

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

- Synopse -

Version 01, 14.10.2021

**Vitamin K1 Gabe zur Verlangsamung der
Gefäßverkalkung bei Hämodialysepatienten**

Prospektive, randomisierte, multizentrische, multinationale, nicht-Placebo-kontrollierte
klinische Studie

EudraCT Nummer: 2010-021264-14

Vorlage-Nummer: 4038424

Kurztitel: VitaVask

Sponsor der klinischen Prüfung:

RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan
der Medizinischen Fakultät Univ.- Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. Jürgen Floege
Medizinische Klinik II
Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 89530, Fax: 0241/80 3389531

Autor des Ergebnisberichtes:

Prof. Dr. Jürgen Floege
Medizinische Klinik II
Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 89530, Fax: 0241/80 3389531

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
Titel der Studie	Vitamin K1 Gabe zur Verlangsamung der Gefäßverkalkung bei Hämodialysepatienten (VitaVasK)
Prüfer der klinischen Prüfung	<p>Prof. Dr. med. Jürgen Flöge, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Aachen, Dialysezentrum Geilenkirchen, Geilenkirchen und KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Stolberg</p> <p>Dr. med. Roland Böhm, KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Aachen</p> <p>Dr. med Christoph Kuppe, Diaverum Erkelenz, Erkelenz und Diaverum Heinsberg, Heinsberg</p> <p>Dr. Christoph Kopp, Medizinische Klinik 4, Universitätsklinikum Erlangen</p> <p>Dr. med. Orpheus Liangos, Medizinische Klinik III Klinikum Coburg GmbH und KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Coburg</p> <p>Ralf Westenfeld, Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Düsseldorf</p> <p>Prof. Dr. med. Gerd Hetzel, DaVita Clinical Research, Düsseldorf</p> <p>Prof. Dr. Michel Jadoul, Div. of Nephrology, Université catholique de Louvain, Belgien</p> <p>Prof. Pieter Evenepoel, UZ Leuven, Belgien</p> <p>Prof. Dr. Peter Stenvinkel, Dept. of Renal Medicine K56, Karolinska Institut Stockholm, Schweden</p>
Studienzentrum/-zentren:	<p>Uniklinik RWTH Aachen Medizinische Klinik II Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen</p> <p>Universitätsklinikum Erlangen</p>

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
	<p>Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie Krankenhausstr. 12 91054 Erlangen</p> <p>Klinikum Coburg III. Medizinische Klinik, Nephrologie Ketschendorfer Str. 33 96450 Coburg</p> <p>KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., KfH- Nierenzentrum Gustav-Hirschfeld-Ring 8 96450 Coburg</p> <p>Universitätsklinikum Düsseldorf Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf</p> <p>DaVita Clinical Research Deutschland GmbH, Bismarckstrasse 101 40210 Düsseldorf</p> <p>Div. of Nephrology, Universität Brüssel 10 Avenue Hippocrate 1200 Brüssel, Belgien</p> <p>UZ Leuven campus Gasthuisberg Herestraat 49 3000 Leuven, Belgien</p> <p>Dept. of Renal Medicine K56, Karolinska Institut Stockholm Universitätsklinik Huddinge 14186 Stockholm, Schweden</p> <p><u>Satellitenzentren:</u></p> <p>Dialysezentrum Geilenkirchen Herzog-Wilhelm-Str. 105</p>

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
	52511 Geilenkirchen KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. KfH-Nierenzentrum Ritzefeldstraße 14 52222 Stolberg KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. KfH-Nierenzentrum Schurzelter Straße 564 52072 Aachen Diaverum Erkelenz Tenholtzer Str. 43a 41812 Erkelenz Medizinisches Versorgungszentrum Diaverum Heinsberg Stiftstr. 21 52525 Heinsberg
Publikationen	Manuskript wird derzeit erstellt und soll im Juli zur Publikation eingereicht werden.
Studienzeitraum	First-Patient-In: 01.10.2013 Last-Patient-Out: 17.07.2020 Die Studiendauer beträgt pro Patient 6 Jahre (18-monatige Behandlungsphase und Telefoninterviews (follow-up) 3 und 5 Jahre nach Einschluss in die Studie). Die Studie wurde am 21.07.2020 aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten beendet.
Phase der klinischen Prüfung	Phase III
Art des Vorhabens	Die Fragestellung, ob durch die 3x wöchentliche 18-monatige Gabe von Vitamin K1 die Gefäßverkalkung bei Hämodialysepatienten verlangsamt wird, sollte untersucht werden. Der Studienablauf ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
	<p>Randomisation (n = 348)</p> <p>IC</p> <p>n = 174</p> <p>Standard care</p> <p>n = 174</p> <p>Standard care + Vitamin K1 5 mg 3x/week</p> <p>-4w -2w 0 1 mo. 12 mo. 18 mo. 3 y. 5 y.</p> <p>Blood drawing: X X X X</p> <p>Chest MSCT: X X X X</p> <p>Telephone interview: X X</p>
Studienziele	<p>Ziel der Studie war, zu zeigen, dass eine Therapie, die auf einer dreimal wöchentlichen Gabe (d.h. bei jeder Hämodialyse-Sitzung) von Vitamin K1 über einen Zeitraum von 18 Monaten basiert, das Fortschreiten von Koronararterien- und Thoraxaortenverkalkungen im Vergleich zur Standardbehandlung abschwächt.</p> <p>Weiterhin sollte analysiert werden, ob diese Einnahme zu einer Abschwächung der Verkalkung von Aorten- und Mitralklappe und zu einer Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE, d.h. Summe aus Myokardinfarkt, akutem Koronarsyndrom, symptombedingter Revaskularisation, Schlaganfall, Embolie, kardiovaskulärem Tod), der Gesamtmortalität und des Plasmaspiegels von dpucMGP sowie zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von dpcMGP führt.</p>
Primärer Zielparameter	Primäres Zielkriterium sind die Verkalkung der Aorta (Volume Score) und die Koronarverkalkung (Volume Score).

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
Sekundäre Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Verkalkung der Aorta (Agatston Score) • Koronarverkalkung (Agatston Score) • Anteil der Patienten mit Rückgang der Aorten- bzw. Koronarverkalkung um mindestens 10% im Vergleich zur Baseline-Messung (jeweils Volume und Agatston Score) • Verkalkung der Aorten-/ Mitralklappe (jeweils Volume und Agatston Score) • Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) • Mortalität
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, multizentrische, multinationale, nicht-Placebo-kontrollierte klinische Studie • Parallelgruppendesign (Vitamin K1 vs. kein Präparat) • 18-monatige Behandlungsphase
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>Handelsname: Ka-Vit® Tropfen Wirksubstanz: Vitamin K1 Dosis: 3-mal wöchentlich 5 mg Anwendungsgebiet: Gesichertes Anwendungsgebiet für KA-VIT Tropfen ist ausschließlich die Therapie von Vitamin K-Mangelzuständen sowie die Prävention von Vitamin K-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können. Art der Einnahme: oral Chargennummer: Q021301; Q021407; Q051503; Q051505; Q061507; Q081515; Q091517; Q111522; Q111525; Q041602; Q041605; Q071609; Q071610; Q021703; Q041707; Q051713; Q071716; Q051803; Q031908; Q121914</p>
Behandlungsdauer	18 Monate

