

Studientitel: CREATIVE-AF Study

Impact of irbesartan on oxidative stress and C-reactive protein levels in patients with persistent atrial fibrillation

Controlled clinical trial to investigate the efficacy of angiotensin 11-antagonist irbesartan on oxidative stress and adhesion molecules in persistent atrial fibrillation

Prüfsubstanz: Irbesartan (Aprovel EU/1/97/046/022)

Eudra-CT Nummer: 2007-003262-17

Register-Nummer: AG-1-2007

Kurzbezeichnung: CREATIVE-AF

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Final 1.0 / Datum: 17.10.2013

Sponsor der klinischen Prüfung:

Otto-von-Guericke-Universität
Medizinische Fakultät
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
vertreten durch den Dekan
Prof. Dr. med. Hermann Rothkötter

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:

Prof. Dr. med. Andreas Götte

Autor des Abschlussberichtes:

Martina Beckmann Projektmanager +49 391 67 24780 / +49 391 67 15898

Studienbeginn – Studienabschluss

05.06.2009 – 30.09.2010

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 / Vertreter

Prof. Dr. med. H. Rothkötter

Rothkötter Magdeburg, 10.10.13
Name, Titel Ort, Datum

Leiter der Klinischen Prüfung
/ Hauptprüfer
Prof. Dr. med. A. Götte

[Signature] Magdeburg, 16.10.2013
Name, Titel Ort, Datum

Biometriker

Prof. Dr. rer. nat. S. Kropf

[Signature] Magdeburg, 18.10.2013
Name, Titel Ort, Datum

Projektmanager

Martina Beckmann

Martina Beckmann Magdeburg 18.10.2013
Name, Titel Ort, Datum

Titel der Studie	Creative-AF-Study
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG: Prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, zweiarmige klinischen Phase-II Studie im Cross-over-Design. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt
Sponsor / Vertreter	Otto-von-Guericke-Universität, Med. Fakultät Vertreten durch den: Dekan Prof. Dr. med. Hermann-Josef Rothkötter Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg Tel.: 0391- 67-13600 Fax : 0391-67-13630 Email: hermann-josef.rothkoetter@med.ovgu.de
Leiter der klinischen Prüfung	Prof. Dr. med. Andreas Götte Katholisches Krankenhaus St. Vincent 33098 Paderborn, Am Busdorf 2 Tel.: 05251-86-1651 Fax: 05251-86-1652 Email: andreas.goette@med.ovgu.de
Prüfer in verschiedenen Zentren	<p>1. Magdeburg Otto-von-Guericke-Universität, Med. Fakultät Prof. Dr. med. A. Götte Klinik für Kardiologie Leipziger Strasse 44 39120 Magdeburg Tel.: 391-671-3225 Fax: 0391-671-3202 E-Mail: andreas.goette@med.ovgu.de</p> <p>2. Homburg Prof. Dr. med. C. Mewis Klinik für Innere Medizin III 66421 Homburg/Saar Tel.: 068 41/ 162 33 72 o. 068 41/16 22 33 68 E-Mail: mewis@med-in.uni-saarland.de</p> <p>3. Bielefeld Prof. Dr. med. C. Stellbrink Städt. Kliniken Bielefeld 33604 Bielefeld, Teutoburger Strasse 50 Tel. : 05 21/581 34 01 oder 05 21/581 34 00 Fax: 05 21/581 34 99 E-Mail: christoph.stellbrink@sk-bielefeld.de</p> <p>4. Hildesheim Prof. Dr. med. J. Tebbenjohanns STK Hildesheim 31134 Hildesheim, Weinberg 1 Tel.: 051 21/89 43 15 Fax: 05121/89 47 81 E-Mail: j.tebbenjohanns@stk-hildesheim.de</p> <p>5. Mainz PD Dr. med. Felix Gramley II. Medizinische Klinik und Poliklinik Johannes Gutenberg-Universität Mainz 55131 Mainz, Langenbeckstraße 1 Tel.: 061 31/ 17 36 96 E-Mail: weiss@2-med.klinik.uni-mainz.de</p>

