

Studientitel:

Der Einfluss von Telmisartan auf Insulinempfindlichkeit und Fettleber bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Prüfsubstanz: Telmisartan

Eudra-CT Nummer: 2009-015703-13

Kurzbezeichnung: InReTel-Studie

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Final 1.0 / Datum: 24.01.2012

Sponsor der klinischen Prüfung:

Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstrasse 2
09116 Chemnitz

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:

Prof. Dr. med. Ulrich Stölzel

Autoren des Abschlussberichtes:

Dr. rer. nat. Meinhard Mende
Prof. Dr. med. Ulrich Stölzel
Dr. rer. nat. Anett Schmiedeknecht

Studienbeginn – Studienabschluss

Einschluss des 1. Patienten: 25.02.2010
vorzeitiger Abbruch: 23.11.2011

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. U. Schulz Chemnitz 24.01.12
Name, Titel Ort, Datum

Leiter der Klinischen Prüfung
/ Hauptprüfer

Prof. U. Schulz Chemnitz, 24.01.12
Name, Titel Ort, Datum

Biometriker

Dr. R. Rausch Leipzig, 25.01.2012
Name, Titel Ort, Datum

Ggf. weitere
Autoren des
Abschlussberichtes

Dr. A. Smoldebeck Leipzig, 25.01.2012
Name, Titel Ort, Datum

Titel der Studie

Der Einfluss von Telmisartan auf Insulinempfindlichkeit und Fettleber bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Art des Vorhabens

Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IV

Sponsor / Vertreter

Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstrasse 2
09116 Chemnitz

Vertreten durch:

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel
Klinik für Innere Medizin II der Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstrasse 2
D-09116 Chemnitz
Tel.: +49-(0)371-333-33232
Fax: +49-(0)371-333-33224
u.stoelzel@skc.de

Leiter der klinischen Prüfung/Hauptprüfer

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel
Klinik für Innere Medizin II der Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstrasse 2
D-09116 Chemnitz

Hauptprüfer in verschiedenen Zentren

Entfällt

Studienzentrum

Klinik für Innere Medizin II der Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstrasse 2
D-09116 Chemnitz

Veröffentlichung der Studie (Reference)

Current controlled trials: ISRCTN03070108

Studienzeitraum

Datum des Ersteinschlusses: 2010-02-25

Datum der letzten Visite eines Patienten: 2011-09-26

Studienziele

Indikation: Bluthochdruck, Insulinresistenz und Nicht-alkoholische Fettleber

Primäres Ziel der Studie ist es zu prüfen, ob die 6-monatige Einnahme von Telmisartan die Insulinresistenz, gemessen an einem normalisierten / erhöhten $ISI_{Matsuda}$, verbessert.

Sekundär sollen evaluiert werden:

- Verbesserung der Insulinresistenz, gemessen an einem normalisierten / verringerten HOMA-IR
- Verbesserung der arteriellen Hypertonie, gemessen durch 24 h-arterielle-Blutdruckmessung
- Verbesserung der Werte der Leberenzyme (Senkung ALT und γ -GT)
- Verbesserung der Fettleber im Ultraschall
- Absenkung von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, LDL-Cholesterin sowie Erhöhung von HDL-Cholesterin
- Verbesserung der Serumeisenmarker (Ferritin, Eisen, Transferrinsättigung)
- Verbesserung der Fettverteilung bewertet anhand des BMI sowie des Bauchumfangs
- Verbesserung der Harnsäurekonzentration im Serum

Primärer Zielparameter

Normalisierung / Erhöhung des $ISI_{Matsuda}$

Sekundäre Zielparameter

1. Komplementär: Normalisierung / Senkung des HOMA-IR
2. Bewertung der arteriellen Hypertonie durch 24 h-arterielle-Blutdruckmessung
3. Bewertung der Leberenzyme ALT und γ -GT
4. Bewertung der Fettleber im Ultraschall
5. Bewertung der Blutlipidwerte (Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin sowie HDL-Cholesterin)

6. Bewertung der Fettverteilung durch Messung des Bauchumfangs und des BMI nach WHO-Kriterien
7. Bewertung der Serumeisenmarker (Ferritin, Eisen, Transferrinsättigung)
8. Beurteilung der Harnsäurekonzentration im Serum

Studiendesign

Monozentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte, prospektive Phase-IV-Studie im Parallelgruppendesign

Gruppe 1: Telmisartan

Gruppe 2: Standardtherapie bei Hypertonie (ohne Sartane), bevorzugt mit

- Amlodipin oder
- Bisoprolol und / oder Torasemid

Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte:

- Screening
- Visite 1: Einschluss
- Visite 2: 4 Wochen nach Visite 1, Zwischenkontrolle
- Visite 3: 3 Monate nach Visite 1, Zwischenkontrolle
- Visite 4: 6 Monate nach Visite 1, Abschlussuntersuchung

Keine Zwischenauswertungen geplant

Prüfmedikation

Bei dem in dieser Studie verwendeten klinischen Prüfpräparat handelt es sich um Telmisartan (Kinzalmono®; Firma Bayer).