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
Vergleichsbedingung/ -medikation	Standardtherapie (kein Placebo)
Gesamtzahl Patienten	Geplante Fallzahl: 348 Patienten (174 Patienten pro Gruppe) Gescreente Patienten: 111 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 62 Drop-outs: 19
Studienpopulation	Eingeschlossen wurden Patienten/innen über 18 Jahre alt mit der Indikation einer Hämodialyse. Die Patienten/innen wurden zu jeweils 50% in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert: Im Arm A: Standardtherapie Im Arm B: Vitamin K1, 3-mal wöchentlich 5 mg p.o.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen, mindestens 18 Jahre alt • Mindestens 6 Monate an Hämodialyse • Kalzifikationsscore > 100 • Unterschriebene Einwilligungserklärung • Lebenserwartung mindestens 18 Monate
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • bekannte Überempfindlichkeit gegen Vitamin K1 • Einnahme von Vitamin K • Thrombose in Vorgeschichte • Einnahme von Vitamin K Antagonisten, z.B. Marcumar® (aktuell oder in den letzten 3 Monaten vor Baseline) • Entzündliche Darmerkrankung • Kurzdarmsyndrom • Leberschädigung • Tumorerkrankungen • Mehr als ein Stent in einer Koronararterie plus ein oder mehrere Stents in einer weiteren Arterie • Hämoglobin < 70 g/L • Ruhepuls > 100/ Minute • Gegenwärtige Schwangerschaft oder Stillzeit • Frauen ohne angemessene Verhütung

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
	<ul style="list-style-type: none"> • Geistiger Zustand, der es dem Probanden unmöglich macht, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen • Probanden, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie sich an das Protokoll halten, z. B. unkooperatives Verhalten, Unfähigkeit, zu Nachuntersuchungen zu erscheinen und Unfähigkeit, die Studie zu beenden • Teilnahme an einer parallelen klinischen Studie oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 3 Monate • Probanden, die in irgendeinem Abhängigkeitsverhältnis zum Sponsor oder den Prüfärzten stehen • Angestellte des Sponsors oder der Prüfer • Probanden, die aufgrund einer gesetzlichen oder behördlichen Anordnung in eine Einrichtung eingewiesen wurden
<u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u>	<p>Klinische Sicherheitsvariablen und Laborparameter sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese und körperliche Untersuchung • Häufigkeit, Art, Schwere und Dauer von unerwünschten Ereignissen • Labortests, Messung von: Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Glukose, pH, Triglyceride, ASAT, ALAT, PTH, gesamte alkalische Phosphatase, Vitamin D₃ • einmalige zusätzliche Vollblutprobe (EDTA Blut) zur Bestimmung von Genpolymorphismen
<u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u>	<p>Der erste Wirksamkeitsendpunkt ist definiert als absolute Veränderung der thorakalen Aortenverkalkung, gemessen durch den Volumenscore bei der 18-Monats-Visite im Vergleich zur Baseline-Visite. Im Kontext der Studie sind "18 Monate" definiert als 18 Monate nach dem Baseline-Besuch plus oder minus 4 Wochen.</p> <p>Der zweite Wirksamkeitsendpunkt ist definiert als absolute Veränderung der Koronararterienverkalkung, gemessen durch</p>

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
	den Volumenscore bei der 18-Monats-Visite im Vergleich zur Baseline-Visite.
Statistische Methoden:	<p>Gruppenunterschiede im Hinblick auf die beiden primären Endpunkte (Verkalkung nach 18 Monaten) werden mittels eines 3-Faktor-ANCOVA-Modells ausgewertet, welches die Faktoren Behandlung, Zentrum und Baseline-Messung enthält.</p> <p>Die beiden Hypothesen sind hierarchisch geordnet, um das Signifikanzniveau von 5% einzuhalten.</p> <p>Die sekundären Endpunkte werden mit Hilfe multivariater Methoden ausgewertet.</p>
Wesentliche Prüfplanänderungen:	<p>Substantial Amendment (BfArM Genehmigung am 15.04.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> Hinzunahme der Asservierung einer einmaligen zusätzlichen Vollblutprobe (EDTA Blut) zur Bestimmung von Genpolymorphismen <p>Substantial Amendment (BfArM Genehmigung am 20.01.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> Korrektur der berechneten Fallzahl von 344 auf 348 Patienten Aufwandsentschädigung für die Patienten Aufnahme von den drei weiteren Ausschlusskriterien Einnahme von Vitamin K, Tumorerkrankungen und Ruhepuls > 100/ Minute Aufnahme einer Zusatzinformation hinsichtlich Abstinenz, Sterilisation Anpassung der korrekten Angaben zu FPFV (first patient first visit) und LPLV (last patient last visit) Zusatzinformation zur Etikettierung und Versand der Studienmedikation Gesonderte Auflistung im Hinblick auf die Adverse Event (AE) – Dokumentation

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
	<ul style="list-style-type: none"> • Substudie „zusätzliche nicht-invasive Messungen der Pulswellenanalyse <p>Substantial Amendment (BfArM Genehmigung am 26.07.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des Ausschlusskriteriums „Thrombosevorgeschichte“ und Zulassung von Shuntverschluss als Ausnahme. • Änderung des Ausschlusskriteriums „Coronary stent“ zu „More than one stent in one coronary artery plus one or more stents in an additional artery“ (Mehr als ein Stent in einer Koronararterie plus ein oder mehrere Stents in einer weiteren Arterie) • Korrektur der Angabe zur Haltbarkeit der Prüfmedikation

ZUSAMMENFASSUNG: In der Auswertung zeigt sich ein deutlicher Benefit einer Vitamin K1 Gabe in Hinblick auf den Progress von aortalen bzw. koronaren Verkalkungen. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin K1 offenbar wesentlich potenter als Vitamin K2 ist (gemessen an der Karboxylierung von Matrix-Gla Protein). Unsere Studie weist auf einen sehr sicheren und effektiven Weg hin, wie der Verkalkungsprogress im Herz-Kreislaufsystem von Dialysepatienten in Zukunft reduziert werden kann.

Wirksamkeitsergebnisse:

Primärer Endpunkt 1: Die Änderung des thorakalen Aortenalks von Baseline zu 12 Monate unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Vitamin K Gruppe und der Kontrollgruppe (p=0,3329). Der geschätzte Anstieg des thorakalen Aortenalks von Baseline zu 12 Monate ist in der Vitamin K Gruppe um 325,8 Scorepunkte (SE 334,0) niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Änderung des thorakalen Aortenalks von Baseline zu 18 Monate unterscheidet sich signifikant zwischen der Vitamin K Gruppe und der Kontrollgruppe (p=0,039). Der geschätzte Anstieg des Thorakalen Aortenalks von Baseline zu 18 Monate ist in der Vitamin K Gruppe um 892,1 Scorepunkte (SE 423,0) niedriger als in der Kontrollgruppe.