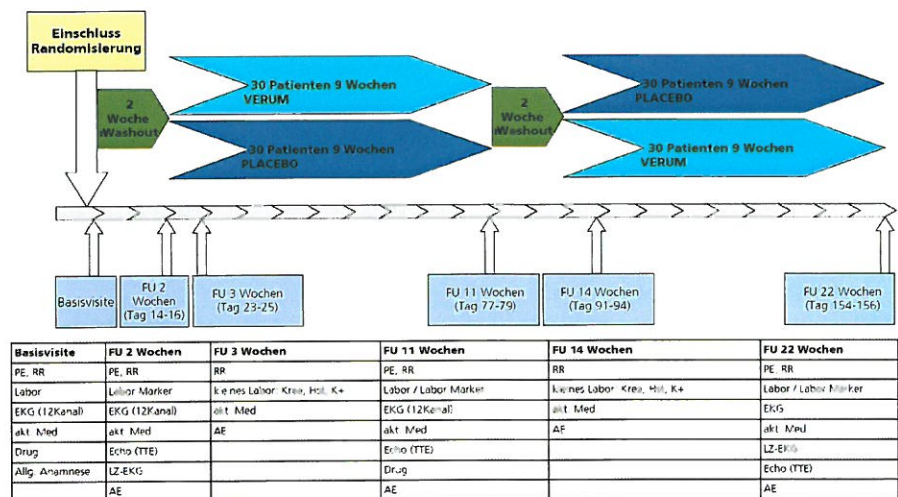
	<p>6. Greifswald Dr. med. Matthias Busch Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Zentrum für Innere Medizin Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B 17475 Greifswald; Friedrich Loeffler- Straße 23 a Telefon: 03834 86-6656 Fax: 03834 86-6657 Email: InnereB@uni-greifswald.de</p> <p>7. Mühldorf Dr. Norbert Schön Internist-Kardiologie – Angiologie 84453 Mühldorf a. Inn; Tögingerstr. 27 Telefon: 0 86 31 / 18 411 411 Fax: 0 86 31 / 18 411 444 Email: info@herz-gefaesse.de</p> <p>8. Ludwigsburg PD Dr. med. Ralph Bosch Kardiologische Praxis 71634 Ludwigsburg; Asperger Straße 48 Tel.: 0741 94200 Fax: 0741 942020 Email: ralph.bosch(at)kardio-praxis-lb.de</p>
Studienzentren:	<p>1. Magdeburg Otto-von-Guericke-Universität, Med. Fakultät Klinik für Kardiologie Leipziger Strasse 44 39120 Magdeburg</p> <p>2. Homburg Klinik für Innere Medizin III 66421 Homburg/Saar</p> <p>3. Bielefeld Städt. Kliniken Bielefeld 33604 Bielefeld, Teutoburger Strasse 50</p> <p>4. Hildesheim STK Hildesheim 31134 Hildesheim, Weinberg 1</p> <p>5. Mainz II. Medizinische Klinik und Poliklinik Johannes Gutenberg-Universität Mainz 55131 Mainz, Langenbeckstraße 1</p> <p>6. Greifswald Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Zentrum für Innere Medizin Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B 17475 Greifswald; Friedrich Loeffler- Straße 23 a</p> <p>7. Mühldorf Internistische Praxis Kardiologie – Angiologie 84453 Mühldorf a. Inn; Tögingerstr. 27</p> <p>8. Ludwigsburg Kardiologische Praxis 71634 Ludwigsburg; Asperger Straße 48</p>
Veröffentlichung der Studie (Reference)	Die Studie konnte nicht ausgewertet werden und wurde aus dem Grund nicht veröffentlicht.
Studienzeitraum	05.06.2009 – 30.09.2010