Behandlung / Intervention (Gruppe 1)

40 mg Telmisartan einmal täglich per os; bei guter Verträglichkeit (Kontrolle der Leberenzyme – ALT, AST, γ -GT - und des Blutdruckes) wird die Dosis auf 80 mg Telmisartan erhöht.

Vergleichsbedingung / -medikation (Gruppe 2)

Behandlung der Hypertonie mittels Standardtherapie – entsprechend den Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie - vorzugsweise eine Monotherapie mit dem Kalziumkanalblocker Amlodipin; bei Nichtansprechen oder Unverträglichkeit kann eine Umstellung auf den Betablocker Bisoprolol und/oder das Diuretikum Torasemid erfolgen.

Gesamtzahl Patienten

Geplant: 36 Patienten pro Behandlungsarm, d.h. insgesamt: 72 Patienten;
Gescreent: 19 Patienten
Randomisiert: 5 Patienten
Analysiert: 5 Patienten
Drop-out: keine

siehe auch CONSORT-Diagramm

Studienpopulation

Es wurden 5 Patienten randomisiert:

- 3 in Gruppe 1 - Telmisartan
- 2 in Gruppe 2 – Standardbehandlung (ohne Sartane)

Alle Patienten wurden entsprechend der Randomisierung behandelt.

Es traten keine Prüfplanabweichungen auf.

Die Studie wurde aufgrund nicht erreichbarer Rekrutierung nach Einschluss von 5 Patienten beendet. Daher erfolgte eine rein deskriptive Auswertung in der gesamten Studienpopulation.

Einschlusskriterien

1. Männer und Frauen der Altersgruppe 18 bis 80 Jahre
2. Vorliegen einer arteriellen Hypertonie
 - bei Neudiagnose / unbehandelt: 24-Stundenmittel der arteriellen Blutdruckmessung >130/80 mm Hg
 - bei bereits vorbehandelten (keine Sartane) Patienten: 24-Stundenmittel der arteriellen Blutdruckmessung ≤130/80 mm Hg möglich
3. Nachweis eines erhöhten HOMA-IR > 2
4. Nachweis eines verminderten ISI_{Matsuda} < 4
5. Leberenzyme – ALT und/oder γ-GT – sind erhöht, d.h. liegen außerhalb des Normbereiches und liefern damit einen Hinweis für eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
6. Fettleberstruktur im Ultraschall
7. Ethnische Abstammung: Kaukasier
8. Negativer Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen

9. Der Patient ist in der Lage, die Anforderungen des Studienprotokolls zu verstehen und sich daran zu halten und es ist wahrscheinlich, dass er die Studie wie geplant abschließt.
10. Es liegt eine schriftliche Einwilligungserklärung vor.

Ausschlusskriterien

1. Andere Lebererkrankungen; z.B. Virushepatitis, Hämochromatose,
2. Massiv erhöhte ALT ($\geq 4 \mu\text{kat/l}$), AST ($\geq 4 \mu\text{kat/l}$) sowie γ -GT ($\geq 10 \mu\text{kat/l}$), die auf schwere Leberfunktionsstörungen schließen lassen
3. AST-Aktivität höher als ALT-Enzymaktivität als Indiz für das Vorliegen einer alkoholischen Fettleber (AFLD)
4. Obstruktive Gallenwegserkrankungen, Cholestase
5. Vorbehandlung des Bluthochdrucks mit Sartanen
6. Chronische Infektionserkrankungen bzw. erhöhte CRPKonzentrationen im Serum
7. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem anderen Bestandteil des Prüfmedikamentes
8. Seltene erbliche Fruktose-Intoleranz auf Grund des Sorbitol-Gehaltes des Prüfmedikamentes
9. Bei einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten aufgetretenes angioneurotisches Ödem
10. Vorliegender manifester Diabetes mellitus Typ 2
11. Teilnahme an anderen interventionellen Therapiestudien
12. Schwangere oder stillende Frauen
13. Fertile weibliche Patienten (< 2 Jahre nach der letzten Menstruation) ohne angemessene kontrazeptive Maßnahmen (Implantate, Injektionen, orale Kontrazeptiva, intrauterine Devices – Spiralen etc., vasktomierter Partner) während der Teilnahme an der Studie
14. Mangelnde Kooperationsbereitschaft (Compliance)

Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika

		Randomisationsarm		
		Telmisartan	Standard-Therapie	Gesamt
Geschlecht	männlich	2	2	4
	weiblich	1	0	1
	Gesamt	3	2	5
Alter	Mittelwert \pm SD	51 \pm 7	51 \pm 6	

Tab. 1: Kurzbeschreibung der Studienpopulation

Darstellung der Wirksamkeit

		Telmisartan	Standard-Therapie
Blutdruck	$\leq 130 / 80$ erreicht	1* / 3	0 / 2
	Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert	1† / 3	1 / 2
ISI _{Matsuda}	> 4 erreicht	1 / 3	0 / 2
HOMA	< 2 erreicht	1 / 3	0 / 2

Tab. 2: Senkung des Bluthochdrucks / Veränderung der Insulinresistenz (HOMA-/ Matsuda-Index)

Hinweise:

* Pat. 017: Bereits vorbehandelte Hypertonie ergab bei Studieneinschluss eine 24 h-arterielle Blutdruckmessung von 104 / 71. Im Rahmen der Telmisartan-Behandlung blieben diese Blutdruckwerte stabil.

† Durch Telmisartan-Behandlung verbesserte Pat. 014 seinen Blutdruck (24 h-Mittelwert) von 142 / 92 auf 127 / 84, verfehlte also das Kriterium $\leq 130 / 80$ nur knapp.

Darstellung der Sicherheit

Es wurden einige unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Gruppe 1 (Telmisartan):

1 Patient – Ereignis: Juckreiz mit einem möglichen Zusammenhang zur Therapie

1 Patient – Ereignis: Kreislaufdepression mit einem möglichen Zusammenhang zur Therapie

Gruppe 2 (Standardtherapie):

1 Patient – Ereignis: Bronchitis ohne einen Zusammenhang zur Therapie

1 Patient – Ereignis: Erektionsprobleme mit einem möglichen Zusammenhang zur Therapie

1 Patient – Ereignis: Zehenprellung nach Sturz ohne einen Zusammenhang zur Therapie

In der InReTel-Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf und damit auch keine Todesfälle, keine SARs und keine SUSARs.

Als Sicherheitslaborparameter wurden während der Therapie regelmäßig folgende Werte bestimmt: Nüchtern-Glukose, Kalzium, Kalium, Natrium, AP, AST, Kreatinin, CRP, Gesamteiweiß, HbA1c. Es wurden keine klinisch relevanten Abweichungen von den Laborwerten festgestellt.

Statistische Methoden

Die Studie wird aufgrund nicht erreichbarer Rekrutierung nach Einschluss von 5 Patienten beendet.

Daher erfolgte eine rein deskriptive Auswertung in der gesamten Studienpopulation.

ZUSAMMENFASSUNG:**ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:**

Die Studie wurde aufgrund unzureichender Rekrutierung von Patienten vorzeitig beendet. Aufgrund der geringen Patientenzahl können keine validen Aussagen getroffen werden, ob eine Langzeit-Einnahme von Telmisartan neben seiner blutdrucksenkenden Wirkung, die allerdings über den Beobachtungszeitraum nicht für alle Patienten nachgewiesen werden konnte, auch zu einer Verbesserung von Insulinresistenz und Fettleber führt.