Primärer Endpunkt 2: Die Änderung des Koronarkalks von Baseline zu 12 Monate unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Vitamin K Gruppe und der Kontrollgruppe (p=0,147). Der

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1

geschätzte Anstieg des Koronarkalks von Baseline zu 12 Monate ist in der Vitamin K Gruppe um 265,7 Scorepunkte (SE 180,8) niedriger als in der Kontrollgruppe.

Die Änderung des Koronarkalks von Baseline zu 18 Monate unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Vitamin K Gruppe und der Kontrollgruppe (p=0,0790). Der geschätzte Anstieg des Koronarkalks von Baseline zu 12 Monate ist in der Vitamin K Gruppe um 412,7 Scorepunkte (SE 225,4) niedriger als in der Kontrollgruppe.

Wurde die Verkalkungsprogression im Bereich der thorakalen Aorta bzw. Koronarien über den Agatston-Score statt Volumen-Score berechnet (sekundärer Endpunkt) ergab sich ein qualitativ gleiches Bild: signifikant geringere Progression fand sich in der Vitamin K1 Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe nach 18 Monaten, nicht aber 12 Monaten (Tabelle 1 + 2 unten). Weitere sekundäre Endpunkte betrafen Verkalkungen im Bereich der Mitral- bzw. Aortenklappe, auch hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 3 + 4 unten). Auch wenn verschiedene statistische Adjustierungsmodelle eingesetzt wurden (Model 2 bzw. 3) änderten sich diese Ergebnisse nicht.

Tabelle 1: Sekundärer Endpunkt Verkalkung der thorakalen Aorta Agatston-Score: Veränderungen der Agatston-Scores zwischen Baseline, 12 und 18 Monaten bei den Teilnehmern der VitaVasK-Studie und p-Werte, die sich aus den Sensitivitätsanalysen ergeben (Daten sind Mittelwerte (SE) und p-Wert).

		Model 1	Model 2	Model 3
Veränderungen des Agatston-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K	Baseline vs. 12 Monate	601,00 (334,30), 0,0774	578,59 (343,57), 0,0976	578,30 (344,30), 0,0987
	Baseline vs. 18 Monate	885,46 (420,54), 0,0396	853,74 (438,69), 0,0566	859,86 (439,51), 0,0555
Kontrolle	Baseline vs. 12 Monate	1102,68 (279,25), 0,0002	1101,93 (281,30), 0,0002	1082,69 (295,77), 0,0006
	Baseline vs. 18 Monate	2051,60 (356,69), <,0001	2058,47 (358,91), <,0001	2035,79 (368,87), <,0001
Veränderungen des Agatston-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K vs. Kontrolle	Baseline vs. 12 Monate	501,69 (435,59), 0,2542	523,34 (444,03), 0,2435	504,39 (453,90), 0,2713
	Baseline vs. 18 Monate	1166,14 (551,44), 0,0388	1204,73 (566,78), 0,0379	1175,93 (573,79), 0,0452

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1

Progression des Agatston-Scores der Verkalkung der thorakalen Aorta

Parameter:	Model 1*	Model 2 **	Model 3 ***
Zeit	<,0001	<,0001	<,0001
Gruppe	0,1122	0,2095	0,0566
Zeit & Gruppe	0,0993	0,0975	0,1107
Mittelpunkt	0,5751	0,0676	0,5701
Geschlecht	.	0,3355	0,3496
Alter	.	0,0196	0,0124
Raucher	.	.	0,2846
Diabetes Mellitus	.	.	0,1219

* - nur Mittelpunkt

** - auf Geschlecht und Alter angepasst

*** - auf Geschlecht, Alter, Raucherstatus und Diabetes Mellitus angepasst

Tabelle 2: Sekundärer Endpunkt Koronararterienverkalkung Agatston-Score: Veränderungen der Agatston-Scores zwischen Baseline, 12 und 18 Monaten bei den Teilnehmern der VitaVask-Studie und p-Werte, die sich aus den Sensitivitätsanalysen ergeben (Daten sind Mittelwerte (SE) und p-Wert).

		Model 1	Model 2	Model 3
Veränderungen des Agatston-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K	Baseline vs. 12 Monate	210,07 (154,23), 0,1783	209,94 (158,30), 0,1899	209,46 (159,30), 0,1938
	Baseline vs. 18 Monate	224,94 (189,48), 0,2398	225,19 (197,66), 0,2592	228,57 (198,46), 0,2543
Kontrolle	Baseline vs. 12 Monate	502,59 (129,87), 0,0003	502,55 (130,94), 0,0003	472,97 (138,12), 0,0011
	Baseline vs. 18 Monate	790,75 (166,09), <,0001	791,29 (167,54), <,0001	764,60 (172,58), <,0001
Veränderungen des Agatston-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K vs. Kontrolle	Baseline vs. 12 Monate	292,51 (201,63), 0,1521	292,61 (205,44), 0,1596	263,51 (210,84), 0,2165
	Baseline vs. 18 Monate	565,81 (251,97), 0,0284	566,09 (259,10), 0,0329	536,03 (263,01), 0,0462

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1

Progression des Agatston-Scores der Koronararterienverkalkung

Parameter:	Model 1*	Model 2 **	Model 3 ***
Zeit	0,0006	0,0008	0,0014
Gruppe	0,1554	0,3292	0,3688
Zeit & Gruppe	0,0863	0,0978	0,1266
Mittelpunkt	0,5898	0,6469	0,8037
Geschlecht	.	0,4858	0,8424
Alter	.	0,7619	0,7482
Raucher	.	.	0,0321
Diabetes Mellitus	.	.	0,0291

* - nur Mittelpunkt

** - auf Geschlecht und Alter angepasst

*** - auf Geschlecht, Alter, Raucherstatus und Diabetes Mellitus angepasst

Tabelle 3: Sekundärer Endpunkt Aortenklappen-Volumen-Score: Veränderungen der Agatston-Scores zwischen Baseline, 12 und 18 Monaten bei Teilnehmern der VitaVask-Studie und P-Werte, die sich aus den Sensitivitätsanalysen ergeben (Daten sind Mittelwerte (SE) und p-Wert).