Studienziele	Blockierung von Angiotensin II Typ 1 Rezeptoren sollte systemische Spiegel von oxidativen Stress-Markern / Adhäsionsmolekülen um mehr als 25% im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern verringern
Primärer Zielparameter	Reduktion systemischer oxidativer Stressmarker und Adhäsionsmoleküle (hsCRP, ICAM, VCAM, MCP-1, vWF, TGFβ1, TNF-α, Interleukin-6, 8iso ProstaglandinF2α)
Sekundäre Zielparameter	Anzahl der zerebrovaskulären Ereignisse, Anzahl der zwischenzeitlichen Arztbesuche aus kardiovaskulären Gründen ohne Hospitalisierung, Anzahl der Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen, GFR
Studiendesign	<p>Diese Studie war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, zweiarmlige klinische Phase-II Studie im Cross-over-Design. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt.</p> <p>Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmie in der klinischen Praxis. Neben einer direkten Beeinträchtigung der kardialen Funktion ist Vorhofflimmern zu dem eine der wesentlichen Ursachen für Schlaganfälle und zerebrale Embolien. Ein bislang anerkanntes pathophysiologisches Konzept des Vorhofflimmerns basiert auf der Vorstellung, dass Vorhofflimmern durch das gleichzeitige Vorhandensein multipler atrialer Reentry-Kreise aufrechterhalten wird. Die hierdurch hervorgerufene ungeordnete elektrische atriale Aktivierung verhindert eine geordnete mechanische Vorhofkontraktion. Bislang übliche Antiarrhythmika (Antiarrhythmika der Klasse I und III) sind häufig leider ineffektiv bzw. besitzen ein erhebliches Risiko für proarrhythmische Nebenwirkungen, wodurch diese Therapiemöglichkeit erheblich limitiert ist.</p> <p>Veränderungen der intra- und interatrialen Erregungsleitung sind häufig durch vorbestehende strukturelle Umbauprozesse im Vorhofmyokard bedingt. Li D et al. (1999) konnten in Experimenten an linksherzinsuffizienten Tieren zeigen, dass die Zunahme der atrialen Interzellularsubstanz (Vorhoffibrose) eine homogene Erregungsleitung verhindert und darüber hinaus zur Abnahme der Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit bzw. zu Blockierungen von Erregungsfronten führen kann. Atriale Fibrosierungen bilden so ein „arrhythmogenes Substrat“, welches das Auftreten von anhaltenden Episoden von Vorhofflimmern begünstigt. Die Bedeutung dieser experimentellen Befunde wird durch epidemiologische Untersuchungen unterstützt, denn der Zusammenhang von verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen (wie Herzinsuffizienz, art. Hypertonus etc.) und Vorhofflimmern ist seit vielen Jahren bekannt (Furberg et al. 1994; Benjamin et al. 1995). In eigenen Untersuchungen am humanen Vorhofgewebe konnten wir zeigen, dass das Angiotensin-Converting Enzym (ACE) als membrangebundene Ektopeptidase bei Vorhofflimmern vermehrt atrial exprimiert wird (Goette et al. 2000). Die ACE-Expression wurde hierbei auf Proteinebene in atrialen Gewebeproben von Patienten mit chronisch persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern bestimmt. Parallel zur vermehrten ACE-Expression fand sich ein vermehrter Gehalt der aktivierten (phosphorylierten) MAP Kinasen in Fibroblasten. Bislang sind Angiotensin II Rezeptor Blocker für die Behandlung eines erhöhten Blutdrucks oder zur Entlastung des Herzens bei Herzleistungsschwäche eingesetzt worden. Aufgrund der nun bekannten Wirkungen auf die Herzvorhöfe mit möglicher Verringerung von Stoffwechsel-stresses, Narbengewebe- und</p>

Blutgerinnselbildung erschien es möglich, dass Angiotensin II Rezeptor Blocker den Gewebestoffwechsel günstig beeinflussen und dadurch das Auftreten von Vorhofflimmern verhindern können. Bislang konnte diese Annahme durch Tierexperimente und ersten Analysen früherer Studien gestützt werden. Hierbei konnte unter anderem klar gezeigt werden, dass Vorhofflimmern zu einer Angiotensin II-abhängigen vermehrten Bildung von Adhäsionsmolekülen im atrialen Endokard führt. Diese Reaktion scheint ein initialer, und damit essentieller Schritt, der atrialen Thrombogenese zu sein.