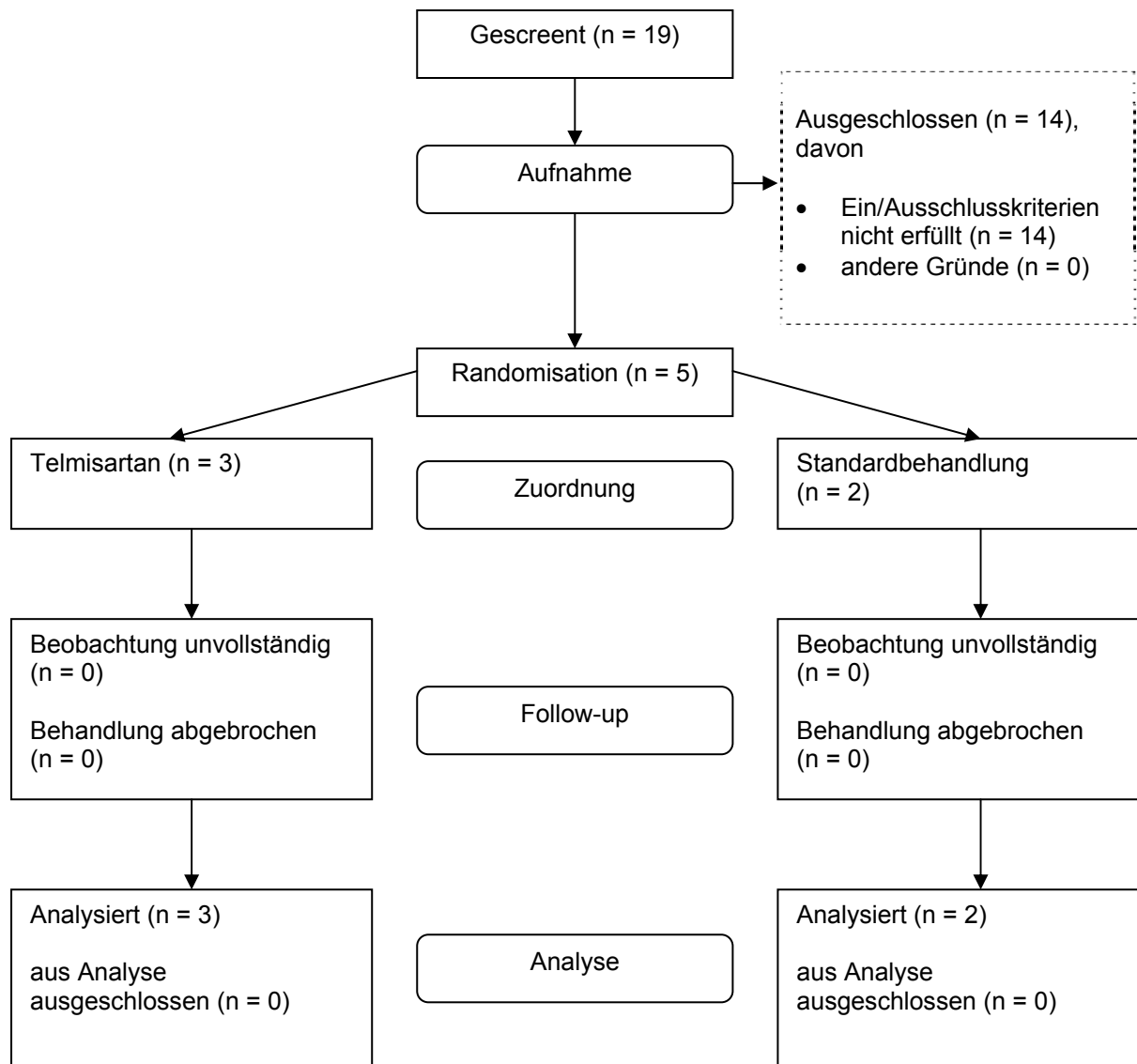
Von 19 gescreenten Patienten konnten nur 5 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es zeigte sich, dass zwar bei vielen Patienten einige Einschlusskriterien erfüllt waren, bei wenigen aber nur die Kombination aller. Darüber hinaus ergab sich bei einigen Patienten, dass alle Einschlusskriterien erfüllt waren, jedoch ein bislang unbekannter Diabetes Typ II (Ausschlusskriterium) vorlag.

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

Alle drei Patienten der Telmisartan-Gruppe konnten vier Wochen (zu Visite 2) nach der Anfangsdosis von 40 mg Telmisartan auf die Dosis von 80 mg umgestellt werden. Die Verträglichkeit war gut (siehe Tab. 6). Es wurden zwei unerwünschte Ereignisse bei Gabe der Prüfmedikation beobachtet mit einem möglichen Zusammenhang zur Prüftherapie. Der Ausgangszustand wurde allerdings in beiden Fällen wieder kurzfristig hergestellt, so dass trotz allem von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann.

SCHLUSSFOLGERUNG:

- Valide Aussagen zur Verbesserung der Insulinresistenz und Fettleber durch Telmisartan können aufgrund der geringen Patientenzahl nicht getroffen werden.
- Sicherheit und Verträglichkeit von Telmisartan waren gut.
- Die Reflektion der Insulinresistenz über HOMA- und Matsuda-Index bereichert das Verständnis von Patienten mit Facetten des Metabolischen Syndroms.