		Model 1	Model 2	Model 3
Veränderungen des Volumen-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K	Baseline vs. 12 Monate	5,2157 (15,1878), 0,7325	4,4083 (15,6035), 0,7785	4,4433 (14,6656), 0,7630
	Baseline vs. 18 Monate	18,9369 (18,5188), 0,3107	17,6494 (19,3237), 0,3648	17,3413 (18,1365), 0,3431
Kontrolle	Baseline vs. 12 Monate	19,4965 (12,3839), 0,1208	19,4996 (12,4789), 0,1236	28,8737 (12,2935), 0,0224
	Baseline vs. 18 Monate	55,0688 (15,9444), 0,0010	55,0202 (16,0669), 0,0011	64,5405 (15,4774), 0,0001
Veränderungen des Volumen-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K vs. Kontrolle	Baseline vs. 12 Monate	14,2808 (19,5967), 0,4690	15,0913 (19,9798), 0,4531	24,4304 (19,1366), 0,2070
	Baseline vs. 18 Monate	36,1319 (24,4371), 0,1446	37,3708 (25,1298), 0,1424	47,1992 (23,8425), 0,0527

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1

Progression des Aortenklappen-Volumen-Scores

Parameter:	Model 1*	Model 2 **	Model 3 ***
Zeit	0,0059	0,0084	0,0025
Gruppe	0,4696	0,3172	0,8730
Zeit & Gruppe	0,2982	0,2960	0,1439
Mittelpunkt	0,5443	0,4226	0,0958
Geschlecht	.	0,3948	0,6272
Alter	.	0,3009	0,1137
Raucher	.	.	0,2237
Diabetes Mellitus	.	.	0,3243

* - nur Mittelpunkt

** - auf Geschlecht und Alter angepasst

*** - auf Geschlecht, Alter, Raucherstatus und Diabetes Mellitus angepasst

Tabelle 4: Sekundärer Endpunkt Mitralklappen-Volumen-Score: Veränderungen der Volumen-Scores zwischen Baseline, 12 und 18 Monaten bei den Teilnehmern der VitaVasK-Studie und P-Werte, die sich aus den Sensitivitätsanalysen ergeben (Daten sind Mittelwerte (SE) und p-Wert).

		Model 1	Model 2	Model 3
Veränderungen des Volumen-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K	Baseline vs. 12 Monate	80,9115 (71,5783), 0,2630	87,3787 (73,3800), 0,2387	87,4447 (73,4505), 0,2389
	Baseline vs. 18 Monate	159,10 (88,7954), 0,0784	170,62 (92,4105), 0,0700	169,96 (92,4976), 0,0714
Control	Baseline vs. 12 Monate	160,52 (63,2187), 0,0138	160,44 (63,6402), 0,0145	146,72 (65,3336), 0,0287
	Baseline vs. 18 Monate	258,44 (79,8658), 0,0020	259,61 (80,3658), 0,0021	247,02 (81,6121), 0,0037
Veränderungen des Volumen-Scores gegenüber Baseline innerhalb der Gruppen				
Vitamin K vs. Kontrolle	Baseline vs. 12 Monate	79,6089 (95,4990), 0,4079	73,0590 (97,1324), 0,4551	59,2749 (98,3029), 0,5490
	Baseline vs. 18 Monate	99,3404 (119,43), 0,4089	88,9958 (122,47), 0,4704	77,0611 (123,35), 0,5347

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1

Progression des Mitralklappen-Volumen-Scores

Parameter:	Model 1*	Model 2 **	Model 3 ***
Zeit	0,0039	0,0037	0,0054
Gruppe	0,7810	0,4245	0,3456
Zeit & Gruppe	0,6731	0,7318	0,8065
Mittelpunkt	0,6488	0,0652	0,7818
Geschlecht	.	0,5533	0,7484
Alter	.	0,3665	0,2293
Raucher	.	.	0,1697
Diabetes Mellitus	.	.	0,3883

* - nur Mittelpunkt

** - auf Geschlecht und Alter angepasst

*** - auf Geschlecht, Alter, Raucherstatus und Diabetes Mellitus angepasst

Der geplante sekundäre Endpunkt „Anteil der Patienten mit Rückgang der Aorten- bzw. Koronarverkalkung um mindestens 10% im Vergleich zur Baseline-Messung“ konnte angesichts fehlender Ereignisse nicht ausgewertet werden.

Der geplante sekundäre Endpunkt Todesfälle bzw. „major cardiovascular events“ (MACE) konnte angesichts der geringen Fallzahlen nicht ausgewertet werden. Es fand sich jedoch keine gesteigerte Mortalität oder MACE-Eventrate in der Vitamin K1 Gruppe (siehe unten).

Sicherheitsergebnisse:

Es wurden 30 Studienteilnehmer in die Behandlungsgruppe und 32 Teilnehmer in die Kontrollgruppe randomisiert. Insgesamt sind 146 AEs und 118 SAEs aufgetreten, davon 55 AEs in der Behandlungsgruppe und 53 SAEs in der Kontrollgruppe. Das Risiko einer Nebenwirkungsreaktion durch Vitamin K1 wurde bei der Konzeption des Studienaufbaus als gering bis nicht vorhanden eingeschätzt. Die Annahme, dass Nebenwirkungsreaktionen ausbleiben, konnte im Verlauf der Studie bestätigt werden. Es traten keine AEs oder SAEs im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf.

Tabelle 5: Auflistung der AEs und SAEs:

Legende:

Pat. ID: Fett = Behandlungsgruppe

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1

Schwerwiegend: 1 = ja, 2 = nein;

Intensität: 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer

Kausalität: 1 = sicher, 2 = wahrscheinlich, 3 = möglich, 4 = unwahrscheinlich, 5 = kein Zusammenhang;

Maßnahme: 1 = keine, 2 = Reduktion der Dosis, 3 = Absetzen und erneute Applikation, 4 = Studienabbruch, 5 = Begleitmedikation, 6 = stationäre Behandlung

Ausgang: 1 = Wiederherstellung, 2 = in Besserung, 3 = keine Veränderung, 4 = wiederhergestellt mit dauerhaften Schäden, 5 = nicht ausreichende Weiterverfolgung, 6 = Tod

Pat. ID	Event	Beginn	Ende	Schwerwiegend	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ausgang
01-001	Ermüdung	12.11.2013	15.11.2013	2	1	5	1	1
	Erkältung	18.11.2013	20.11.2013	2	1	5	1	1
	Pat. berichtet über Magenprobleme	22.11.2013	22.11.2013	2	2	5	Gastro Termin	2
	Druckgefühl in der Herzgegend	09.12.2013	11.12.2013	2	1	5	EKG Checkup	1
	Pat. Gibt Druckgefühl im Brust- und Herzbereich an	09.12.2013	11.12.2013	2	1	5	1	2
	RR Abfall (während HD)	10.02.2014	10.02.2014	2	2	5	5	2
	RR Abfall	12.03.2014	12.03.2014	2	2	5	UF raus, Beine hoch	2
	Pat. berichtet wässrige Stühle und Schwindel	21.03.2014	24.03.2014	2	2	5	1	2
	Sodbrennen, Übelkeit und erbrechen	09.04.2014	09.04.2014	2	2	5	5	2
	Abends zuvor erbrechen, Übelkeit und Diarrhoen. Während der HD Bauchschmerzen und Erbrechen	02.05.2014	02.05.2014	2	2	5	5	2
	Pat. lehnt Vit K Tropfen ab, hat erbrechen und Bauchschmerzen	05.05.2014	05.05.2014	2	2	5	1	2
	Hoher RR (bei HD 192/99)	16.05.2014	16.05.2014	2	2	5	1	2
	Krämpfe	25.07.2014	25.07.2014	2	2	5	5	2
	RR hoch(bei HD), Probleme mit Restless legs	15.09.2014	22.09.2014	2	2	5	5	2
RR hoch(bei HD) 245/139	03.10.2014	ongoing	2	2	5	5	4	