Das Ziel der CREATIVE-Studie war es, die Wirksamkeit von Irbesartan (Angiotensin II Rezeptor Blocker) zur Verringerung des Gewebestresses bei anhaltendem Vorhofflimmern zu untersuchen. Zur Beurteilung des Gewebestresses und der Thrombogenität dienen Faktoren (hsCRP, ICAM, VCAM, MCP-1, vWF, TGFβ1, TNF-α Interleukin-6, 8isoProstaglandinF2α), die aus venösen Blutproben gemessen werden.

Um eine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit zu bekommen, war eine Behandlung von Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern mit Irbesartan und mit einem Placebo vorgesehen. Entsprechend des Studiendesigns erfolgte die Behandlung jedes Patienten im "Cross over", wodurch ein intraindividueller Vergleich möglich werden sollte. Die Behandlungsdauer mit Irbesartan und Placebo waren jeweils 60 Tage. Die Reihenfolge der Substanzen (Irbesartan/Placebo) erfolgte randomisiert und doppelblind. Der Ablauf der Studie ist im Ablaufplan unten dargestellt.



PE: Physical Examination - körperliche Untersuchung
 RR: Blutdruck - Mittelwert aus zwei Messungen
 Labor: Na+, K+, Kreatinin, Harnstoff, Kreatininase, Transaminasen, TSH, Quick/INR, hsCRP
 Labor Marker: hsCRP, ICAM, VCAM, MCP-1, vWF, TGFβ1, TNFα, Interleukin-6, 8isoProstaglandinF2α
 akt. Med: Medikationsanamnese
 AE: Adverse Event - Anamnese
 Drug: Treatment allocation (Ausgabe Studienmedikation)

Einschlusskriterien: Alle Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern (>2 Monate), einem CHADS2 Score ≥ 2, die älter als 18 Jahre sind. Die Herzrhythmusstörung mußte in einem EKG dokumentiert worden sein. Es durften keine Ausschlusskriterien für diese Studie vorliegen.

Studiendurchführung: Die Einnahme einer Studienmedikation erfolgte täglich (1 bis 2 Tabletten Irbesartan a 150 mg oder 1 bis 2 Tabletten Placebo). In der ersten Woche nach Einschluss in die Studie wurde jeweils nur eine Tablette der Studienmedikation pro Tag