CONSORT Flow Diagramm

Auflistungen der Daten**Baseline Parameter**

Patient	Geburtsjahr	Alter	Einwilligung (Datum)	Geschlecht	Randomisationsarm
005	1966	44	04.05.2010	männlich	Telmisartan
007	1963	47	27.05.2010	männlich	Standard
013	1955	56	11.08.2010	männlich	Standard
014	1953	57	29.09.2010	weiblich	Telmisartan
017	1959	51	11.03.2011	männlich	Telmisartan

Tab. 3: randomisierte Patienten**Zeitlicher Verlauf Einschluss**

Patient	Einwilligung (Datum)	24h-art. Blutdruck- messung (Screening)	Screeninglabor (Datum)	Randomisation (Datum)	Visite 1
005	04.05.2010	20.05.2010	07.05.2010	21.05.2010	25.05.2010
007	27.05.2010	27.05.2010	27.05.2010	02.06.2008	17.06.2010
013	11.08.2010	11.08.2010	11.08.2010	23.08.2010	24.08.2010
014	29.09.2010	19.10.2010	30.09.2010	02.11.2010	02.11.2010
017	11.03.2011	11.03.2011	11.03.2011	23.03.2011	23.03.2011

Tab. 4: Zeitlicher Verlauf Screening – Visite 1**Begleiterkrankungen**

Patient	Randomisationsarm	Begleiterkrankung	Beginn	fortbestehend
005	Telmisartan	--		
014	Telmisartan	Penicillinallergie	?	ja
017	Telmisartan	exokrine Pankreasinsuffizienz	2001	ja
017	Telmisartan	chronisches Schmerzsyndrom	2004	ja
017	Telmisartan	GERD	2008	ja
017	Telmisartan	OSAS	2008	nein
007	Standardtherapie	endogenes Asthma	?	ja
013	Standardtherapie	--		
Anzahl		6		

Tab. 5: Art und Anzahl der Begleiterkrankungen pro Patient

Begleitmedikation

Patient	Arm	Nr.	Begleit-medikation	Beginn	Ende	weiterhin verabreicht	Indikation für	für*
005	Telmisartan		--	--	--	--	--	
014	Telmisartan	1	Godamed	unbekannt		ja	Prophylaxe Schlaganfall	2
014	Telmisartan	2	HCT	unbekannt	2.11.10	nein	art. Hypertonie	2
014	Telmisartan	3	Hoxodura	unbekannt	2.11.10	nein	art. Hypertonie	2
014	Telmisartan	4	Amlodipin	unbekannt	2.11.10	nein	art. Hypertonie	2
017	Telmisartan	1	Amlodipin	2005	23.3.11	nein	art. Hypertonie	2
017	Telmisartan	2	Pangrol	2001		ja	exokrine Pankreasinsuffizienz	2
017	Telmisartan	3	Opipranol	2004		ja	Schmerzsyndrom	2
017	Telmisartan	4	Pantozol	2008		ja	Reflux	2
017	Telmisartan	5	Bisoprolol	2005	23.3.11	nein	art. Hypertonie	2
017	Telmisartan	6	Lisinopril	2005	23.3.11	nein	art. Hypertonie	2
017	Telmisartan	7	Valoron	2004		ja	Schmerzsyndrom	2
017	Telmisartan	8	Fentanyl	2004		ja	Schmerzsyndrom	2
017	Telmisartan	9	HCT	2005	03/2011	nein	art. Hypertonie	2
007	Standard	1	Prednisolon	15.10.10	28.10.10	--	--	1
013	Standard		--	--	--	--	--	
Anzahl		14						

Tab. 5: Art der Begleitmedikation pro Patient

* 1 AE / 2 Begleiterkrankung

Behandlung mit Telmisartan

Patient	40 mg		80 mg		Tage 40 mg	Tage 80 mg
	Beginn	Ende	Beginn	Ende		
005	25.05.2010	21.06.2010	22.06.2010	25.11.2010	28	157
014	03.11.2010	29.11.2010	30.11.2010	02.05.2011	27	154
017	26.03.2011	19.04.2011	20.04.2011	26.09.2011	25	160