Prüfer
Prüfzentrum
EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
	Pat. fühlt sich schlecht wegen hohem RR	31.10.2014	31.10.2014	2	2	5	1	2
	Erbrechen und Übelkeit	21.11.2014	21.11.2014	2	2	5	1	2
	RR abfall bis zu 89/39	15.12.2014	15.12.2014	2	2	5	5	2
	RR abfall	02.01.2015	05.01.2015	2	2	5	5	2
	Dyspnoe, dekomp. Herzinsuffizienz	01.04.2018	04.04.2018	1	1	5	1	6
01-005	Ameisenlaufen und unruhige Beine	10.11.2014	14.11.2014	2	1	5	1	2
	Kurzatmung und Schlapheit	14.11.2014	16.11.2014	2	1	5	1	2
01-007	Ausgeprägte polytope Lebermetastasierung	13.10.2014	Lost-to follow-up	1	3	5	6	5
	1. Zyklus zur Chemotherapie	18.11.2014	22.11.2014	1	3	5	6	4
	2. Zyklus zur Chemotherapie	11.12.2014	13.12.2014	1	3	5	6	4
	Shuntverschluss	26.12.2014	05.01.2015	1	2	5	6	2
	4. Zyklus der Chemotherapie	26.01.2015	28.01.2015	1	3	5	6	4
	5. Zyklus der Chemotherapie	16.02.2015	18.02.2015	1	3	5	6	4
	6. Zyklus der Chemotherapie	09.03.2015	11.03.2015	1	3	5	6	4
	AZ Minderung, interm. Schmerzen der li. Flanke, Schlapheit	16.06.2015	24.06.2015	1	3	5	6	2
	Tumorprogress bei bek. Magen CA, (neue Chemozyklen)	30.06.2015	Lost-to follow-up	1	3	5	6	5
	AZ Verschlechterung, Fieber und Colitis	12.07.2015	15.07.2015	1	2	5	5,6	2
	Elektive Portanlage	16.07.2015	16.07.2015	2	2	5	6	4
	stat. Aufnahme zur TACE (transarterielle Chemo-embolisation)	20.10.2015	22.10.2015	1	2	5	5,6	4
	AZ Verschlechterung mit Fieber und Schüttelfrost	12.11.2015	14.11.2015	1	1	5	5,6	2
	Stat. Aufnahme zur TACE	08.12.2015	09.12.2015	1	2	5	5,6	4
AZ Verschlechterung/ Diarrhoen	16.12.2015	05.01.2016	1	3	5	5,6	2	
01-010	Medizinische Abklärung Tachykardie (EKG 140/min)	20.10.2014	23.10.2014	2	2	5	5	4
	Angiographie wegen Gangrän	07.01.2015	09.01.2015	2	2	5	6	2
	Geplante OP zur Zehamputation	16.03.2015	21.03.2015	2	3	5	6	2
	Aufnahme zur Angiographie	07.04.2015	13.05.2015	2	1	5	6	3
	Hyperkaliämie nach HD	20.07.2015	21.07.2015	1	2	5	5,6	1
	Geplante Aufnahme für Angiographie	17.08.2015	20.08.2015	2	2	5	6	3

Prüfer
Prüfzentrum
EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
	Geplante Aufnahme für Zehamputation	29.03.2016	05.04.2016	2	3	5	6	4
	CT Angiographie	03.01.2019	03.01.2019	1	2	5	6	3
	In-Stent Stenose AFS OS	08.04.2019	08.04.2019	1	3	5	6	3
	pAVK rechts mit vorhandener Nekrose	06.05.2019	09.05.2019	1	3	5	6	3
01-011	Shuntverschluss	18.10.2014	18.12.2014	2	2	5	6	2
	Akuter Shuntverschluss	19.01.2015	26.01.2015	1	2	5	6	1
	Valgusgonarthrose mit Knie TEP OP	02.03.2015	11.03.2015	1	3	5	6	4
	Akuter Shuntverschluss mit Thrombophlebitis	18.03.2015	25.03.2015	1	3	5	6	1
01-014	GAVE Syndrom, Hämätinerbrechen, Teerstuhl	01.10.2015	05.10.2015	1	2	5	6	2
01-018	Immunglobulin- therapie wegen MMN (elektive Aufnahme)	20.07.2015	21.07.2015	2	2	5	5,6	3
01-021	Nierentransplantation	24.01.2016	24.01.2016	2	3	5	4	1
01-023	Shuntstenose mit Abflussstörung	21.06.2016	23.06.2016	2	2	5	6	2
	Operation bei Gynäkomastie	18.10.2016	21.10.2016	2	1	5	6	1
01-024	GOLD, Infekt, Luftnot	22.01.2017	06.02.2017	1	2	5	6	2
	Shuntvenenthrombose	23.05.2018	25.05.2018	1	3	5	6	1
	Shunt Dysfunktion und Hyperkalämie	25.07.2018	28.07.2018	1	3	5	6	1
	Dyspnoe	18.02.2019	26.02.2019	1	2	5	1	1
01-028	Shuntverschluss	16.03.2017	17.03.2017	1	2	5	5, 6	1
	Oberschenkelhalsbruch aufgrund eines Sturzes und Herzinfarkt	03.04.2018	24.04.2018	1	3	5	6	4
01-032	Lungenödem	26.06.2018	30.01.2017	1	3	5	6	1
	stat. Aufnahme mit Verdacht auf Infektion an Shuntpunktions-stelle	11.07.2018	07.09.2018	1	3	5	6	1
	Aufenthalt zur HKU und Cardio MR	05.09.2018	15.09.2018	1	3	5	6	1
	Arterienwanddefekt aufgrund einer Shuntnadel Dislokation	02.04.2019	06.04.2019	1	3	5	6	1
01-033	Entzündung linker Knöchel	01.01.2019	31.03.2019	2	1	5	1	1
01-040	NSTEMI	08.05.2018	30.05.2018	1	3	5	6	2
01-041	Sturz	08.03.2018	08.03.2018	2	3	5	1	5
	Sturz auf Heimweg nach CT vor der Klinik	09.03.2018	09.03.2018	2	1	5	1	1
	Exsikkose	13.03.2018	13.03.2018	2	2	5	1	1