	<p>eingegenommen. Nach 7 Tagen erfolgte eine laborchemische Kontrolle der Nierenfunktionsparameter. Falls der Kreatininwert um weniger als 20% angestiegen war, erfolgte eine Erhöhung der Studienmedikation auf zwei Tabletten pro Tag. Nach 60 Behandlungstagen wurde venöses Blut zur Bestimmung der Gewebestressfaktoren /Adhäsionsmoleküle etc. asserviert. Anschließend erfolgte die zweite Behandlungsphase mit Wechsel der Studientabletten. Nach 60 Tagen wurde dann die Blutabnahme wiederholt (Details siehe in oben stehendem Ablaufplan).</p> <p>Studiendauer: Die Dauer der Studie war für jeden Patienten nach seinem Einschluss auf 154-156 Tage (5 ½ Monate) begrenzt.</p>
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>PR 01 Irbesartan, 150 mg,Tablette, Aprovel EU /1/97/046/022 Durch Amendment 1 (25.09.2008) geändert: Irbesartan verkapselt, gleiche Dosierung</p>
Behandlung/Intervention	<p>Die Einnahme einer Studienmedikation erfolgte täglich (1 bis 2 Tabletten Irbesartan a 150 mg oder 1 bis 2 Tabletten Placebo). In der ersten Woche nach Einschluss in die Studie sollte jeweils nur eine Tablette der Studienmedikation pro Tag eingenommen werden. Nach 7 Tagen erfolgte eine erneute Vorstellung beim Studienarzt. Der Arzt entscheidet dann auch anhand von Blutwerten (Nierenretentionswerte), ob die Medikation auf zwei Tabletten pro Tag gesteigert werden kann. Nach 60 Behandlungstagen wurde eine Blutprobe aus einer Armvene entnommen, um die Gewebestresswerte zu bestimmen. Anschließend erfolgte die zweite Behandlungsphase mit Wechsel der Studientabletten. Nach 60 Tagen wurde dann die Blutabnahme wiederholt. Insgesamt finden nach der Einschlussuntersuchung fünf weitere Untersuchungstermine im Studienzentrum statt. Die Abweichungen dürfen höchstens zwei Tage betragen. Neben den Blutabnahmen erfolgten innerhalb der Studie ansonsten eine körperliche Untersuchung, EKG Aufzeichnungen, ein Langzeit-EKG in jedem Behandlungsabschnitt sowie am Studienanfang und Studienende ein Herzultraschall.</p> <p>Die Dauer der Studie war für jeden Patienten nach seinem Einschluss auf 154-156 Tage (5 ½ Monate) begrenzt.</p>
Vergleichsbedingung/ Medikation	<p>PL 01 Placebo zu PR 01 Tablette Durch Amendment 1 (25.09.2008) geändert: Placebo verkapselt</p>
Gesamtzahl Patienten	Geplante Fallzahl 60 randomisierte Patienten:20
Studienpopulation	Für die hier beschriebene Studie erfolgte eine umfassende GCP-Inspektion gemäß § 64 Abs. 1 AMG und § 15 Abs. 1 GCP-V, im Rahmen einer länderübergreifend koordinierten Überwachung. In diesem Zusammenhang wird auf die Zusammenfassung am Ende des Abschlussberichtes verwiesen.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit persistierendem / permanentem Vorhofflimmern (> 2 Monate) - CHADS2 Ergebnis : 2:2 - Alter 18 - Patient mündlich und schriftlich durch Arzt aufgeklärt - Schriftliche Einwilligung des Patienten - Patienten, die voraussichtlich ausreichende Compliance im Anschluss an die Studie zeigen, sind Protokoll - Patienten müssen sich verpflichten, 154-156 Tage am

	<p>klinischen Follow-up teilzunehmen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die geistig und sprachlich in der Lage sind, das Ziel der Studie und die damit verbundenen Risiken und Nutzen der Behandlung zu verstehen
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - evidente klinische Befunde, die eine temporäre Pause der Therapie mit AT II Antagonisten verhindern - symptomatische Bradykardie - implantierter Herzschrittmacher / Defibrillator - Herzchirurgie oder kardialen Ablation innerhalb der letzten 3 Monate vor Randomisierung - typische Angina pectoris Symptome im Ruhezustand oder in Bewegung - bekannte koronare Herzkrankheit mit Indikation zur Intervention - symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit - linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35 % - Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung - diastolischer Blutdruck > 110mmHg in Ruhe - symptomatische arterielle Hypotonie - bekannte Nierenarterienstenose - Serum Kreatinin > 1,8 mval / l - chronische entzündliche Erkrankung - akute entzündliche Erkrankungen (CRP > 20mg / L) - relevante Leber-oder Lungenerkrankungen - Hyperthyreose klinisch manifestiert mit Labornachweis - bekannte Medikamentenunverträglichkeiten für AT -II-Inhibitoren - Einnahme eines der folgenden Stoffe : AT 1 -Antagonisten l ACE-Hemmer, Statine, Steroide
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	<p>Für die hier beschriebene Studie erfolgte eine umfassende GCP-Inspektion gemäß § 64 Abs. 1 AMG und § 15 Abs. 1 GCP-V, im Rahmen einer länderübergreifend koordinierten Überwachung. In diesem Zusammenhang wird auf die Zusammenfassung am Ende des Abschlussberichtes verwiesen.</p>
<u>Darstellung</u> Wirksamkeit	<p>Für die hier beschriebene Studie erfolgte eine umfassende GCP-Inspektion gemäß § 64 Abs. 1 AMG und § 15 Abs. 1 GCP-V, im Rahmen einer länderübergreifend koordinierten Überwachung. In diesem Zusammenhang wird auf die Zusammenfassung am Ende des Abschlussberichtes verwiesen.</p>
<u>Darstellung der</u> Sicherheit	<p>Für die hier beschriebene Studie erfolgte eine umfassende GCP-Inspektion gemäß § 64 Abs. 1 AMG und § 15 Abs. 1 GCP-V, im Rahmen einer länderübergreifend koordinierten Überwachung. In diesem Zusammenhang wird auf die Zusammenfassung am Ende des Abschlussberichtes verwiesen.</p>
Statistische Methoden:	<p>Wie schon oben erwähnt, erfolgte eine umfassende GCP-Inspektion gemäß § 64 Abs. 1 AMG und § 15 Abs. 1 GCP-V, im Rahmen einer länderübergreifend koordinierten Überwachung. Geplant war eine statistische Auswertung gemäß des folgenden Originalauszugs aus dem Prüfprotokoll:</p> <p>„Methods of Analysis The main analysis is an ANOVA for a 2 + 2 cross-over design with the treatment effect, a period effect, a sequence effect and (random) subject</p>