Tab. 6: Einnahmedauer 40 bzw. 80 mg Telmisartan

Laborparameter

		Screening										
Gruppe	Pat.-ID	Eisen	Ferritin	Transferrin-sättigung	ALT	γ -GT	Cholesterin	HDL	LDL	Tri-glyceride	AST	Harn-säure
Telmisartan	005	14.6	273	19.0	0.90	1.46	7.3	2.26	4.40	0.92	0.62	434
	014	23.1	134	30.5	0.75	7.04	7.3	0.89	4.69	4.91	0.57	350
	017	13.5	518	23.5	1.00	0.84	5.2	0.78	3.82	1.86	0.68	543
	Mittelwert	17.1	308	24.3	0.88	3.1	6.6	1.31	4.30	2.6	0.62	442
	SD	5.3	195	5.8	0.13	3.4	1.2	0.82	0.44	2.1	0.06	97
Standard	007	14.1	671	22.2	1.03	1.12	5.2	0.79	1.95	5.83	0.77	406
	013	14.6	326	22.6	0.99	1.21	4.9	0.71	1.51	7.62	0.53	465
	Mittelwert	14.4	499	22.4	1.01	1.17	5.1	0.75	1.73	6.7	0.65	436
	SD	0.4	244	0.2	0.03	0.06	0.2	0.06	0.31	1.3	0.17	42
Total	Mittelwert	16.0	384	23.6	0.93	2.3	6.0	1.09	3.3	4.2	0.63	440
	SD	4.0	211	4.2	0.11	2.6	1.2	0.66	1.5	2.8	0.09	72
		Visite 4										
Telmisartan	005	11.5	322	15.7	0.82	1.31	7.3	2.14	4.91	0.92	0.54	396
	014	20.7	182	31.7	0.84	5.02	7.8	0.81	3.4	7.34	0.57	330
	017	26.2	246	47.0	0.48	0.57	4.5	0.9	3	1.46	0.47	413
	Mittelwert	19.5	250	31.5	0.71	2.3	6.5	1.28	3.77	3.2	0.53	380
	SD	7.4	70	15.7	0.20	2.4	1.8	0.74	1.01	3.6	0.05	44
Standard	007	25.9	788	38.9	0.88	1.75	4.3	1.1	2.77	1.67	0.8	374
	013	13.1	243	20.0	0.78	1.15	5.3	0.67	1.56	9.12	0.43	496
	Mittelwert	19.5	515	29.5	0.83	1.45	4.8	0.89	2.17	5.4	0.62	435

	SD	9.1	386	13.4	0.07	0.42	0.7	0.30	0.86	5.3	0.26	86
Total	Mittelwert	19.5	356	30.7	0.76	2.0	5.8	1.12	3.1	4.1	0.56	402
	SD	6.9	246	13.0	0.16	1.8	1.6	0.59	1.2	3.8	0.14	61

Tab. 7: Laborparameter aller randomisierten Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und Visite 4 (Studienende nach 6 Monaten)

Unerwünschte Ereignisse – Beschreibung 1

Patient	Randomisa- tionsarm	UE laufende Nr.	UE Beschreibung	Beginn	Ende	fort bestehend	schwer- wiegend	Schweregrad	UE - Therapie	Ausgang
005	Telmisartan	1	Juckreiz	05.07.2010	12.08.2010	nein	nein	mild	nein	wieder hergestellt
007	Standard- Behandlung	1	Bronchitis	??.10.2010	??.10.2010	nein	nein	moderat	Antibiotika und Prednisolon	wieder hergestellt
013	Standard- Behandlung	1	Erektions- probleme	24.08.2010		ja	nein	mild	nein	noch nicht wieder hergestellt
013	Standard- Behandlung	2	Zehenprellung nach Sturz	08.11.2010	28.11.2010	nein	nein	mild	Kühlung	wieder hergestellt
017	Telmisartan	1	Kreislauf- depression	25.04.2011	25.04.2011	nein	nein	moderat	Infusion	wieder hergestellt
Anzahl		5								

Unerwünschte Ereignisse – Beschreibung 2

Patient	Randomisationsarm	UE laufende Nr.	UE Beschreibung	Kausaler Zusammenhang mit Telmisartan	Maßnahmen in Bezug auf Telmisartan	Kausaler Zusammenhang mit Amlodipin.	Maßnahmen in Bezug auf Amlodipin
005	Telmisartan	1	Juckreiz	möglich	Dosis nicht geändert	nicht möglich	Dosis nicht geändert
007	Standard-Behandlung	1	Bronchitis	nicht möglich	Dosis nicht geändert	nicht möglich	Dosis nicht geändert
013	Standard-Behandlung	1	Erektionsprobleme	nicht möglich	Dosis nicht geändert	möglich	Dosis nicht geändert
013	Standard-Behandlung	2	Zehenprellung nach Sturz	nicht möglich	Dosis nicht geändert	nicht möglich	Dosis nicht geändert
017	Telmisartan	1	Kreislauf-depression	möglich	Dosis nicht geändert	nicht möglich	Dosis nicht geändert