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de							
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®							
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1							
	Diarrhoe	13.03.2018	15.03.2018	1	2	5	6	1	
03-004	NSTEMI	16.08.2017	02.09.2017	1	3	5	1	6	
04-001	Entfernung eines Lidtumors	09.11.2015	09.11.2015	2	2	5	1	1	
	Ödeme, Dyspnoe, AZ Verschlechterung, Pleuraerguss, Stauungs-pneumonie	05.05.2018	25.05.2018	1	2	5	6	2	
	Wechsel des Vorhofkatheters wegen Leckage	12.11.2019	13.11.2019	1	2	5	6	1	
04-002	Dyspnoe	15.11.2015	21.11.2015	1	3	5	5,6	2	
	Instabile Angina Pectoris	09.12.2015	17.12.2015	1	2	5	6	1	
	Unspezifische Brustschmerzen	09.12.2015	17.12.2015	1	2	5	6	1	
	Bronchitis, Fieber, blutiger Auswurf	18.01.2016	08.02.2016	1	2	5	6	2	
	geplante PTA ACI links	10.02.2016	15.02.2016	2	1	5	6	1	
04-003	Rückenschmerzen	03.11.2015	12.11.2015	1	2	5	5,6	2	
	Heiserkeit, Erkältung	10.12.2015	22.12.2015	2	1	5	1	1	
	Broncho-pneumonie	15.12.2015	22.12.2015	1	2	5	6	1	
	Schüttelfrost	15.12.2015	22.12.2015	1	1	5	1	1	
	Schmerzhafte Hand und livide Verfärbung am Shuntarm	09.02.2016	11.02.2016	2	1	5	6	1	
	Shuntverschluss, Operation und AK-Anlage	09.02.2016	11.02.2016	2	1	5	6	1	
	reduzierter AZ nach OP	11.02.2016	20.02.2016	1	2	5	6	2	
	Somnolenz bei respiratorischer Insuffizienz	14.03.2016	06.04.2016	2	2	5	6	2	
	reduzierter AZ, geriatische Reha	09.04.2016	18.05.2016	2	1	5	6	2	
	Batteriewechsel SM-Sonde	21.09.2016	26.09.2016	2	1	5	6	1	
	Infizierte Wunden, MRSA	17.01.2017	24.01.2017	1	2	5	6	2	
	Gastrointestinale Blutung; Lactatizidose	10.02.2017	10.02.2017	1	3	5	6	6	
04-004	Dyspnoe	12.12.2015	25.12.2015	2	2	4	1	1	
	Husten + Atemnot + Kopfschmerzen	08.04.2016	18.04.2016	2	1	5	5	1	
	geblicher Auswurf	06.06.2016	18.06.2016	2	1	5	5	1	
	Shuntverschluss	18.06.2016	20.06.2016	1	1	5	6	1	
	Shuntinfektion	30.06.2016	02.07.2016	1	1	5	6	2	
	Schwindel	04.07.2016	04.07.2016	2	2	5	1	1	
	Shuntverschluss	06.07.2016	07.07.2016	1	1	5	6	1	

Prüfer
Prüfzentrum
EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
04-005	wg. Depressiver Krise setzt der Patient Dialysen aus	01.08.2016	10.08.2016	2	2	5	1	2
	Shuntverschluss	17.09.2016	23.09.2016	2	1	5	6	1
	Psychisches Belastungssyndrom	07.10.2016	14.10.2016	2	2	5	6	1
	Obstipation	10.10.2016	Lost-to follow-up	2	1	5	5	5
	Shuntverschluss	15.11.2016	16.11.2016	2	2	5	6	1
	Shuntverschluss	25.11.2016	25.11.2016	2	2	5	6	1
	Schwächeanfall	28.11.2015	18.11.2015	2	1	5	1	1
	Herpes Zoster mit Meningoenzephalitis	20.08.2016	19.09.2016	1	3	5	6	1
	Dislozierte Schenkelhalsfraktur rechts	29.09.2016	21.10.2016	1	3	5	6	1
	Herzinfarkt, Koronarsystem-Reevaluation bei Zustand nach NSTEMI; PTA der rechten ACI	14.04.2017	09.08.2017	1	2	5	6	2
	komplizierter Harnwegsinfekt und Sturz	05.05.2017	12.05.2017	1	3	5	6	2
	Oberschenkelgelenk-Fraktur	21.12.2017	13.01.2018	1	3	5	6	4
	Übelkeit und Erbrechen bei Norovirus	18.01.2018	30.01.2018	1	2	5	6	1
	Unwohlsein, hypertensive Entgleisung	12.04.2019	17.04.2019	1	2	5	6	2
	Erneute hypertensive Entgleisung	03.05.2019	11.05.2019	1	2	5	6	2
	SHT Grad I, Schürfwunde Kopf	27.11.2019	03.12.2019	1	2	5	6	2
	Thrombose der V. Cephalica am linken Arm mit Hämatom	08.01.2020	14.01.2020	1	2	5	6	1
	Hämorrhagische Anämie	08.01.2020	14.01.2020	1	2	5	6	1
	Shunt Dysfunktion	17.01.2020	25.01.2020	1	2	5	6	1
	Normozytäre normochrome Anämie	17.01.2020	25.01.2020	1	1	5	6	1
Revision AV-Shunt	26.03.2020	31.03.2020	1	2	5	6	2	
v.A. Kapselriss	24.04.2020	25.04.2020	1	1	5	1	1	
04-006	DSA mit Shunt linkes Bein	30.06.2016	01.07.2016	1	1	5	6	1
	Eitrige Bronchitis	03.10.2016	14.10.2016	2	1	5	5	1
	akute Pneumonie	06.05.2017	13.05.2017	1	2	5	6	2
	Verschluss Bypass, Pneumonie	20.09.2019	09.10.2019	1	2	5	6	2
04-007	zur TPL abgeraten	05.01.2017	06.01.2017	1	1	5	6	1

Prüfer
Prüfzentrum
EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
	Stat. Aufnahme wegen Transplantation; es fand jedoch keine statt aufgrund eines schadhafte Organs	05.01.2017	06.01.2017	1	1	5	6	1
	Nierentransplantation	29.04.2017	29.04.2017	1	1	5	6	1
04-009	AV-Block	20.01.2016	27.01.2016	1	2	5	6	1
04-010	Erkältung	22.02.2016	30.03.2016	1	1	5	5	1
	zunehmende Dyspnoe, Tachykardie	10.05.2018	25.05.2018	1	2	5	6	2
	atypisches Vorhofflattern	06.07.2018	04.08.2018	1	2	5	6	2
	zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation	17.10.2018	24.10.2018	2	2	5	6	2
	electiv geplante PCI der RCA bei bekannter KHK	13.11.2018	17.11.2018	2	2	5	6	2
04-012	Hypertensive Krise	09.01.2017	09.01.2017	1	2	5	5,6	1
04-014	PTA Unterschenkel bei Nekrose Zehe II rechts	18.07.2016	19.07.2016	2	1	5	6	1
	Rezidivierende Panikattacke, Erregungszustand	22.10.2016	27.10.2016	1	2	5	6	2
	Colestase bei Gallengangstenose, Gallengangstent	29.06.2017	20.10.2017	1	3	5	6	2
	AZ Verschlechterung, Stentwechsel	15.01.2018	18.11.2018	2	2	5	6	2
	Dekubitus im linken Gesäßbereich	19.02.2018	23.02.2018	1	2	5	6	2
	ERCP mit Stententfernung	13.04.2018	16.04.2018	2	2	5	6	2
	periprothetische Femurfraktur mit anschließender postoperativer Multiorgan-Dysbalance, Multiorganversagen	27.09.2018	14.10.2018	1	3	5	6	6
04-015	Sepsis mit Entfernung ... + Zehenamputation rechter Fuß	18.08.2016	16.09.2016	1	2	5	6	1
04-016	respiratorische Insuffizienz	16.06.2016	18.06.2016	1	2	5	6	1
	Shuntverschluss	23.08.2016	26.08.2016	2	1	5	6	1
	Shuntverschluss	06.12.2016	07.12.2016	2	1	5	6	1
	Stenose der rechten Vena brachiocephalica	25.07.2017	28.07.2017	1	2	5	6	1
	Nierentransplantation	12.11.2017	14.11.2017	1	1	5	6,4	1
04-018	Hämorrhoiden	27.06.2018	01.07.2018	1	2	5	6	2
	Perianaler Blutabgang	11.07.2018	12.07.2018	1	1	5	6	2

