverse Cardiac Event" (MACE) und Lebensqualität anhand des SF-36 jeweils nach 1 und 2 Jahren, die beiden erstgenannten auch in den Subgruppen mit und ohne jährliche Grippeimpfung.

Die geplante Fallzahl von 400 Probanden, 200 je Gruppe, wurde nicht erreicht. Wegen unzureichender Rekrutierung konnten im Prüfzentrum lediglich 96 Probanden, 48 je Gruppe, randomisiert werden. Ein Proband der Behandlungsgruppe wurde aufgrund eines Screeningfehlers noch vor Therapiebeginn wieder ausgeschlossen. Kein weiterer Proband verletzte Aufnahmekriterien, so dass die übrigen Probanden, 48 in der Kontroll- und 47 in der Behandlungsgruppe, sowohl die Safety- als auch die ITT-Population für Sicherheits- bzw. Wirksamkeitsanalyse bildeten. Die Bedingungen für die Auswertbarkeit „per protocol“, d.h. erhobene primäre Zielgröße zur 2-Jahresuntersuchung und in der Behandlungsgruppe mindestens 95% der protokollgemäß geforderten Tage zu den Visiten 4 und 6 mit protokollgemäßer Studienintervention, erfüllten 43 Probanden in der Kontroll- und 22 in der Behandlungsgruppe. 31 der 95 Probanden, 9 in der Kontroll- und 22 in der Behandlungsgruppe, beendeten die Therapie/Studie nicht regulär, in der Kontrollgruppe hauptsächlich wegen nicht mehr gegebener Studienteilnahmevoraussetzungen (6) und in der Behandlungsgruppe am häufigsten wegen Nebenwirkungen der Prüfmedikation (11), nicht mehr gegebener Voraussetzungen für die Studienteilnahme (9) und zurückgezogenen Einverständnisses (8).

Die ITT/Safety-Population bestand aus 25 Männern und 23 Frauen im Alter von 61 bis 74 Jahren (Median 66.0 Jahre) in der Kontrollgruppe sowie 28 Männern und 19 Frauen im Alter von 60 bis 74 Jahren (Median 67.0 Jahre) in der Behandlungsgruppe. Zu Baseline lag der ln SDNN aus 20-minütigem EKG-Streifen im Mittel \pm STD bei 3.94 ± 0.45 in der Kontroll- und 4.04 ± 0.48 in der Behandlungsgruppe; der ln SDNN aus 24-Stunden-EKG bei 4.84 ± 0.29 in der Kontroll- und 4.94 ± 0.21 in der Behandlungsgruppe.

Der primäre Endpunkt, ln SDNN aus 20-minütigem EKG-Streifen nach 2 Jahren, wurde für die konfirmatorische ITT-Analyse bei 3 und 2 Probanden in Kontroll- bzw. Behandlungsgruppe mittels LOCF ersetzt; die Anzahl fehlender Werte wurde damit auf 2 in der Kontroll- und 7 in der Behandlungsgruppe verringert. Der ln SDNN (20 min) war nach 2 Jahren im Mittel \pm STD 3.99 ± 0.56 in der Kontroll- und 3.95 ± 0.46 in der Behandlungsgruppe. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen von -0.04 mit 95% CI $[-0.266, 0.176]$ war statistisch nicht signifikant (zweiseitiger t-Test, $\alpha=5\%$, $t=-0.40$, $p=0.687$, ITT mit LOCF n valide=86 von 95). Die zusätzlichen Analysen, mit Adjustierung nach den Ausgangswerten und PP, lieferten ähnliche Ergebnisse bzw. einen mittleren Gruppenunterschied von -0.16 mit 95% CI $[-0.437, 0.108]$, wobei der ln SDNN in der Kontrollgruppe im Mittel 4.01 ± 0.56 und in der Behandlungsgruppe 3.84 ± 0.43 war. Bei der Fallzahlschätzung war von einem mittleren Unterschied zwischen den Gruppen von 0.2 ausgegangen worden mit einem mittleren ln SDNN nach 2 Jahren von 3.5 in der Kontroll- und 3.7 in der Behandlungsgruppe mit jeweils 0.55 STD. Bei der Interpretation des tatsächlich gefundenen, geringen Unterschieds (und dessen Richtung) ist neben der insgesamt zu niedrigen Fallzahl auch die schlechte Compliance der Behandlungsgruppe (mit 22 von 47 „per protocol“ auswertbaren Probanden) in Betracht zu ziehen.

20.2 Ergebnisse Sicherheit

AEs hatten 38 von 48 Probanden in der Kontroll- und 43 von 47 Probanden in der Behandlungsgruppe. Das häufigste AE war grippeähnliche Erkrankung bei 7 und 12 Probanden in der Kontroll- bzw. Behandlungsgruppe, in letzterer gefolgt von aufgetriebenem Bauch bei 6 Probanden. Schwere AEs waren Pneumonie, chronische lymphatische Leukämie, Kolonkarzinom, Gallenblasenkarzinom, Synkope, Hirnnervenerkrankung, hypertensive Krise, Hypertonie und Bandscheibenprotrusion (je 1) in der Kontrollgruppe sowie Myopie und Tinnitus (bei ein und demselben Probanden), Myokardinfarkt, Vorhoffthrombose, Cholelithiasis und Appendektomie (je 1) in der Behandlungsgruppe. Für kein AE wurde ein Zusammenhang mit der Studienintervention als sicher bewertet und für keines der schweren AEs als wahrscheinlich oder möglich. AEs mit wahrscheinlichem oder möglichem Zusammenhang (19 bzw. 23) waren aufgetriebener Bauch (7 AEs bei 5 Probanden), erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (4), Kopfschmerz (3), Tinnitus, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie und Pruritus (je 2), Durchschlafstörung, Schlafstörung, Schwindelgefühl, Gesichtsfelddefekt, Sehverschlechterung, Stuhldrang, gastrointestinale Hypomotilität, Gallenkolik, Medikamentenausschlag, Lividität, Knochenschmerzen, Myalgie, Osteoarthrose, Schmerz in einer Extremität, Ermüdung, peripheres Ödem, Gelenkverstauchung und Kontusion (je 1). Es kam zu insgesamt 10 SAEs (Fieber und Amaurosis fugax; Kolonkarzinom, Gallenblasenkarzinom, Lymphadenopathie, Karpaltunnelsyndrom, Synkope, Hirnnervenerkrankung, hypertensive Krise und Bandscheibenprotrusion) bei 9 von 48 Probanden in der Kontrollgruppe und insgesamt 6 SAEs (Myokardinfarkt und Nasenpolypen; Vorhofflimmern, Cholelithiasis, Deformität des Fußes und Appendektomie) bei 5 von 47 Probanden in der Behandlungsgruppe, keines mit als sicher, wahrscheinlich oder möglich bewertetem Zusammenhang mit der Studienintervention.

20.3 Schlussfolgerung

In Rahmen dieser Studie konnte weder eine Verlangsamung des kardialen Alterns in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden, noch deuteten sich Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Inflammationsmarkern, MACE oder Lebensqualität an. Als eine der möglichen Ursachen dafür ist die mangelnde Compliance in der Behandlungsgruppe in Bezug auf die Studienintervention zu berücksichtigen.

21 Anhänge

Nicht zutreffend

21.1 Liste Prüfer/Prüfstellen

Siehe Kap. 6 und 7

21.2 CONSORT Flow Diagramm

Hinweis: Das Flow Diagramm und eine Empfehlung des CONSORT-Statements sind für die Synopse nicht verpflichtend.