Tab. 8: Unerwünschte Ereignisse (UEs)



Zentrum
für Klinische Studien
Leipzig · KKS

Amendment Nr. 01

Datum der Fassung: 31.08.2010

Status der Fassung: Final 1.0

Zum Prüfplan:
InReTel; final 2.0
Endfassung vom: 07.12.2009

EudraCT-Nr.: 2009-015703-13
ISRCTN03070108

Der Einfluß von Telmisartan auf Insulinempfindlichkeit und Fettleber bei Patienten mit arterieller Hypertonie

InReTel

Studienleitung

Prof. Dr. med. U. Stölzel
Klinik für Innere Medizin II der Klinikum
Chemnitz gGmbH
Flemmingstrasse 2
09116 Chemnitz

Biometrie / Koordination / Datenmanagement

Dr. Meinhard Mende
Dr. Anett Schmiedeknecht
Christiane Schönherr
Zentrum für Klinische Studien Leipzig
Härtelstraße 16-18
04107 Leipzig

Sponsor

Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstrasse 2
09116 Chemnitz

1. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

Prüfplan - Synopse und 4.1 Einschlusskriterien

Ursprünglicher Text:

Männer und Frauen der Altersgruppe 18 bis 70 Jahre

Geänderter Text:

*Männer und Frauen der Altersgruppe 18 bis **80** Jahre*

Grund der Änderung:

Im Rahmen der bisherigen Studiendurchführung fiel auf, dass einige der potentiell infrage kommenden Patienten aufgrund ihres Alters nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die anvisierte Patientengruppe ist i.d.R. nicht mehr erwerbsfähig und hätte somit mehr Zeit für die Durchführung studienspezifischer Maßnahmen, d.h. ist letztlich auch leichter zu motivieren.

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken (siehe Ontarget-Studie, Trancend-Studie).

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmern:

Für die bisher in die Studie eingeschlossenen Patienten kommt es zu keinen Änderungen.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:

Da es die Änderung eines Einschlusskriteriums betrifft, handelt es sich um eine genehmigungspflichtige Änderung nach GCP-V §10: Auswirkungen auf die Sicherheit der betroffenen Personen.

Durch die Änderungen betroffene Dokumente:

Diese Änderung betrifft sowohl den Prüfplan als auch die CRF.

2. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

Prüfplan - Synopse und 4.1 Einschlusskriterien

Ursprünglicher Text:

Leberenzyme – ALT und γ -GT – sind erhöht, d.h. liegen außerhalb des Normbereiches und liefern damit einen Hinweis für eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Geänderter Text:

*Leberenzyme – ALT und **oder** γ -GT – sind erhöht, d.h. liegen außerhalb des Normbereiches und liefern damit einen Hinweis für eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)*

Grund der Änderung:

Im Rahmen der bisherigen Studiendurchführung fiel auf, dass viele der potentiell infrage kommenden Patienten nur nicht eingeschlossen werden können, da eines der Leberenzyme - ALT oder γ -GT – nicht erhöht ist. In der leichteren oder frühen Form der Erkrankung ist aber oft nur einer der beiden Werte erhöht.

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken.

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmer:

Für die bisher in die Studie eingeschlossenen Patienten kommt es zu keinen Änderungen.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:

Da es die Änderung eines Einschlusskriteriums betrifft, handelt es sich um eine genehmigungspflichtige Änderung nach GCP-V §10: Auswirkungen auf die Sicherheit der betroffenen Personen.

Durch die Änderungen betroffenen Dokumente:

Diese Änderung betrifft sowohl den Prüfplan als auch die CRF.

3. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

Prüfplan - Synopse und 3.4 Erwartete Studiendauer

Ursprünglicher Text:

Rekrutierungszeitraum	1 Jahr (von 12/2009 bis 12/2010)
-----------------------	----------------------------------

Geänderter Text:

Rekrutierungszeitraum	3 Jahre (von 02/2010 bis 01/2013)
-----------------------	--

Grund der Änderung:

Aufgrund der schlechten Rekrutierungslage wird eine Verlängerung der Rekrutierungszeit angestrebt. Es wurde von 12 Monaten Rekrutierungszeit bei einer erwarteten Rekrutierungsrate von 6 Probanden pro Monat ausgegangen. Von den anvisierten 72 Patienten konnten innerhalb der ersten 6 Monate (Start der Studie: 18.02.2010) nur 2 Patienten in die Intervention eingeschlossen werden. Unter Berücksichtigung aller mit diesem Dokument darüber hinaus vorgelegten Änderungsanzeigen erscheint dieser Rekrutierungszeitraum realistisch.