Prüfer

Prüfzentrum

EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
	Transfusions-relevanter Hb-Abfall	25.07.2018	26.07.2018	1	2	5	6	2
04-022	Nierentransplantation	10.10.2018	Lost-to follow-up	1	3	5	4	1
04-023	Nierentransplantation	28.10.2018	Lost-to follow-up	1	3	5	4	2
04-024	Metastasensuspikte Lymphknoten	16.12.2019	28.12.2019	1	2	5	6	3
	Diplopie	16.12.2019	28.12.2019	1	2	5	1	3
	Bisswunde Zunge basal	26.03.2020	26.03.2020	2	1	5	5,6	1
05-001	Synkope nach Dialyse	30.06.2018	02.07.2018	1	1	5	1	1
	Krampfanfälle nach Dialyse	26.07.2018	05.08.2018	1	1	5	5	1
	Krampf	05.12.2019	18.12.2019	2	1	5	5	1
	Verschluss der AV-Fistel	07.12.2019	07.12.2019	2	1	5	6	1
	GI-Blutung	15.12.2019	17.12.2019	2	1	5	6	1
	Verschluss der AV-Fistel	15.12.2019	15.12.2019	2	1	5	6	1
	Verschluss der AV-Fistel	21.12.2019	23.12.2019	1	1	5	6	1
05-003	Krampf aufgrund von Epilepsie	18.02.2020	29.02.2020	2	1	5	5	1
	Infektion Austrittsstelle zentraler Dialysekatheter	01.04.2019	11.04.2019	2	1	5	5	1
	Verschluss der AV-Fistel	12.04.2019	14.04.2019	1	1	5	6	1
	Übelkeit	25.04.2019	25.04.2019	2	1	5	5	1
	Thrombotized AV-fistula	13.06.2019	16.06.2019	1	1	5	5,6	4
	AV-fistula surgery	22.08.2019	24.08.2019	1	1	5	5,6	1
	Transischämische Attacke	07.10.2019	11.10.2019	2	2	5	5,6	1
	Diplopie	10.10.2019	11.10.2019	1	1	5	5,6	1
	Metastasen-suspekter Lymphknoten	10.10.2019	11.10.2019	1	3	5	5,6	1
	Gastrointestinale Blutung	31.10.2019	05.11.2019	1	2	5	5,6	1
	Bauchschmerzen	08.01.2020	Lost-to follow-up	2	3	5	5	1
	Geplanter Krankenhausaufenthalt zum Wickeln von A. gastroduodenalis	19.01.2020	21.01.2020	1	1	5	5,6	1
	Verstopfung	03.02.2020	Lost-to follow-up	2	1	5	5	1
05-005	Tod durch Nierenkrebs	13.04.2020	13.04.2020	1	3	5	1	6
	Infektion der oberen Atemwege	01.03.2019	15.03.2019	2	1	5	1	1

Prüfer
Prüfzentrum
EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
06-003	Thrombose der AV-Graft	07.06.2019	08.06.2019	1	1	5	6	1
	Trombose Schlingentransplantat	09.10.2019	10.10.2019	2	1	5	5	1
	Blutung sekundär nach PTA	14.10.2019	25.10.2019	2	1	5	1	1
	GI-Blutung, Lungenentzündung durch COVID-19 mit Todesfolge	20.03.2020	08.04.2020	1	3	5	5	6
	Sturz	21.02.2018	21.02.2018	2	2	5	6	2
	Fraktur rechter Arm	01.03.2018	12.03.2018	1	3	5	6	2
	Intermittierender Durchfall	03.08.2018	12.09.2018	2	1	5	5	1
	Intermittierende Bauchschmerzen	03.08.2018	12.09.2018	2	1	5	5	1
	Intermittierende Verstopfung	06.08.2018	11.09.2018	2	1	5	5	1
	Fieber nach Impfung	15.12.2018	16.12.2018	2	1	5	1	1
	Abdominale Krämpfe nach Impfung	15.12.2018	16.12.2018	2	1	5	1	1
	Osteopenie	01.03.2019	Lost-to follow-up	2	1	5	1	5
	Sinusitis	02.03.2019	11.03.2019	2	1	5	1	1
	Bronchitis	06.03.2019	15.03.2019	2	1	5	1	1
	Intermittierender Durchfall	15.04.2019	Lost-to follow-up	2	1	5	1	5
	Hypokaliämie	22.04.2019	26.04.2019	2	1	5	1	1
	Bronchitis	01.10.2019	01.11.2019	2	1	5	1	1
	Verschlimmerung der Schlaflosigkeit	11.10.2019	Lost-to follow-up	2	1	5	1	5
	Sturz	01.11.2019	01.11.2019	2	1	5	1	1
	Verschlimmerung der Verstopfung	01.12.2019	01.01.2020	2	1	5	1	1
Verdacht auf Rippenfraktur	09.12.2019	13.12.2019	2	1	5	1	1	
Infektion der oberen Atemwege	22.02.2020	31.03.2020	2	1	5	1	1	
Kopfschmerzen	03.06.2020	05.06.2020	2	1	5	1	1	
Schmerzen in der Region des Herzens	13.07.2020	18.07.2020	2	1	5	EKG Checkup	1	
06-004	Hypotonie während der Dialyse	12.09.2018	12.09.2018	2	1	5	1	1
	Nierentransplantation	09.11.2018	04.12.2018	1	3	5	4	2
07-002	Supine vena cava Syndrom → Angioplastie	11.12.2017	12.12.2017	1	3	5	6	1
	Schlafapnoe	05.07.2018	Lost-to follow-up	2	2	5	1	3
	Bindehautentzündung	19.07.2018	31.07.2018	2	1	5	5	1