	<p>effects based on the measurements of the follow-up visits at the end of both treatment periods (weeks 11 and 22, respectively). Estimates for the treatment effects are calculated together with 95 % confidence intervals. Additionally, based on the changes of the parameters with respect to the baseline values, estimates for the ratio of changes with verum versus placebo are determined. Two-sided tests at the level $\alpha = 0.05$ are used with a Bonferroni correction for the different primary variables. Before the analysis, variables are checked for normality and - if necessary – log transformed.</p> <p>In secondary analyses, the effects of possible confounders as gender or age is studied using additional covariates in the ANOVA model.</p> <p>All secondary endpoints are analysed with descriptive methods presenting mean\pmSD or percentages of critical findings.</p> <p>Interim Analysis No interim analysis will be carried out.</p> <p>Sample Size Calculation The analysis of data from previous own studies in this group of patients suggests that for an expected reduction of the oxidative stress parameters of 25 % with respect to placebo and the given sample size of 60, differences between verum and placebo can be found with a power of more than 95% for ICAM, VCAM and MCP, even with Bonferroni correction (but possibly lower power for other variables).</p> <p>Patient selection for analysis The primary analysis will be performed on the full analysis set (intention-to-treat approach). For this approach, last-observation-carried-forward methods will be applied for the replacement of missing values. An analysis with the per-protocol population will be carried out as secondary analysis. “</p> <p>In diesem Zusammenhang wird auf die Zusammenfassung am Ende des Abschlussberichtes verwiesen.</p>
<p><u>ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG:</u></p> <p>Die Creative-AF-Study war Gegenstand einer als GCP-Inspektion gemäß § 64 Abs. 1 AMG und § 15 Abs. 1 GCP-V, im Rahmen einer länderübergreifend koordinierten Überwachung. Die Medizinische Fakultät, Klinik für Kardiologie wurde als Prüfzentrum vom 26.-28.4.2010 inspiziert. Außerdem wurden die Prüfzentren Mainz und Hildesheim, sowie ein beteiligtes CRO in München, von den zuständigen Behörden inspiziert. Die Inspektion des Sponsors schloss die koordinierte Überwachung ab.</p> <p>Die Art und die Vielzahl der in den verschiedenen Einrichtungen festgestellten Mängel waren schwerwiegend und vielfach im Nachhinein nicht behebbar. Deshalb wurde im Ergebnis der Inspektionen dieses länderübergreifend koordinierten Projektes konstatiert, dass die CREATIVE-AF-Studie nicht GCP-konform durchgeführt wurde. Aus diesem Grund wurde laut Anweisung keine Auswertung der Studie bzw. Publikation von Teilergebnissen vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Studie waren somit nicht verwertbar.</p>	