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken.

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmer:

Für die bisher in die Studie eingeschlossenen Patienten kommt es zu keinen Änderungen.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:

Da es sich um eine Änderung der Studiendurchführung handelt, ist dies eine genehmigungspflichtige Änderung nach GCP-V §10.

Durch die Änderungen betroffenen Dokumente:

Diese Änderung betrifft den Prüfplan.

4. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

Prüfplan – Flow Chart und 6.3 Beschreibung des Studienablaufes

Ursprünglicher Text:

Visite 2 (Kontrolluntersuchung 4 Wochen +/-7 Tage nach Visite 1)

- Vollständige Anamnese
- Körperliche Untersuchungen
- Körpergewicht und Vitalparameter
- 24-h-Arterielle Blutdruckmessung
- Laborwerte:
 - ALT, AST, γ-GT
- Ggf. Schwangerschaftstest
- Begleiterkrankungen
- Begleitmedikation
- Abfrage nach AEs und SAEs
- Prüfung der Studienmedikation (Rücknahme unverbrauchter und Ausgabe neuer Studienmedikation)

Geänderter Text:

Visite 2 (Kontrolluntersuchung 4 Wochen +/-7 Tage nach Visite 1)

- Vollständige Anamnese
- Körperliche Untersuchungen
- Körpergewicht und Vitalparameter
- einfache Blutdruckmessung
- Laborwerte:
 - ALT, AST, γ-GT
- Ggf. Schwangerschaftstest
- Begleiterkrankungen
- Begleitmedikation
- Abfrage nach AEs und SAEs
- Prüfung der Studienmedikation (Rücknahme unverbrauchter und Ausgabe neuer Studienmedikation)

Grund der Änderung:

Die Studienteilnehmer empfinden die 24h-Blutdruckmessung vor allem nachts teilweise als Belastung, so dass 24h-Messungen, die für die Studie nicht zwingend notwendig sind, zur Erhöhung der Compliance vermieden werden sollten.

Ausreichende Sicherheit der Studienteilnehmer zur Therapie mit Telmisartan bietet neben der Frage der Verträglichkeit, einer Dosis von zunächst 40 mg die Kontrolle der Leberwerte, eine einfache Blutdruckmessung und die gezielte Frage nach hypotonietypischen Symptomen wie z.B. Schwindel und orthostatische Dysregulation. Nachfolgend kann dann ohne weitere Risiken für die Studienteilnehmer die international übliche Zieldosis bei Hypertonie (Ontarget-Studie, Transcend-Studie) von 80 mg pro Tag Telmisartan eingenommen werden.

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken.

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmer:
Für die bisher in die Studie eingeschlossenen Patienten kommt es zu keinen Änderungen; da diese bereits Visite 2 mit der 24 h-Blutdruckmessung durchlaufen haben.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:
Genehmigungspflichtige Änderung nach GCP-V §10: Auswirkungen auf die Sicherheit der betroffenen Personen

Durch die Änderungen betroffenen Dokumente:
Diese Änderung betrifft den Prüfplan, die CRF und die Patienteninformation.

5. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

3.4 Erwartete Studiendauer; 6.2 Screening und Randomisation; 6.3 Beschreibung des Studienablaufs

Ursprünglicher Text:

Visite 1 (14 +/-7 Tage nach Screening-Untersuchung)

Geänderter Text:

Visite 1 (2 bis 6 Wochen nach Screening-Untersuchung)

Grund der Änderung:

Im Rahmen der bisherigen Studiendurchführung hat sich gezeigt, dass das bisher gewählte Zeitfenster aufgrund der umfangreichen Screening-Untersuchungen nicht ausreichend ist.

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken.

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmern:

Für die bisher in die Studie eingeschlossenen Patienten kommt es zu keinen Änderungen.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:

Es handelt sich hier um eine vorlagepflichtige Änderung.

Durch die Änderungen betroffene Dokumente:

Diese Änderung betrifft sowohl den Prüfplan als auch die CRF und Patienteninformation.

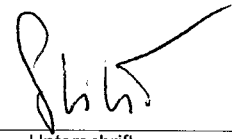
6. Unterschriften zum Amendment

Bestätigung des Prüfplans

Leiter der klinischen Prüfung

31.08.2010

Datum



Unterschrift

Biometriker

2010-09-01

Datum



Unterschrift