Prüfer
Prüfzentrum
EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
	Hypertonie	08.08.2018	15.08.2018	2	2	5	5	1
	Partielle obere Einflusstauung (Vena-Cava-superior Syndrom)	30.08.2018	29.09.2019	1	3	5	6	1
	Leistenhämatom rechts	29.09.2018	29.11.2018	2	2	5	1	1
	Ödem im rechten Bein	04.10.2018	29.11.2018	2	2	5	1	1
	Cellulitis am rechten Bein	18.10.2018	25.10.2018	2	2	5	5	1
	Hypertonie	06.12.2018	Lost-to follow-up	2	2	5	1	3
	hoher Verdacht auf eine Venenverengung	18.05.2019	Lost-to follow-up	2	2	5	5,6	2
07-003	Elective Koloskopie	11.12.2017	12.12.2017	2	1	5	1	1
	Hypophosphotemie	14.02.2018	19.02.2018	2	1	5	5	1
	Hyperkaliämie	04.04.2018	11.04.2018	2	1	5	5	1
	Fraktur linke Schulter	23.03.2019	23.03.2019	2	2	5	1	6
	Pneumonie	25.03.2019	03.04.2019	2	2	5	5	1
	Hyperkaliämie, Bradykardie	05.05.2019	lost-to follow-up	1	3	5	6	5
07-004	Frieren während der Dialyse	06.01.2018	12.01.2018	2	1	5	5	1
	Hypertonie	01.02.2018	05.02.2018	2	1	5	5	1
	Gürtelrose	08.03.2018	22.03.2018	2	1	5	5	1
	Unterleibsschmerzen+Durchfall	16.07.2018	19.07.2018	2	1	5	5	1
	Unterleibsschmerzen+Durchfall	25.07.2018	17.09.2018	2	1	5	1	1
	septische Arthritis rechter Ellbogen	25.11.2018	02.12.2018	2	1	5	5	1
07-005	Akutes Lungenödem während des Rückflugs nach Belgien	10.01.2018	10.01.2018	2	3	5	6	1
	Hyperkaliämie	10.01.2018	10.01.2018	2	3	5	6	1
	Narbenabszess der ehemaligen Fistel	23.05.2018	28.05.2018	2	1	5	5,6	1
	Frieren während der Dialyse	20.10.2018	23.10.2018	2	1	5	5	1
07-006	Hohe Wahrscheinlichkeit eines intraluminalen Thrombus (AVF)	14.12.2017	19.12.2017	2	1	5	5	1
	Ischämische Kolitis, Hypotonie	30.06.2019	09.07.2019	1	2	5	6	1
	Hypotonie	19.07.2019	06.08.2019	1	2	5	6	1
	Hyperkalemie	04.03.2020	05.03.2020	1	3	5	6	1
07-008	Hypotonie	30.06.2019	30.08.2019	2	3	5	5	1
	Sturz	19.07.2019	19.07.2019	2	2	5	1	1
	Hypophosphatämie	29.08.2019	03.09.2019	2	1	5	5	1

Prüfer
Prüfzentrum
EudraCT

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

01 Medizinische Klinik II, Aachen

2010-021264-14

Sponsor		RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de						
Handelsname des Arzneimittels		Ka-Vit®						
Wirkstoff/ Aktive Substanz		Vitamin K1						
	Beidseitige Gonalgie	18.09.2019	Lost-to follow-up	2	1	5	1	3
	Meibomitis am rechten Auge	24.10.2019	Lost-to follow-up	2	2	5	5	1
08-001	Nodulair-Läsion rechter Oberlappen der Lunge	22.11.2019	17.12.2019	2	3	5	6	1
08-002	erhöhte Blutgerinnung	14.11.2018	20.11.2018	2	1	5	1	1
	Bronchitis	29.11.2018	07.12.2018	2	1	5	5	1
	Tendinose rechter Fuß	22.05.2019	11.12.2019	2	2	5	1	3
	zusätzliche Kompressionsfraktur	21.10.2019	11.12.2019	2	2	5	5	2
	Rippenfraktur	09.12.2019	11.12.2019	1	2	5	1	6
08-004	Staphylococcus lugdunensis-Infektion an AV-Fistel	11.03.2020	01.04.2020	2	1	5	5	1
	Reflux eosophagitis	12.03.2020	Lost-to follow-up	2	2	5	5	2
	Positive Kultur Staphylococcus Luadinensis bei Arterio-Veno-Fistel	14.03.2020	01.04.2020	1	2	5	6	1
	Clostridium Difficile mit Fieber, Müdigkeit und Durchfall	03.04.2020	10.04.2020	1	2	5	6	1
08-005	Angina Pectoris	26.10.2018	31.10.2018	1	2	5	6	1
	Appendagitis Epiploica	03.07.2019	15.07.2019	2	2	5	5	1
	akute Cholezystitis	03.07.2019	15.07.2019	2	2	5	6	1
	Übelkeit	03.07.2019	11.07.2019	2	2	5	5	1
	Akuter Myokardinfarkt	05.07.2019	07.07.2019	2	2	5	5	1
	Type II ischemia	05.07.2019	07.07.2019	2	2	5	1	1
	Stenose 70-80% Arteria Carotis Interna rechte Seite	26.08.2019	02.10.2019	2	2	5	6	1
	Hyperparathyreoidie	06.04.2020	Lost-to follow-up	2	2	5	5	6
Infektion unbekannter Ursache	18.05.2020	30.06.2020	2	1	5	1	1	
08-006	rezidivierendes Cornu cutaneum rechte Schulter	06.12.2018	Lost-to follow-up	2	1	5	1	5
	andauernder Husten	20.02.2019	Lost-to follow-up	2	2	5	1	5
	Schmerzen rechte Seite	04.03.2019	31.03.2019	2	2	5	5	2
	progressive Abnahme Schilddrüsen-stimulierendes Hormon	06.03.2019	07.01.2019	2	2	5	5	2

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de							
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®							
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1							
	diskrete Tendinose rechte Seite Patella	27.05.2020	27.05.2020	2	1	5	1	5
08-008	Atemwegsinfektion	03.12.2018	07.01.2019	1	3	5	6	6

Tabelle 6: Am häufigsten aufgetretene Events

Event	Kontrolle	Vitamin K1
Vaskulär	30	10
Kardial	18	7
Atemwegserkrankungen	11	14
Gastrointestinal	10	14
Infektionen	10	6

Tabelle 7: Auflistung und Grund für Todesfälle:

Patient ID	Arm	Datum	Grund	Kausalität
04-003	Kontrolle	10.02.17	Gastrointestinale Blutung; Lactatazidose	Kein Zusammenhang
03-004	Kontrolle	02.09.17	NSTEMI	Kein Zusammenhang
01-001	Vitamin K	04.04.2018	Dyspnoe, dekomp. Herzinsuffizienz	Kein Zusammenhang
04-014	Vitamin K	14.10.18	periprothetische Femurfraktur mit anschließender postoperativer Multiorgan-Dysbalance, Multiorganversagen	Kein Zusammenhang
08-008	Noch nicht randomisiert	07.01.19	Atemwegsinfektion	Kein Zusammenhang
08-002	Vitamin K	11.12.19	Rippenfraktur	Kein Zusammenhang
05-005	Kontrolle	08.04.20	GI-Blutung, Lungenentzündung durch COVID-19 mit Todesfolge	Kein Zusammenhang
05-003	Vitamin K	13.04.20	Tod durch Nierenkrebs	Kein Zusammenhang

SCHLUSSFOLGERUNG: Es findet sich – bei einer hohen, zu erwartenden Anzahl von AEs bzw. SAEs in dieser multimorbiden Population – kein Hinweis auf eine Zunahme von

Prüfer

Prof. Dr. med. Jürgen Flöge

Prüfzentrum

01 Medizinische Klinik II, Aachen

EudraCT

2010-021264-14

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ. - Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 3380092 Email: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Ka-Vit®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Vitamin K1
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Vielmehr weisen die Befunde eher auf eine Reduktion vorwiegend von kardiovaskulären AEs/SAEs hin, die allerdings angesichts der Gruppengröße mit Vorbehalt zu interpretieren sind und in größeren Studien überprüft werden müssen.	